

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE

PROGRAMA DE MESTRADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**AVALIAÇÃO DA IMPLANTAÇÃO DE UNIDADE DE ISOLAMENTO ESPECÍFICO
QUANTO ÀS TAXAS DE COLONIZAÇÃO OU INFECÇÃO POR BACTÉRIAS
MULTIRRESISTENTES EM AMBIENTE HOSPITALAR**

MICHELI CORAL ARRUDA

JOINVILLE

2018

MICHELI CORAL ARRUDA

**AVALIAÇÃO DA IMPLANTAÇÃO DE UNIDADE DE ISOLAMENTO ESPECÍFICO
QUANTO ÀS TAXAS DE COLONIZAÇÃO OU INFECÇÃO POR BACTÉRIAS
MULTIRRESISTENTES EM AMBIENTE HOSPITALAR**

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio
Ambiente na Universidade da Região de Joinville.
Orientador Dr. Paulo Henrique Condeixa de França

JOINVILLE

2018

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

A778a	<p>Arruda, Micheli Coral</p> <p>Avaliação da implantação de unidade de isolamento específico quanto às taxas de colonização ou infecção por bactérias multirresistentes em ambiente hospitalar/ Micheli Coral Arruda; orientador Dr. Paulo Henrique Condeixa de França. – Joinville: UNIVILLE, 2018.</p> <p>70 p.: il. ; 30 cm</p> <p>Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)</p> <p>1. Infecção hospitalar. 2. Isolamento hospitalar. 3. Drogas – Resistência em micro-organismo. I. França, Paulo Henrique Condeixa de (orient.). II. Título. CDD 616.014</p>
-------	---

Termo de Aprovação

“Avaliação da Implantação de Unidade de Isolamento Específico quanto as Taxas de Colonização ou Infecção por Bactérias Multirresistentes em Ambiente Hospitalar”

por

Micheli Coral Arruda

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Orientador (UNIVILLE)



Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

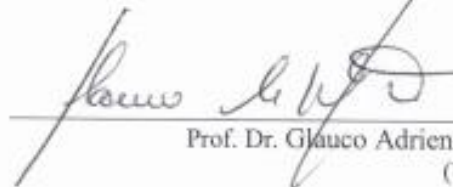
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Orientador (UNIVILLE)



Profa. Dra. Claudia Maria Dantas de Majo Carrilho
(UEL)



Prof. Dr. Glauco Adrieno Westphal
(UNIVILLE)

Joinville, 15 de fevereiro de 2018

Dedico esta, bem como todas às minhas demais conquistas, aos meus amados pais, Cidnei Vieira Arruda e Maura Coral Arruda.

Pai, a sua fé, esperança e positividade foram essenciais na minha formação. Mãe o seu amor e a sua superproteção me deram a certeza que eu nunca estaria sozinha. Juntos vocês me deram a segurança que eu precisava para seguir meu caminho, guiada por seus princípios de respeito, dignidade e honestidade ensinados diuturnamente.

Graças à vocês, os obstáculos foram ultrapassados, as vitórias foram conquistadas e hoje as alegrias são compartilhadas.

Essa conquista não é só minha, mas nossa!

Agradecimentos

Finalizada uma etapa particularmente importante da minha vida, não poderia deixar de expressar o mais profundo agradecimento a todos aqueles que me apoiaram nesta trajetória e contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço em primeiro lugar à Deus que iluminou o meu caminho durante esta trajetória e colocou nele pessoas preciosas e especiais.

Ao meu irmão Michel Coral Arruda por ser exemplo de inteligência e por duvidar da minha capacidade em alguns momentos, pois sendo ariana sou movida por desafios, e este foi propulsor da minha determinação, superação, evolução pessoal e intelectual.

A todos os familiares que sempre me incentivaram, apoiaram e torceram por mim.

Manifesto a minha eterna gratidão ao doutor Paulo Henrique Condeixa de França, orientador desta dissertação, pela sua simpatia desde o nosso primeiro encontro, por acreditar e confiar no meu potencial, mesmo sem nos conhecermos e sobre tudo pelo estímulo e contribuições na concretização deste.

Ao doutor Glauco Adrieno Westphal, pela disponibilidade, por suas valiosas contribuições e participações nas bancas.

A doutora Claudia Carrilho, pela disponibilidade e participação na banca examinadora.

Ao doutor Carlos José Serapião pelo apoio e confiança demonstrados ao longo dos anos que trabalhamos juntos, por todo aprendizado pautado pela sua cordialidade e elegância que muito admiro e estimo.

Saliento, o meu reconhecimento aos três ANJOS enviados por DEUS que iluminaram e preencheram este caminho:

Alexandre Biasi Cavalcanti, palavras não são suficientes para agradecer todas as contribuições, aprendizados e estímulos despendidos durante o desenvolvimento desta dissertação. Sua inteligência, diplomacia, paciência e educação contribuíram de forma incomensurável a minha formação pessoal e profissional.

Raquel Souza de Aguiar, simpatizei com você desde o nosso primeiro contato, mas não imaginava que nossa relação ultrapassaria os “murros” do hospital. Trabalhar ao seu lado é um prazer diário. Que a sua calma, bondade e paciência lhe conduzam ao sucesso.

Wagner Mariano Jardim, sua polidez e perfeccionismo são características admiráveis e contagiantes. Que as sementes da bondade, disponibilidade e agilidade que tens plantado lhe tragam ótimos frutos.

Meus ANJOS obrigado pela construção deste trabalho que é nosso!

Ao Tiago Mendonça, pelo apoio estatístico indispensável na concretização deste trabalho.

Ao doutor Luiz Henrique Melo por me instigar a pesquisar o mundo invisível das bactérias.

À Vanessa Kobs pela disponibilidade em me apresentar às bactérias.

À Telma Maiara Riffel pela elaboração dos relatórios de dados mensais e inúmeras explicações fornecidas.

À enfermeira Beatriz Schumacher pela carta de referência, carinho e amizade.

À professora Elviani Basso Moura pela concessão e oportunidade de realizar meu estágio de docência na disciplina Contexto Social e Profissional da Enfermagem.

Ao respeitado Programa de Pós-graduação em Mestrado em Saúde e Meio Ambiente da UNIVILLE

Aos vários mestres que tive o prazer de conviver ao longo da minha formação, pelo conhecimento transmitido e por me fazerem acreditar que sou capaz de transformar sonhos em realidade, através da busca pelo conhecimento.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo em nível de mestrado durante os dois anos de estudos.

Ao Hospital Dona Helena que autorizou a realização deste e cedeu os dados necessários para a concretização do trabalho.

A todos os profissionais do Hospital Dona Helena que contribuíram de alguma forma para a concretização deste.

À turma XV, do Programa de Pós-graduação em Mestrado em Saúde e Meio Ambiente da UNIVILLE, pela prazerosa e harmoniosa convivência. Vocês foram a melhor experiência da minha formação acadêmica.

À todas as minhas amigas, pelas alegrias e tristezas compartilhadas. As pausas dos estudos e trabalho junto à vocês, amenizaram o peso da sobrecarga.

À dança de salão e aos colegas da dança, pois foi nesse meio que encontrei refúgio do stress e através da dança que aprendi a ver e levar a vida de um jeito mais leve, tranquilo e prazeroso.

Por último, mas não menos importante, aos meus dois preciosos afilhados Davi e Vicente meus melhores e maiores presentes recebidos nesta vida, que mesmo sem saberem são grandes incentivadores da minha evolução humano.

Enfim, a todos aqueles que de uma maneira ou de outra contribuíram para que este estudo pudesse ser concluído.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Marthin Luther King)

RESUMO

O aumento da incidência das infecções associadas às bactérias multirresistentes (BMR) tem sido relatado em todo o mundo. Devido ao potencial para surtos associados aos cuidados de saúde, os hospitais têm desenvolvido políticas para prevenir a propagação de BMR, muitas vezes implementando métodos de *cohorting* – agrupamento físico de pacientes colonizados ou infectados com o mesmo microrganismo para confinar seus cuidados e evitar a transmissão para outros pacientes. A adoção do *cohorting* vem se mostrando eficaz na redução de infecções por BMR durante episódios de surtos; entretanto, sua eficácia fora de tais períodos é desconhecida. Objetivou-se avaliar se a transferência de pacientes colonizados ou infectados por BMR para unidade de internação específica para isolamento reduz a taxa global de colonização ou infecção por tais microrganismos. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo do tipo série temporal interrompida, conduzido nas enfermarias de um hospital geral privado, entre agosto de 2014 e julho de 2016. Para este estudo, foram consideradas como BMR: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; *Pseudomonas aeruginosa* resistente à ceftazidima, ciprofloxacina, carbapenêmicos ou cefepime; *Acinetobacter baumannii* resistente à ceftazidima ou carbapenêmicos; *Escherichia coli* resistente às cefalosporinas; *Klebsiella* spp. resistente às cefalosporinas; *Proteus mirabilis* resistente às cefalosporinas; Grupo CESP (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp.) resistente à ampicilina, amoxicilina/clavulanato, ticarcilina, cefalosporinas, tetraciclinas/tigeciclinas, polimixina-B/colistina ou nitrofurantoína; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Burkholderia cepacia* ou do complexo *Ralstonia* spp.; *Klebsiella* spp. resistente à carbapenêmicos; e enterobactérias produtoras de carbapenemases resistentes à carbapenêmicos. Na primeira fase do estudo, durante um ano, realizou-se isolamento dos pacientes com colonização ou infecção por BMR sem sua transferência física do setor. No segundo ano implementou-se o *cohorting*, com a transferência de tais pacientes para uma unidade de internação específica para isolamento. O efeito do *cohorting* sobre a taxa de colonização ou infecção por BMR foi avaliado via análise de regressão segmentada com equação de

estimação generalizada. Na primeira e segunda fases, 81 e 106 pacientes apresentaram colonização ou infecção por BMR, correspondendo a 68,6 e 70,4 casos por 1000 pacientes-dia, respectivamente. O tempo de internação e a taxa de mortalidade hospitalar foram equivalentes nas duas fases. Na análise de regressão segmentada verificou-se ausência de impacto imediato do *cohorting* (β_2 : -1,58; IC 95%: -4,03 a 0,86; $p = 0,21$) ou mudança na tendência temporal (β_3 : 0,05; IC 95%: -0,12 a 0,22; $p = 0,56$). Também não houve diferenças entre as fases quanto as taxas de colonização ou infecção por BMR específicos e mecanismos de resistência usuais. Concluiu-se que a transferência de pacientes adultos, internados em enfermarias, colonizados ou infectados com BMR, para unidade de internação específica não reduziu a taxa global de colonização ou infecção por tais microrganismos na ausência de surto, em comparação ao simples isolamento no quarto de origem.

Palavras-chave: Infecções bacterianas, Controle de infecções, Resistência microbiana a antibióticos, Isolamento de pacientes.

ABSTRACT

The increased incidence of multidrug-resistant (MDR) bacteria infections has been reported worldwide. Due to the potential for outbreaks associated with health care, hospitals have developed policies to prevent the spread of MDR bacteria, often implementing cohorting methods - physical grouping of patients colonized or infected with the same microorganism to confine their care and avoid transmission to other patients. Cohorting adoption has been shown to be effective in reducing MDR bacteria infections during outbreak episodes; however, its effectiveness outside such periods is unknown. The objective of this study was to evaluate whether the transference of colonized or BMR-infected patients to a specific hospitalization unit for isolation reduces the overall rate of colonization or infection by such microorganisms. This is an observational and retrospective study of interrupted temporal series, conducted in the wards of a private general hospital between August 2014 and July 2016. For this study, we considered as MDR bacteria: *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin; *Pseudomonas aeruginosa* resistant to ceftazidime, ciprofloxacin, carbapenem or cefepime; *Acinetobacter baumannii* resistant to ceftazidime or carbapenem; *Escherichia coli* resistant to cephalosporins; *Klebsiella* spp. resistant to cephalosporins; *Proteus mirabilis* resistant to cephalosporins; CESP group (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. and *Morganella* spp.) resistant to ampicillin, amoxicillin/clavulanate, ticarcillin, cephalosporins, tetracyclines/tigecyclines, polymyxin-B/colistin or nitrofurantoin; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Burkholderia cepacia* or the *Ralstonia* spp. complex; *Klebsiella* spp. resistant to carbapenem; and enterobacteria producers of carbapenemases resistant carbapenem. In the first phase of the study, isolation of patients colonized or infected with MDR bacteria for one year was performed without their physical transfer of the sector. In the second year the cohorting was implemented, with the transfer of such patients to a specific hospitalization unit for isolation. The effect of cohorting on rates of colonization or infection by MDR bacteria was assessed by segmented regression analysis with generalized estimation equation. In the first and second phases, 81 and 106 patients presented colonization or infection by MDR bacteria, corresponding to 68.6 and 70.4 cases per 1000 patient-days,

respectively. Length of hospital stay and hospital mortality rate were equivalent in both phases. In the segmented regression analysis there was no immediate impact of cohorting (β_2 : -1.58; IC 95%: -4.03 to 0.86; $p = 0.21$) or change in temporal trend (β_3 : 0.05; IC 95%: -0.12 to 0.22; $p = 0.56$). There were also no differences between phases as to the rates of colonization or infection by specific MDR bacteria and usual resistance mechanisms. It was concluded that the transfer of adult patients, hospitalized in wards colonized or infected with MDR bacteria to a specific hospitalization unit did not reduce the overall rate of colonization or infection by such microorganisms in the absence of an outbreak, compared to simple isolation in the room of origin.

Key words: Bacterial infections, Infection control, Microbial drug resistance, Patient isolation.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Características dos pacientes hospitalizados durante o período de estudo. pg 42

Tabela 2 – Características dos pacientes com colonização ou infecção com bactérias multirresistentes no período de estudo. pg 42

Tabela 3 – Taxas (1000 pacientes-dia) de infecção ou colonização por bactéria multirresistente durante o período do estudo conforme o microrganismo e mecanismo de resistência. pg 43

Tabela suplementar 1 - Análise de regressão segmentada excluindo os pacientes que ficaram na UTI antes da transferência para unidade específica de isolamento. pg 46

Figura 1 – Figura 1. Fluxo de pacientes na fase anterior e posterior a implementação de unidade específica de isolamento. pg 41

Figura 2 – Taxas de colonização ou infecção por microrganismos resistentes a antimicrobiano antes e após implementação de unidade específica para isolamento (modelo de equação de estimação generalizada). pg 45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BGN - Bacilos Gram-negativos

BMR - Bactérias Multirresistentes

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention* / Centros de Controle e Prevenção de Doenças

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CGLAB - Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública

CESP – Grupo de bactérias composto por *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp.

CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute* / Instituto de Normas Clínicas e de Laboratório

CNS - Conselho Nacional de Saúde

CVC - Cateter Venoso Central

ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control* / Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças

EPI - Equipamento de Proteção Individual

ESBL - *Extended-spectrum beta-lactamases* / Beta-lactamases de espectro estendido

HDH - Hospital Dona Helena

HICPAC - *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee* / Comitê Consultivo em Saúde de Práticas de Controle de Infecção

IDSA - *Infectious Diseases Society of America* / Sociedade Americana de Doenças Infecciosas

ITS - *Interrupted Time Series* / Série Temporal Interrompida

LAC - Laboratório de Análises Clínicas

MRSA - *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* / *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

MS - Ministério da Saúde

NHSN - *National Healthcare Safety Network* / Rede Nacional de Cuidados de Saúde e Segurança

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

SCoN - *Staphylococcus Coagulase* Negativo

SCIH - Serviço de Controle de Infecção Hospitalar

SVS – Serviço de Vigilância em Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVILLE - Universidade da Região de Joinville

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

VHA - *Veterans Health Administration* / Administração da Saúde dos Veteranos

VRE - *Vancomycin-resistant Enterococcus* / *Enterococcus* resistente à vancomicina

SUMÁRIO

2	OBJETIVOS	21
2.1	OBJETIVO GERAL	21
2.2.	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	21
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	22
3.1	BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES.....	22
3.2	EPIDEMIOLOGIA DAS BACTÉRIAS MULTIRESISTENTES	23
3.3	SÉRIE TEMPORAL INTERROMPIDA	29
4	METODOLOGIA.....	32
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	32
4.2	LOCAL DO ESTUDO	32
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	32
4.3.1	Critérios de Inclusão	32
4.3.2	Critérios de Exclusão	32
4.4	FASES DO ESTUDO	32
4.5	COLETA DE DADOS.....	33
4.6	DEFINIÇÃO DE BACTÉRIA MULTIRRESISTENTE	34
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
4.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	35
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
6	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS.....	55
	APÊNDICE	61
	ANEXOS	63
	ANEXO I	64
	ANEXO II	68
	ANEXO III	69
	ANEXO IV	70

1 INTRODUÇÃO

O aumento da incidência das infecções associadas às bactérias multirresistentes (BMR) tem sido relatado em todo o mundo. Os aspectos clínico e econômico, particularmente no ambiente hospitalar, são geradores de grande impacto na morbimortalidade, tempo de internação e gastos com procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Acrescentam-se a isso as repercussões para o paciente, sua família e a comunidade em geral, tal como o afastamento da vida social e do trabalho, com consequente comprometimento social, psicológico e econômico (GARCIA et al., 2013).

No Brasil, com o objetivo de tornar a assistência à saúde mais efetiva, por meio da detecção, prevenção e controle de BMR, em serviços de saúde, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) e com a Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB/SVS/MS), criou a Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM), que consiste em uma abordagem eficiente para o controle da disseminação da resistência microbiana no ambiente hospitalar. (ANVISA, 2017).

Compõem o programas coordenado pela Rede à vigilância, investigação e controle de surtos, protocolos de esterilização e desinfecção de equipamentos, além da implementação de práticas de cuidados, tais como isolamento e barreiras entre pacientes infectados/colonizados (ANVISA, 2017).

O surgimento de BMR à maioria e até mesmo a todos os antimicrobianos ameaça a medicina a retornar ao estado que se encontrava na era pré-antibióticos. Agrava-se o problema quando somado ao baixo interesse pelo desenvolvimento de novos antimicrobianos, com redução do número de novos lançamentos nos últimos anos, sendo necessária a adoção de práticas que evitem a propagação bacteriana (GROSS, 2013).

O problema é decorrente, dentre outros fatores, da ocorrência de mutações e presença de material genético bacteriano transferível (plasmídeos, transposons e integrons), do uso indiscriminado e inadequado dos antimicrobianos, não somente na

atenção à saúde humana, mas também na saúde animal e em setores com fins econômicos e comerciais (TAVARES, 2000).

O uso clínico dos antimicrobianos exerce papel selecionador das cepas resistentes e, provavelmente, é a principal causa da resistência, sobretudo a observada no ambiente hospitalar, onde o uso de drogas é maior. Daí a necessidade de intervenções efetivas no ambiente hospitalar para minimizar o problema causado pelas BMR, sendo o controle do uso de antimicrobianos e a prevenção das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) as principais intervenções necessárias (ANVISA, 2017).

Devido ao potencial que as BMR têm para causar surtos, associados aos cuidados de saúde, os hospitais têm desenvolvido políticas para prevenir a propagação, através de práticas de cuidados aos pacientes com a utilização de métodos que incluem o isolamento e o *cohorting*. O “Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee” (HICPAC) define *cohorting* como a prática de agrupar os pacientes que estão colonizados ou infectados com o mesmo microrganismo para confinar seus cuidados a uma única área e evitar o contato com outros pacientes (ROSENBERGER et al., 2012).

Foram encontrados estudos com controle histórico avaliando o efeito da implementação de *cohorting* sobre a prevenção de BMR (OTTER et al., 2015; PAMMI; EDDAMA; WEISMAN, 2011; MOLTER, 2016); entretanto, a intervenção foi iniciada durante episódios de surtos de infecção por BMR. Nestes contextos, eventuais reduções nas taxas de BMR em decorrência do *cohorting* poderiam refletir, simplesmente, uma regressão à média histórica, fenômeno estatístico no qual se uma variável apresenta valores extremos em uma primeira medida, tenderá a se aproximar da média em uma próxima medida (DAVIS, 1976).

Em um cenário diferente dos estudos reportados, um hospital geral privado de Joinville, Santa Catarina, adotou a prática de *cohorting* em agosto de 2015, na ausência de surtos por BMR, transferindo pacientes adultos internados em enfermaria, que estavam colonizados ou infectados com BMR, para unidade de internação específica. Neste âmbito, entendeu-se necessário a realização de um estudo para investigar o impacto desta intervenção.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se a transferência de pacientes colonizados ou infectados por bactérias multirresistentes para unidade de internação específica para isolamento (*cohorting*) reduz a ocorrência global de tais microrganismos em unidade hospitalar.

2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar o efeito do *cohorting* sobre as taxas de colonização ou infecção por bactérias multirresistentes específicas e tipos de resistência associadas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES

Várias definições têm sido adotadas na literatura médica para definir BMR. Uma iniciativa conjunta do Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças (ECDC) e do Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América propõe uma terminologia internacional padronizada para descrever os perfis de resistência bacteriana (MAGIORAKOS et al., 2012). Os microrganismos abordados por esta iniciativa são *S. aureus*, enterobactérias (exceto *Salmonella* e *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., bactérias frequentemente responsáveis por infecções associadas aos cuidados de saúde e propensas à resistência a múltiplos fármacos. Segundo a definição proposta pela iniciativa do ECDC e CDC, BMR são definidas por resistência adquirida a pelo menos um agente em três ou mais categorias de antimicrobianos.

Embora os nomes de certos BMRs descrevam a resistência a apenas um agente, como MRSA (“Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”) e VRE (Vancomycin-resistant *Enterococcus*), estes patógenos são muitas vezes resistentes à maioria dos agentes antimicrobianos disponíveis. Além de MRSA e VRE, determinados bacilos gram-negativos (BGN), incluindo aqueles que produzem beta-lactamases de espectro estendido (“*extended spectrum beta-lactamase – ESBL*”) e outros que são resistentes a múltiplas classes de agentes antimicrobianos, são de particular preocupação. Também são caracterizados como BMR *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes a todos os agentes antimicrobianos, exceto imipenem (MAHGOUB; AHMED; GLATT, 2002; DEL TORO et al., 2002), e outras bactérias não fermentadoras, tais como *Stenotrophomonas maltophilia* (GALES et al., 2001; HANES et al., 2002) e *Burkholderia cepacia* (SAIMAN; SEIGEL, 2003; LOUKIL et al., 2003), que são intrinsecamente resistentes aos agentes antimicrobianos de amplo espectro.

Mesmo o ECDC e o CDC consideram a possibilidade de usar uma definição

alternativa, na qual a multirresistência de uma bactéria se dá de acordo com o perfil apresentado frente a um agente antimicrobiano chave (MAGIORAKOS et al., 2012; HIDRON et al., 2008). Por exemplo, *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). Em geral, bactérias definidas desta forma apresentam resistência a múltiplas classes de antimicrobianos, o que os torna bactérias multirresistentes. A vantagem deste tipo de definição é que é mais facilmente utilizada.

A definição de BMR utilizada neste estudo e na própria instituição baseia-se na ocorrência de resistência a antimicrobianos específicos, conforme definição adotada pelo National Healthcare Safety Network (NHSN) (HIDRON et al., 2008) (a saber, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina - MRSA; bacilos Gram negativos não fermentadores resistentes aos carbapenêmicos; *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. produtores de beta-lactamases de espectro estendido - ESBL; e demais enterobactérias produtoras de carbapenemases), acrescida das seguintes adaptações: (a) *Burkholderia cepacia*, o complexo *Ralstonia* spp. e *Stenotrophomonas maltophilia*, por apresentarem resistência intrínseca a diversos antimicrobianos; (b) *Proteus* spp. produtores de ESBL; (c) bactérias do grupo CESP - *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp., que apresentam resistência intrínseca a diversos antimicrobianos; e (d) *Pseudomonas aeruginosa* resistente às cefalosporinas de terceira ou quarta geração.

3.2 EPIDEMIOLOGIA DAS BACTÉRIAS MULTIRESSISTENTES

Os antibióticos revolucionaram a história da medicina. A mudança nos desfechos decorrentes das infecções bacterianas causadas pelo advento das drogas antibacterianas, de um modo geral, contribui para o aumento da expectativa de vida (PIDDOCK, 2012; ROSSOLINI et al., 2014). Tal fato é atribuído à ação direta que essas classes de drogas apresentam nas infecções bacterianas, bem como na viabilização da emergência de diversas práticas anteriormente impossíveis, como cirurgias complexas (a exemplo do transplante de órgãos) e o tratamento quimioterápico. Contudo, as crescentes taxas de BMR ao redor do mundo despontam como ameaça de um real

retrocesso na prática médica (U.S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

No Brasil, a resistência aos antibacterianos também é motivo de preocupação há alguns anos. Em 2005, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) e com a Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB/SVS/MS), criou a “Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM)”, com o principal objetivo de tornar a assistência à saúde mais efetiva por meio da detecção, prevenção e controle da emergência de resistência antibacteriana em serviços de saúde no país (ANVISA, 2017).

Após anos de coleta de dados e de aprimoramento do monitoramento na detecção de focos de resistência antibacteriana, em 2013, foi publicado o primeiro relatório da Rede Nacional de Monitoramento de Resistência. O documento englobou dados de 908 hospitais de 26 das 27 unidades federativas brasileiras, com dados dos fenótipos de resistência de 19.009 microrganismos responsáveis por causarem Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) associadas a cateter venoso central (CVC) em UTI's brasileiras. A partir dessas informações, confirmou-se que a resistência microbiana é um problema de saúde pública em todas as regiões do país (ANVISA, 2017).

No Brasil, em 2015 das 22.499 notificações de identificações de microrganismos causadores das IPCS em UTI adulto em 2015 os microrganismos mais frequentes foram: *Klebsiella Pneumoniae* (16,9% n=3.805), seguido de *Staphylococcus Coagulase Negativo* (SCoN) (16,5% n=3.703), *Staphylococcus aureus* (13,2% n=2.734), *Acinetobacter* spp. (12,2% n=2.734) e *Pseudomonas aeruginosa* (10,0% n=2.242). (essa frequência de distribuição varia dependendo da região). Quanto ao perfil fenotípico dos microrganismos em UTIs adulto, entre os cocos Gram-positivos, a resistência à oxacilina foi observada em 74,9% das amostras de SCoN e 57,4% das amostras de *S. aureus* e a resistência à vancomicina foi observada em 28,8%. Já entre os bacilos Gram-negativos, foram observadas altas taxas de resistência aos carbapenêmicos no ano de 2015, assim como nos anos anteriores. Nos bacilos Gram-

negativos não fermentadores, a resistência aos carbapenêmicos foi reportada em 77,4% dos *Acinetobacter* spp. e 39,1% de *Pseudomonas aeruginosa*. Nos Gram-negativos pertencentes à família *Enterobacteriaceae*, as taxas de resistência aos carbapenêmicos e às cefalosporinas de amplo espectro (terceira e/ou quarta gerações) foi de 9,7% para *Escherichia coli*, 43,3% para *Klebsiella Pneumoniae* e 21,6% para *Enterobacter* spp. (BRASIL, 2016).

Nos Estados Unidos e na Europa, as BMR estão associadas a aproximadamente 23.000 e 25.000 mil óbitos ao ano. Cerca de 20 bilhões de dólares são gastos a mais nos Estados Unidos devido as atuais taxas de resistência antimicrobiana (EXECUTIVE OFFICE OF THE PRESIDENT OF THE UNITED STATES, 2014; CDDEP, 2015). Em 2015, em um esforço de conter a rápida progressão da multirresistência bacteriana, a Casa Branca dos Estados Unidos da América lançou o pacote de ações denominado *National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria* (THE WHITE HOUSE, 2015). Em setembro de 2016, o *National Institutes of Health* (NIH) anunciou incentivos de cerca de 20 milhões de dólares para o desenvolvimento e uso de testes diagnósticos rápidos e inovadores para identificação e caracterização de bactérias resistentes, na busca de estratégias que retardem a “Era pós-antibiótica” (McADAMS, 2017).

De modo similar, o governo britânico encomendou uma revisão sobre o problema de infecções por microrganismos resistentes focada em projeções de impacto em saúde e econômico até o ano de 2050. O cenário previsto é devastador. Atualmente estima-se 700 mil óbitos ao ano devido a infecções por BMR. No entanto, projeta-se que em 2050, dez milhões de pessoas ao ano faleçam devido a BMR caso novas soluções não sejam implementadas. Em comparação, haverá 8,2 milhões de óbitos ao ano por câncer e 1,5 milhões de óbitos por diabetes em 2050. O impacto econômico esperado é de 100 trilhões de dólares até 2050 (O’NEILL, 2016).

Hospitais ao redor do mundo defrontam-se com a emergência e a disseminação cada vez mais rápida de multirresistência bacteriana, embora padrões específicos variem consideravelmente entre os países. Nos Estados Unidos da América, até 70% das bactérias que causam infecções nosocomiais são resistentes a pelo menos um dos

antibióticos comumente utilizados na prática clínica (NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM, 2004).

A família *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* - CRE) é um grupo de bactérias que se tornaram resistentes a “todos ou quase todos” antibióticos disponíveis, incluindo os carbapenêmicos, normalmente reservados como drogas de última linha terapêutica (GROSS, 2013; U.S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013). A resistência entre bactérias Gram-negativas, tais como *E. coli* e *K. pneumoniae*, é crescente na Europa, atribuindo-se isso a novos mecanismos de resistência e a escassez de novos medicamentos (ECDC, 2013). Houve um aumento significativo em toda a Europa nos percentuais de *K. pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas, a cefalosporinas de terceira geração e a aminoglicosídeos, assim como a resistência combinada entre os três grupos de antibióticos. A taxa de *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração também aumentou significativamente, de 9,6% para 12,0% entre 2011 e 2014 (ECDC, 2015). Nos EUA, estima-se que 140.000 infecções por *Enterobacteriaceae* ocorrem a cada ano; destas 9.300 são causadas por CRE, com uma taxa de 600 óbitos ao ano. Tal é o nível de ameaça que CDC declarou os CRE como um dos três principais desafios da resistência aos antibacterianos (U.S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013). O aumento da prevalência de CRE, particularmente de *K. pneumoniae*, bactérias associadas a infecções praticamente intratáveis, também é motivo de preocupação na Grécia, Itália, Malta, América do Sul e Ásia que foram significativamente afetados por estas bactérias (MUNOZ-PRICE et al., 2013).

Para *Acinetobacter baumannii*, há grande variabilidade nas taxas de resistência, mas percentagens elevadas (>50%) dos isolados com resistência combinada às fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, e carbapenêmicos foram relatadas no sul da Europa (KARAM et al., 2016). *P. aeruginosa* é uma importante causa de infecção entre os pacientes com comprometimento do sistema imune. Em 2012, elevadas porcentagens de *P. aeruginosa* resistente a aminoglicosídeos, a ceftazidima, a fluoroquinolonas, a piperacilina/tazobactam e a carbapenêmicos foram relatados a partir

de vários países, especialmente no sul e no leste da Europa. A resistência a carbapenêmicos para esses microrganismos foi superior a 10% em 19 dos 29 países que forneceram dados, enquanto que a resistência combinada, a pelo menos três classes de antibióticos, foi de 14%. Apesar das altas taxas de resistência, análises demonstram a estabilidade das taxas entre 2009 a 2012 (ECDC, 2015).

Nos EUA, mais da metade dos *Acinetobacter* spp. isolados em 2012, eram resistentes a todos os grupos de antimicrobianos sob vigilância (carbapenêmicos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos). Das cerca de 12.000 infecções por *Acinetobacter* spp. associadas aos cuidados de saúde a cada ano, 7.300 (63%) são causadas por bactérias multirresistentes, causando cerca de 500 mortes ao ano (U. S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013). A *P. aeruginosa* é a segunda causa mais comum de pneumonia nosocomial (17%), a terceira de infecção do trato urinário (7%), a quarta de infecção em sítio cirúrgico (8%), o sétimo patógeno mais isolado de hemocultura (2%) e a quinta bactéria mais isolado em todos os sítios (9%) (NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM, 2004). Mais de 6.000 (13%) das 51.000 infecções por *P. aeruginosa* que ocorrem nos EUA anualmente são atribuídas a BMR (U. S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013). As alternativas de tratamento para as infecções causadas por esse perfil de bactéria se restringem ao tratamento combinado de antimicrobianos ou a drogas mais antigas e tóxicas, como a polimixina. No entanto, relatos de isolados com resistência à polimixina, especialmente em países com níveis já elevados de resistência carbapenêmicos, já estão ocorrendo e são um indicativo da perda de opções de tratamento eficaz a infecções bacterianas por gram-negativas (ECDC, 2017).

O MRSA foi identificado pela primeira vez há cinco décadas e, desde então, espalhou-se por todo o mundo (ROSSOLINI et al., 2014). Nos EUA, 11.285 mortes são atribuídas ao MRSA por ano. MRSA mata mais americanos a cada ano do que HIV/AIDS, doença de Parkinson, enfisema pulmonar e homicídio combinados (GROSS, 2013). A incidência de infecções por MRSA vem diminuindo nos últimos anos, em algumas regiões do mundo (Países Baixos e Reino Unido) dadas as agressivas medidas de prevenção dentro dos hospitais (ROSSOLINI et al., 2014). Entre 2005 e

2011, as taxas globais de MRSA caíram 31%; no entanto, durante a última década, as taxas de infecções de MRSA adquiridas na comunidade aumentaram rapidamente entre a população em geral (U. S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

As infecções por *Enterococcus resistentes à vancomicina*, geralmente causadas por *Enterococcus faecium*, menos frequentemente por *Enterococcus faecalis*, apresentam menor prevalência e impacto epidemiológico do que o MRSA no mundo, com exceção dos EUA e de alguns países europeus (ROSSOLINI et al., 2014). Do total de 20.000 infecções associadas à assistência à saúde, causadas por *Enterococcus* spp., por ano nos EUA, 30% são resistentes a vancomicina; com taxas de óbito de 1.300 por ano (U. S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

Segundo dados de um estudo multicêntrico, em 11 países da América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, Guatemala, México, Panamá, Peru e Venezuela), que obteve um total de 4.979 isolados, foram obtidos os seguintes dados. Isolados de *S. aureus* (921): prevalência de 47,8% MRSA do total; 100% exibiram susceptibilidade completa a linezolida, a daptomicina, a tigeciclina e a vancomicina; 1,1% apresentaram resistência a sulfametoxazol/trimetoprim, 20% a gentamicina. Isolados de *Staphylococcus coagulase-negativa* (299): 83,9% resistente à meticilina, sendo comum a apresentação de co-resistência; apenas a quatro agentes (linezolida, daptomicina, doxiciclina e vancomicina) mais de 90% dos isolados foram susceptíveis (94,3 – 100%). As ocorrências raras de não susceptibilidade a linezolida (1,7%) ocorreram no Brasil e no México. Isolados de *Enterococcus* spp. (*E. faecalis* ou *E. faecium*: 218): taxas de VRE de 14,2 - 15,1% (25,7 - 26,5% no Brasil e México); susceptibilidade de 98,6% a linezolida (as cepas não susceptíveis eram provenientes do Brasil e do Panamá), 100% a daptomicina, 86,2 - 86,7% a teicoplanina e 84,9% a vancomicina. Isolados de *E. coli* (644): taxa de perfil ESBL de 37,3%. Dos agentes testados, os mais efetivos foram amicacina (susceptibilidade de 92,7%), cefoperazona/sulbactam (92,7%), meropenem (100,0%) e tigeciclina (100,0%). A cefalosporina mais ativa contra *E. coli* foi cefepime (72,4%). Isolados de *Klebsiella* spp. (517): apenas para quatro drogas foram apresentados níveis de sensibilidade maior que

80%, tigeciclina (97,9%), colistina (96,5%), meropenem (90,3%) e amicacina (89,0%); a taxa de fenótipo ESBL nos países investigados foi de 52,4% e de CRE foi de 17,3% somente no Brasil. Isolados de *P. mirabilis* (74): taxa de ESBL de 24,3%. Isolados de *Citrobacter* spp. (56): 32,1 % de resistência a ceftriaxona. Isolados de *Enterobacter* spp. (272): taxa de CRE de 2,9%. Isolados de *Serratia* spp. (142): apresentaram perfil mais brando de resistência. Isolados de *P. aeruginosa* (586): apresentaram melhores taxas de susceptibilidade a amicacina (75,4%), tobramicina (70,1%) e colistina (99,5%); altas taxas de resistência a carbapenêmicos, sobretudo atribuídas ao SPM-1 no Brasil. Isolados de *Acinetobacter* spp. (494): taxas de susceptibilidade de 98,6% a colistina, 59,3% a cefoperazona/sulbactam e 80,4 % a doxiciclina. Todos os carbapenêmicos, aminoglicosídeos, além da ampicilina/sulbactam, mostraram taxas de susceptibilidade menores que 50% (JONES et al., 2013).

As infecções causadas por bactérias multirresistentes a antibióticos apresentam maior desafio em seus tratamentos, estando associadas ao incremento da morbimortalidade, a períodos de hospitalização prolongados, além de a custos mais elevados quando comparadas com as causadas por bactérias susceptíveis a antibacterianos (VENTOLA, 2015).

3.3 SÉRIE TEMPORAL INTERROMPIDA

Uma série temporal é uma sequência contínua de observações sobre uma população, tomadas repetidamente (normalmente em intervalos iguais) ao longo do tempo. Em um estudo "ITS" (*interrupted time series*), uma série temporal de um determinado resultado de interesse é usada para estabelecer uma tendência subjacente, que é "interrompida" por uma intervenção em um ponto conhecido. O cenário hipotético em que a intervenção não ocorreu e a tendência continua inalterada (isto é, a tendência "esperada", na ausência da intervenção, dada a tendência pré-existente) é denominada "contrafactual". Este cenário contrafactual fornece uma comparação para a avaliação do impacto da intervenção, examinando qualquer alteração que ocorra no período de pós-intervenção. O "ITS" requer uma clara

diferenciação do período pré-intervenção e do período pós-intervenção, com análises cuidadosamente planejadas e tratamento de potenciais ameaças à validade, fornecendo evidências valiosas sobre a eficácia das intervenções de saúde (BERNAL et al., 2017).

Estudos do tipo ITS são poderosos para se avaliar os efeitos das intervenções quando a atribuição aleatória não é viável. Em um estudo de ITS, uma série de observações sobre o mesmo resultado, antes e após a introdução de uma intervenção, são usadas para testar os efeitos imediatos e graduais da intervenção. A maior força deste *design* é a sua capacidade de distinguir o efeito da intervenção da mudança secular, ou seja, a mudança que teria acontecido mesmo na ausência da intervenção. A estimativa do efeito de intervenção é feita comparando a tendência no resultado após a intervenção com a tendência existente no período de pré-intervenção e é conseguida através de modificações na análise de regressão padrão. Em uma análise de regressão segmentada básica, o período de tempo é dividido em segmentos pré e pós-intervenção e os interceptos e inclinações são estimados em cada segmento. São realizados testes estatísticos de mudanças no intercepto e inclinação pós-intervenção. Ao fazer algumas mudanças simples na configuração de dados e na especificação do modelo, a análise de regressão segmentada pode ser facilmente implementada em pacotes de software estatístico padrão. Um ajuste adicional geralmente é necessário para contabilizar a autocorrelação em série, o que ocorre porque as observações realizadas ao longo do tempo geralmente estão correlacionadas (TALJAARD et al., 2014). Estudos do tipo ITS vêm sendo utilizados amplamente em investigações com desenho equivalente ao estudo desenvolvido nesta dissertação.

A instituição de saúde norte-americana *Veterans Health Administration* (VHA) introduziu uma iniciativa de prevenção de infecções por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) em março de 2007. Decidiu-se avaliar os efeitos concomitantes sobre a bacteremia por bacilos Gram negativos adquirida no ambiente hospitalar usando regressão linear segmentada com modelos de erro auto-regressivos, incorporando autocorrelação, efeito imediato, e tempo antes e depois da implementação da iniciativa contra MRSA. Bacteremias pelas mesmas espécies adquiridas na comunidade também foram analisadas como controles dependentes não equivalentes. Os resultados obtidos

via análise da ITS demonstraram que, dentro de 130 instalações que compõem a VHA, houve declínio sustentado das taxas de incidência de bacteremias por bacilos Gram negativos após a implementação da prevenção de MRSA (GOTO et al., 2016).

Um estudo avaliou o uso de antibióticos e os casos mensais de infecção por *Clostridium difficile* nos 12 meses anteriores e 15 meses após a iniciativa de introdução de uma política antibiótica restritiva e de uma enfermaria de *cohorting* específica em um hospital-escola com 820 leitos. Através de uma análise de ITS usando regressão segmentada, comprovou-se a eficácia do *cohorting* e a restrição do uso de cefalosporina e quinolonas nos casos de infecção por *C. difficile*: apesar das taxas mensais estarem caindo mesmo antes da intervenção, houve um aumento significativo na taxa de redução mensal (de 3 para 8%) após a implementação da iniciativa (PRICE et al., 2010).

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado estudo observacional, retrospectivo do tipo ITS, conduzido nas enfermarias de um hospital geral privado entre agosto de 2014 e julho de 2016.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado na Associação Beneficente Evangélica de Joinville / Hospital Dona Helena (HDH), hospital geral terciário e privado, com 202 leitos, sendo 32 de terapia intensiva adulta e infantil, como parte integrante do trabalho correspondente à dissertação de mestrado da pesquisadora no Programa de Pós-Graduação e Saúde em Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), ambos localizados em Joinville - SC.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos todos os pacientes acima de 18 anos admitidos no período de agosto de 2014 a julho de 2016 em unidades de internação do HDH.

4.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes internados em UTI.

4.4 FASES DO ESTUDO

Em agosto de 2015, o HDH adotou a política de transferir todos os pacientes colonizados ou infectados com BMR para unidade de internação específica. Ou seja,

criou-se unidade de internação com vários quartos privativos, dedicados exclusivamente a receber pacientes com BMR. O objetivo desta intervenção era agrupar (*cohorting*) os pacientes colonizados ou infectados por tais microrganismos, evitando a transmissão cruzada para pacientes não colonizados.

Fase I

Para a fase I foi considerado o período entre agosto de 2014 e julho de 2015, em que ocorria isolamento de contato dos pacientes colonizados ou infectados por BMR sem sua transferência física do setor de origem, priorizando manter-se o paciente em quarto de internação privativo ou, em raras exceções, alocando-o em quarto duplo, sendo ambos os pacientes acometidos pela mesma BMR. Neste período, as medidas adotadas para evitar a disseminação de BMR, sempre que constatado resultado de cultura positiva, envolviam o isolamento de contato conforme as orientações preconizadas pela ANVISA.

Fase II

Para a fase II foi considerado o período entre agosto de 2015 e julho de 2016. A partir de agosto de 2015, pacientes colonizados ou infectados por BMR passaram a ser transferidos para unidade de internação específica para isolamento, sendo alocados em quartos privativos. As orientações preconizadas pela ANVISA foram mantidas, inclusive precauções de contato. Ou seja, a única intervenção propriamente dita entre as duas fases foi a implementação do *cohorting*, mantendo-se todas as demais práticas usuais no combate às IRAS.

4.5 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados pela própria pesquisadora, utilizando-se dos registros contidos no prontuário eletrônico de cada paciente, via acesso ao Sistema Tasy (Sistema de Gestão em Saúde, SIEMENS), sendo realizada a captura de informações demográficas, clínicas e microbiológicas. Os resultados microbiológicos foram gerados pelo Laboratório de Análises Clínicas do próprio HDH. Para a organização e

manutenção dos dados coletados, foi utilizada planilha do software *Excel*[®] versão 2013 (MICROSOFT), sendo registrados os dados descritos no APÊNDICE I.

4.6 DEFINIÇÃO DE BACTÉRIA MULTIRRESISTENTE

Para fins deste estudo, foram consideradas como BMR: *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina; *Pseudomonas aeruginosa* resistente à ceftazidima, ciprofloxacina, carbapenêmicos ou cefepime; *Acinetobacter baumannii* resistente à ceftazidima, carbapenêmicos; *Escherichia coli* resistente às cefalosporinas; *Klebsiella* spp. resistente às cefalosporinas; *Proteus mirabilis* resistente às cefalosporinas; Grupo CESP (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp.) resistente à ampicilina, amoxicilina/clavulanato, ticarcilina, cefalosporinas, tetraciclina/tigeciclina ou polimixina-B/colistina ou nitrofurantoína; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Burkholderia cepacia* ou do complexo *Ralstonia* spp.; *Klebsiella* spp. resistente à carbapenêmicos; e enterobactérias produtoras de carbapenemases resistentes à carbapenêmicos.

A definição de BMR adotada no hospital investigado e usada no estudo constitui uma adaptação da definição instituída pela *National Healthcare Safety Network* (NHSN) (HIDRON et al., 2008). Esta definição é baseada no reconhecimento de que microorganismos resistentes aos antimicrobianos chave listados acima apresentam mecanismos de resistência a múltiplos agentes antimicrobianos.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A amostra do estudo foi definida por conveniência, ou seja, decidiu-se incluir todos os pacientes hospitalizados no período do estudo. As variáveis categóricas foram expressas como números absolutos e percentagens e as variáveis contínuas como médias e desvios padrão (média \pm desvio padrão). Utilizou-se o teste t para comparar variáveis quantitativas e o teste qui-quadrado para variáveis qualitativas.

Para avaliar o efeito da intervenção nas taxas mensais de colonização ou infecção por BMR, foi realizada análise de regressão segmentada utilizando um modelo

de equação de estimação generalizada considerando o mês e isolamento (indicadora da intervenção) como variáveis explicativas (MCCULLOCH; SEARLE; NEUHAUS, 2008). Além disso, foi considerada uma estrutura de correlação autoregressiva de ordem 1 entre as observações. No modelo, β_0 estima o nível de base da taxa de colonização ou infecção por BMR, β_1 estima a tendência linear de variação da taxa ao longo do período pré-intervenção, β_2 estima o efeito imediato da intervenção e β_3 a alteração na tendência linear de variação da taxa ao longo do período pós-intervenção em relação ao período pré-intervenção.

As taxas de colonização ou infecção por BMR foram calculadas por 1000 pacientes-dia e a comparação das taxas foi realizada por meio de regressão de Poisson com logaritmo como função de ligação (MCCULLAGH; NELDER, 1989). Os resultados foram apresentados como razão de taxas, intervalo de confiança de 95% e valor de P. Os resultados foram considerados significativos se valor de P inferior a 0,05. As análises foram realizadas utilizando-se o software R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2008).

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Atendendo à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVILLE, tendo sido aprovado, conforme parecer CAAE – 60242016.5.0000.5366 (ANEXO I). Por se tratar de um estudo realizado no âmbito do HDH, também foram obtidas as anuências específicas da Diretoria Técnica do hospital (ANEXO II) e da Coordenação do Serviço de Controle e Infecção Hospitalar (ANEXO III).

As informações dos pacientes isolados por apresentarem colonização ou infecção por BMR serão mantidas armazenadas pela pesquisadora em local de acesso restrito, mantendo-se sob sigilo absoluto os dados pessoais dos participantes de pesquisa, que foram apenas identificados por codificação definida exclusivamente para a pesquisa.

Nenhum procedimento realizado exclusivamente para os fins da pesquisa teria

qualquer impacto aos pacientes. Portanto, não foram previstos benefícios diretos aos pacientes relacionados aos dados analisados e discutidos.

O banco de dados necessário à pesquisa, contendo informações dos pacientes isolados em decorrência de BMR, foi criado e utilizado exclusivamente para a elaboração de produção científica e permanecerá sob responsabilidade da pesquisadora por cinco anos após a conclusão da pesquisa, em local de acesso controlado. Ao término deste período, todos os registros eletrônicos e impressos serão apropriadamente destruídos, garantindo-se a continuidade do anonimato dos pacientes incluídos no presente estudo. Toda publicação ou divulgação associada à pesquisa será realizada sem a identificação dos pacientes. Considerando o exposto acima e o compromisso com a não utilização de dados que possam identificar os pacientes, solicitou-se a dispensa de proposição e utilização de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Todos os preceitos éticos e os requisitos dispostos na Resolução CNS 466/2012 e complementares, que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, foram estritamente observados pelos pesquisadores.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme as normas do Programa de Pós-graduação em Saúde e Meio Ambiente da UNIVILLE, este capítulo será apresentado na forma de artigo científico encaminhado para publicação no periódico “*Journal of Hospital Infection*” () (Anexo IV).

Cohorting to prevent acquisition of multidrug-resistant bacteria: An interrupted time series study

Running title: Cohorting to prevent resistant bacteria

SUMMARY

Background: Grouping patients who acquired the same microorganism within a single area (cohorting) has been used to prevent cross-transmission of multidrug-resistant (MDR) bacteria.

Aims: To assess cohorting effectiveness in the absence of an outbreak.

Methods: An interrupted time series study was performed in a general hospital with retrospective data of patients admitted to inpatient units, except those admitted to the Intensive Care Unit. In the first year, patients who acquired MDR bacteria were isolated without physical transfer. In the second year, cohorting was implemented, and patients with MDR bacteria were transferred to a specific isolation unit. The effect of cohorting on the incidence density of MDR bacteria acquisition was assessed using segmented regression analysis with a generalized estimating equation.

Findings: In the first and second years, 81 and 106 patients (2.8 and 2.0 cases per 1000 patients-day) acquired MDR bacteria, respectively. Both the length of hospitalization and mortality rate were similar between the two phases. There was a linear increase on the monthly incidence densities of MDR bacteria acquisition starting in the first year (β_1 : 0.11; 95% CI: -0.02 to 0.24), though without an immediate impact due to cohorting (β_2 : -1.32; 95% CI: -3.81 to 1.16) or a change in the temporal trend (β_3 : 0.04; 95% CI: -0.14 to 0.23) from the first to the second phase.

Conclusion: Cohorting did not reduce the incidence density of MDR bacteria acquisition in the absence of an outbreak.

Keywords: Patient isolation, Infection control, Bacterial infections, Microbial drug resistance

INTRODUCTION

The incidence of infections associated with multidrug-resistant (MDR) bacteria has increased worldwide. It is estimated that 700 thousand deaths per year are caused by MDR bacteria with projections of this number reaching 10 million in 2050, surpassing diseases and conditions, such as cancer, diabetes and trauma [1]. The presence of MDR bacteria, particularly in highly complex hospital environments, significantly impact morbidity and mortality, length of hospitalization and expenditures on diagnostics and therapeutic procedures [1].

Given the significant potential of causing outbreaks, hospitals have implemented policies to prevent the spread of MDR bacteria. One of these policies is cohorting, which is defined as the action of grouping patients who acquired the same organism in specific areas or units to avoid cross-transmission to other patients [2,3]. However, studies evaluating the impact of cohorting have yielded conflicting results [4]. Additionally, most of the studied initiatives implemented cohorting during outbreaks, complicating results interpretation given that the phenomenon of regression to the mean might totally or partly account for the observed decrease in the rates of MDR bacteria acquisition [2,5-8]. Indeed, guidelines by medical societies suggest the use of cohorting of patients and health staff only during outbreaks [9].

A private general hospital in Brazil adopted the policy of cohorting in the absence of MDR bacteria outbreaks in August 2015, transferring adult patients who acquired MDR bacteria and were hospitalized in units other than the Intensive Care Unit (ICU) to a specific inpatient unit. The main aim of this study was to assess whether this intervention reduced the incidence density of MDR bacteria acquisition compared with simple isolation in the patient's room of origin.

METHODS

Study design and setting

This was an observational, interrupted time series study with retrospective data collection aimed at comparing the incidence densities of MDR bacteria acquisition before and after the implementation of a specific inpatient unit to isolate patients who acquired MDR bacteria at the Dona Helena Hospital in Joinville, SC, southern Brazil. The institution is a private tertiary general hospital with 188 beds. The study was conducted between August 2014 to July 2016.

The research was carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of Joinville Region (CAAE no. 60242016.5.0000.5366), which dismissed the use of Informed Consent Forms.

Patients

All patients older than 18 years of age were included in the study.

Patients with cultures positive for MDR bacteria that were collected during hospitalization in outpatient units were considered cases of MDR bacteria acquisition. These cases were identified among patients under contact isolation. Patients from whom MDR bacteria were identified initially in the ICU or another health unit or those who were under isolation for other reasons, such as viral disease or transfer from another institution, were not included. Cultures were requested only upon the doctors' order, i.e., surveillance or routine cultures were not performed at the institution.

Data collection

Collection of demographic, clinical and laboratory data was performed by consulting electronic medical records. Collected data included age, gender, type of hospital admission (emergency or elective), whether a surgery procedure was performed during admission, origin before admission, culture results, reason of contact precaution, date of hospitalization, date of discharge and hospital death.

Phases of the study and intervention

The first phase of the study comprised the period between August 2014 and July 2015, during which patients who acquired MDR bacteria were isolated without their physical transfer from the original hospital unit. The second phase comprised the period between August 2015 and July 2016. Starting in August 2015, patients who acquired MDR bacteria were transferred to a specific isolation unit (cohorting).

Outcomes

The primary outcome was the incidence density of MDR bacteria acquisition. The MDR bacteria definition adopted in the institution and used in this study is an adaptation of the definition recommended by the National Healthcare Safety Network, which consider as MDR bacteria those resistant to one key antimicrobial agent [10]. The following microorganisms were considered as MDR bacteria: *Staphylococcus aureus* resistant to oxacillin; *Pseudomonas aeruginosa* resistant to one of these antibiotics: ceftazidime or cefepime or ciprofloxacin or carbapenems; *Acinetobacter baumannii* complex resistant to ceftazidime or carbapenems; *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus mirabilis* resistant to third-generation cephalosporins and/or producers of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL); bacteria within the CESP group (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. and *Morganella* spp.), *Burkholderia cepacia*, the bacteria from the *Ralstonia* spp. complex and *Stenotrophomonas maltophilia* exhibiting intrinsic resistance to several antimicrobials; *Enterococcus* spp. resistant to vancomycin; *Klebsiella* spp. resistant to carbapenems; and other enterobacteria producers of carbapenemases.

Statistical analysis

The study sample size was defined by convenience. Categorical variables were expressed as absolute numbers and percentages, and continuous variables were expressed as means and standard deviations (mean \pm standard deviation). The *t* test

was used to compare quantitative variables, and the Chi-square test was used to compare qualitative variables.

We assessed the effect of the intervention on the monthly incidence densities of MDR bacteria acquisition with segmented regression analysis performed with a generalized estimating equation model [11]. Month and cohorting were explanatory variables. In addition, a first-order autoregressive structure of correlation among the observations was considered. In the model, β_0 estimates the base level of the incidence density of MDR bacteria acquisition, β_1 estimates the linear trend of incidence density variation along the pre-intervention period, β_2 estimates the immediate effect of the intervention, and β_3 estimates the change in linear trend of incidence density variation along the post-intervention period in relation to the pre-intervention period. As a sensitivity analysis, the cases of MDR bacteria acquisition who stayed in the ICU before being admitted to an inpatient unit were disregarded due to the possibility that the MDR bacteria initially detected in the inpatient unit was potentially acquired in the ICU.

The incidence densities of MDR bacteria acquisition were calculated per 1000 patients-day, and the comparison among the incidence densities was accomplished through Poisson regression with a logarithmic link function [12]. The results were presented as incidence density ratios, 95% confidence intervals and p-values. The results were considered significant when the p-values were less than 0.05. Software R was used for the analyses [13].

RESULTS

Patients' features

During the study, 23 293 patients were hospitalized in inpatient units. In total, 11 677 were hospitalized in the first phase (with no isolation unit), and 11 616 were hospitalized in the second phase (with an isolation unit) (Figure 1). The demographic and clinical characteristics of the patients hospitalized in the study periods are presented in Table I. Significant differences were noted between the first and the second phases for age (37.6 ± 19.3 years and 38.4 ± 19.8 years; $p=0.002$) and gender (65.8% and

64.5% of females; $p=0.04$). The majority of patients underwent surgeries, without differences between the two phases (74.5% and 73.9%; $p=0.26$). The duration of hospitalization (4.3 ± 8.8 days and 4.2 ± 9.0 days; $p=0.45$) and hospital mortality (1.6% and 1.9%; $p=0.23$) were also similar between the two phases.

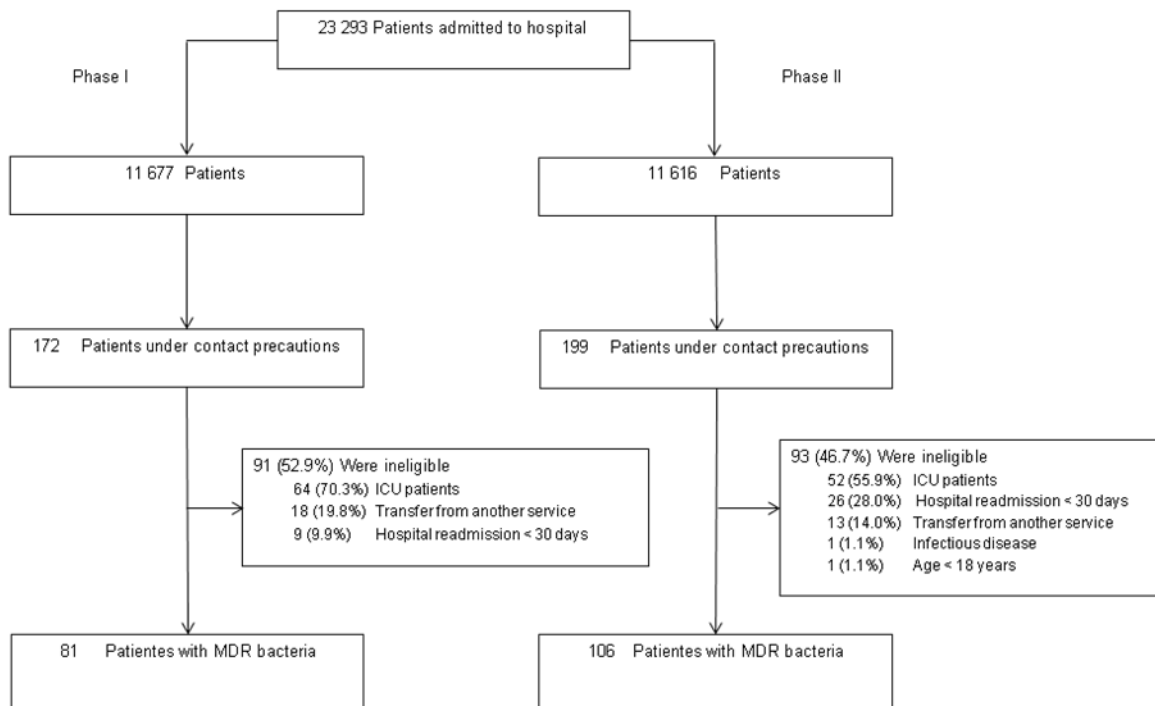


Figure 1. Patient flow before and after the implementation of cohorting

The demographic and clinical characteristics of the patients hospitalized in the study periods are presented in Table I. Significant differences were noted between the first and the second phases for age (37.6 ± 19.3 years and 38.4 ± 19.8 years; $p=0.002$) and gender (65.8% and 64.5% of females; $p=0.04$).

without differences between the two phases (74.5% and 73.9%; $p=0.26$). The duration of hospitalization (4.3 ± 8.8 days and 4.2 ± 9.0 days; $p=0.45$) and hospital mortality (1.6% and 1.9%; $p=0.23$) were also similar between the two phases.

Table I. Characteristics of patients hospitalized in the study periods

Characteristic	Phase I - Before cohorting ward (n = 11 677)	Phase II - After cohorting ward (n = 11 616)	P-Value
Age - years*	37.6 ± 19.3	38.4 ± 19.8	0.002
Female sex - No. (%)	7684 (65.8)	7496 (64.5)	0.04
Admission type - No. (%)			
Emergency	6727 (57.6)	6643 (57.2)	0.53
Elective	4950 (42.4)	4973 (42.8)	
Surgical procedures - No. (%)			
Surgery on hospital day 1	6980 (59.8)	6819 (58.7)	0.10
Surgery during any day of hospital stay	8702 (74.5)	8581 (73.9)	0.26
Length of hospital stay - days*	4.3 ± 8.8	4.2 ± 9	0.45
In-hospital death - No. (%)	192 (1.6)	216 (1.9)**	0.23

Effect of the implementation of a specific inpatient isolation unit

A total of 172 patients were isolated in the first phase and 199 in the second phase. Among these, respectively, 81 and 106 patients acquired MDR bacteria in the inpatient unit. The demographic and clinical characteristics of the patients were similar between the two phases (Table II).

Table II. Characteristics of patients who acquired multidrug-resistant bacteria in the study periods

Characteristic	Phase I - Before cohorting ward (n = 81)	Phase II - After cohorting ward (n = 106)	P-Value
Age - years*	59.2 ± 21.8	61.2 ± 21.2	0.54
Female sex - No. (%)	38 (46.9)	50 (47.2)	1.00
Admission type - No. (%)			
Emergency	76 (93.8)	97 (91.5)	0.75
Elective	5 (6.2)	9 (8.5)	
Surgical procedures - No. (%)			
Surgery on hospital day 1	9 (11.1)	12 (11.3)	1.00
Surgery during any day of hospital stay	48 (59.3)	57 (53.8)	0.55
Length of hospital stay - days*	25.4 ± 27.8	28.9 ± 30.9	0.43
In-hospital death - No. (%)	7 (8.5)	17 (16.2)	0.18

* mean ± sd are mean and standard deviation

The incidence densities of MDR bacteria acquisition were 2.0 and 2.8 cases per 1000 patients-day in the first and second phases of the study, respectively, with a incidence density ratio of 1.35 (95% CI: 1.01 to 1.81; p=0.04) (Table III). The incidence densities of acquisition of specific bacteria were similar between the phases for most microorganisms except *E. coli*, which exhibited an increased incidence in the second phase (p=0.03). Similarly, no difference was noted between the phases when the incidence densities were assessed based on the resistance mechanisms except for the CESP group, which exhibited an increased incidence in the second phase (p=0.04).

Table III. Incidence densities (per 1000 patients-day) of multidrug resistant bacteria acquisition during the study periods according to the microorganism and type of resistance.

Microorganism	Phase I - Before cohorting Ward (n = 81)		Phase II – After cohorting Ward (n = 106)		Incidence density ratio (95% CI)	P-Value
	n	Incidence density	n	Incidence density		
Any antibiotic resistant-microorganism	81	2.0	106	2.8	1.35 [1.01 - 1.81]	0.04
Specie						
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0.0	2	0.1	2.06 [0.2 - 44.35]	0.56
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0.0	0	0.0	-	-
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	0.1	0	0.0	-	-
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	1	0.0	0	0.0	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0.0	1	0.0	1.03 [0.04 - 26.06]	0.98
<i>Citrobacter koseri</i>	0	0.0	3	0.1	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	11	0.3	16	0.4	1.5 [0.7 - 3.32]	0.30
<i>Enterobacter cloacae</i>	9	0.2	8	0.2	0.92 [0.34 - 2.4]	0.86
<i>Enterobacter gergoviae</i>	0	0.0	2	0.1	-	-
<i>Escherichia coli</i>	10	0.3	22	0.6	2.27 [1.1 - 5.01]	0.03
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	0.0	0	0.0	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	0.4	10	0.3	0.74 [0.32 - 1.65]	0.46
<i>Morganella morganii</i>	3	0.1	6	0.2	2.06 [0.54 - 9.77]	0.31
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0.1	0	0.0	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	0.3	12	0.3	1.12 [0.49 - 2.59]	0.78
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	0.0	0	0.0	-	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	0	0.0	1	0.0	-	-
<i>Serratia liquefaciens</i>	3	0.1	6	0.2	2.06 [0.54 - 9.77]	0.31

<i>Serratia marcescens</i>	8	0.2	12	0.3	1.55 [0.64 - 3.95]	0.34
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	0.1	8	0.2	2.75 [0.79 - 12.55]	0.14
Type of resistance						
Non-fermenting Gram negative bacilli resistant to carbapenems	1	0.0	3	0.1	3.09 [0.4 - 62.5]	0.33
CESP	35	0.9	53	1.4	1.56 [1.02 - 2.41]	0.04
ESBL	18	0.5	21	0.5	1.2 [0.64 - 2.28]	0.57
<i>Enterobacteriaceae</i> resistant to carbapenems	5	0.1	3	0.1	0.62 [0.13 - 2.52]	0.51
MRSA	3	0.1	8	0.2	2.75 [0.79 - 12.55]	0.14
Gram negative bacilli resistant to 3rd or 4th generation cephalosporins	4	0.1	0	0.0	-	-

Abbreviations: CI, confidence interval; CESP, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. and *Morganella* spp.; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

In the segmented regression analysis model (Figure 2), used to evaluate the interrupted time series, a non-significant trend towards increase in the monthly incidence densities of MDR bacteria acquisition was identified starting in the first phase (β_1 : 0.11; 95% CI: -0.02 to 0.24; $p=0.10$). However, there was no immediate impact of cohorting on the incidence density of MDR bacteria acquisition (β_2 : -1.32; 95% CI: -3.81 to 1.16; $p=0.28$). Additionally, the trend of variation in the incidence density of MDR bacteria acquisition over time also did not change after the implementation of the isolation unit (β_3 : 0.04; 95% CI: -0.14 to 0.23; $p=0.64$).

In the segmented regression analysis excluding cases that passed through the ICU before admission to inpatient units (13 and 20 cases of first and second phases, respectively), the estimated effects were similar to those of the main analysis (Table I of the Electronic Supplement).

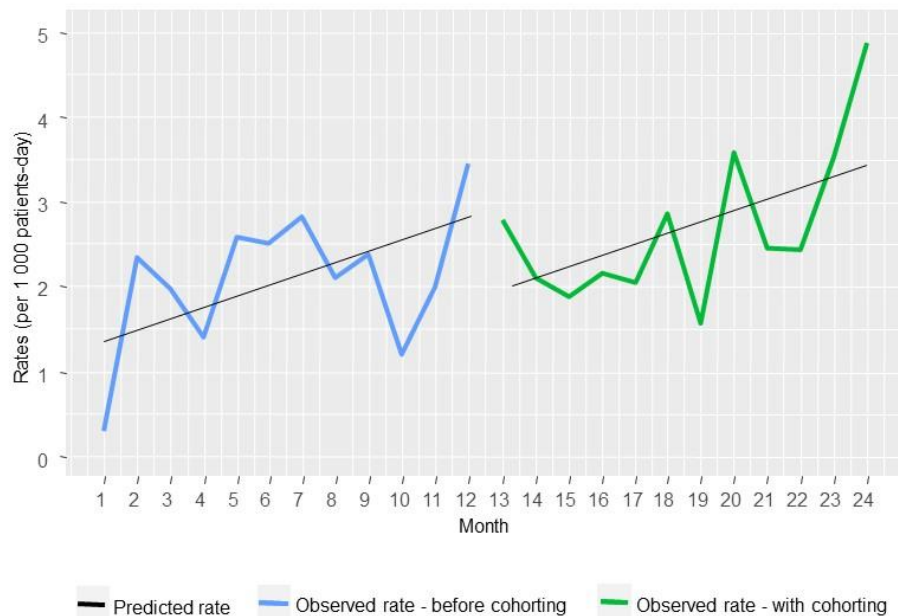


Figure 2. Observed and predicted incidence densities of multidrug-resistant bacteria acquisition before and after the implementation of cohorting

The results of the generalized estimating equation model are as follows:

β_0 (baseline incidence density): 1.43; 95% CI: 0.59 to 2.28; $p=0.002$;

β_1 (temporal trend prior to intervention): 0.11; 95% CI: -0.02 to 0.24; $p=0.10$;

β_2 (immediate effect of intervention): -1.32; 95% CI: -3.81 to 1.16; $p=0.28$;

β_3 (temporal trend after the intervention): 0.04; 95% CI: -0.14 to 0.23; $p=0.64$.

In the segmented regression analysis excluding cases that passed through the ICU before admission to inpatient units (13 and 20 cases of first and second phases, respectively), the estimated effects were similar to those of the main analysis (Table I of the Electronic Supplement).

Supplementary table I Segmented regression analysis excluding patients who stayed in the ICU before transfer to the Ward

Coefficient	Estimate (95% CI)	P-Value
β_0 - Intercept	1.07 (0.29 to 1.86)	0.01
β_1 - Month	0.13 (0.01 to 0.25)	0.04
β_2 - Cohorting	-1.72 (-4.02 to 0.57)	0.14
β_3 - Month cohorting	0.04 (-0.13 to 0.21)	0.67

DISCUSSION

In a general hospital, the transfer of patients with MDR bacteria to a specific isolation inpatient unit did not reduce the overall risk of acquiring these microorganisms compared with patients isolated in their unit of origin. Segmented regression analysis revealed a temporal trend towards increase in the incidence densities of MDR bacteria acquisition. However, no immediate impact of cohorting or a change in the trend over time were observed. Similarly, no reductions were noted in the incidence densities of specific species of bacteria classified according to resistance mechanisms. Actually, the incidences of some specific microorganisms were higher in the second phase, probably reflecting a subjacent secular trend.

In contrast to these results, other studies have reported a reduction in MDR bacteria incidence densities after the implementation of cohorting. In all clinical studies identified, the intervention was implemented during outbreaks; thus, a reduction in MDR bacteria incidence densities might have been explained by the phenomenon of regression to the mean rather than a specific effect of cohorting [2,5-8]. None of these studies have assessed the cohorting of patients and health workers as an isolated intervention in endemic scenarios [9]. A key feature of our study that may explain the observed differences compared with the results of other authors is that cohorting was implemented in periods of endemic MDR bacteria rates, i.e., there was no ongoing outbreak.

Additionally, other differences that limit the comparison of our study and others include focusing on patients admitted to ICUs, children and the implementation of an intervention package (rather than cohorting only) [2,4,14,15]. However, a study in which

the use of contact precautions and cohorting were used as the measures to reduce the epidemic spread of *K. pneumoniae* resistant to carbapenems suggests that cohorting alone was effective [16].

A few studies have observed a positive effect of cohorting on specific microorganisms. For instance, a unicentric study in Puerto Rico demonstrated that in a high-risk unit, the cohorting of patients with *K. pneumoniae* in an ICU rapidly controlled the outbreak [17]. Cohorting of patients in a unicentric study with patients of a surgical unit and medical clinic in New York (USA) helped reduce the infection rate by MRSA (“Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”) acquired in the hospital and the length of stay in the unit [18]. In our study, we did not observe reductions in infection incidence densities of specific microorganisms.

Our study has limitations. The main limitation is the absence of a properly randomized control group. Confounding variables, in particular temporal trends, may introduce bias and limit the interpretation of results of studies with historical control [19]. The generalized estimating equation considering a correlation structure among the measures aims to minimize this issue; however, it is possible that residual biases exist. Second, an intervention evaluated in a single hospital limits the potential of generalizing the results of the study. Third, periodic surveillance cultures are not conducted in the institution, which may be associated with an inadequate sensitivity for the detection of cases colonized with MDR bacteria, leading to increased random error and reduced precision of the estimated effects. Finally, it is possible that some patients acquired MDR bacteria in the ICU; however, the detection occurred only after the patient was discharged from the ICU and during admission to an inpatient unit. Obviously, as the intervention would impact only patients in the inpatient unit, this condition would reduce the ability of the study to estimate the effect of the intervention. Nevertheless, results of a sensitivity analysis excluding cases that were hospitalized in the ICU before being transferred to the ward were consistent with the main analysis.

CONCLUSIONS

The transfer of non-ICU adult inpatients with MDR bacteria to a specific inpatient unit (cohorting) did not reduce the incidence density of MDR bacteria acquisition compared with simple isolation in the patient's room of origin. Further studies on this issue should consider methodological aspects, such as the existence of periodic surveillance cultures and expansion of the study sample size. In addition, robust design with *cluster* randomization and a sufficient number of participating institutions is desirable.

Conflict of interest statement

None declared.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgements

We thank the directors and the staff of Hospital Dona Helena who provided support for conducting this study.

REFERENCES

- [1] O’Neill J. Review on antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014. Available at: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf [Last accessed August 2017].
- [2] Rosenberger LH, Hranjec T, Politano AD, Swenson BR, Metzger R, Bonatti H, et al. Effective cohorting and “superisolation” in a single intensive care unit in response to an outbreak of diverse multi-drug-resistant organisms. *Surg Infect* 2011;12:345–50.
- [3] Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007;35:S65–S164.
- [4] Pammi M, Eddama O, Weisman LE. Patient isolation measures for infants with *Candida* colonization or infection for preventing or reducing transmission of *Candida* in neonatal units. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11: CD006068.
- [5] Molter G, Seifert H, Mandraka F, Kasper G, Weidmann B, Hornei B, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in the intensive care unit: a multi-level strategic management approach. *J Hosp Infect* 2016;92:194-8.
- [6] Nouvenne A, Ticinesi A, Lauretani F, Maggio M, Lippi G, Guida L, et al. Comorbidities and disease severity as risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: report of an experience in an internal medicine unit. *PLoS One* 2014;9:e110001.
- [7] Kohlenberg A, Brümmer S, Higgins PG, Sohr D, Piening BC, de Grahl C, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the carbapenemase OXA-23 in a German university medical centre. *J Med Microbiol* 2009;58:1499–507.
- [8] Langer AJ, Lafaro P, Genese CA, McDonough P, Nahass R, Robertson C.. Using active microbiologic surveillance and enhanced infection control measures to control an outbreak of health care-associated extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections - New Jersey, 2007. *Am J Infect Control* 2009;37:73–5.

- [9] Otter JA, Mutters NT, Tacconelli E, Gikas A, Holmes AH. Controversies in guidelines for the control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in EU countries. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1057-66.
- [10] Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
- [11] McCulloch CE, Searle SR, Neuhaus JM. Generalized, linear, and mixed models. 2nd ed. New York: Wiley; 2008.
- [12] McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. London: Chapman & Hall Ltd; 1989.
- [13] R Development Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. Available at: [Last accessed January 2018].
- [14] McGrath EJ, Chopra T, Abdel-Haq N, Preney K, Koo W, Asmar BI, et al. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a neonatal intensive care unit: investigation and control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:34–41.
- [15] Maragakis LL, Winkler A, Tucker MG, Cosgrove SE, Ross T, Lawson E, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:418–23.
- [16] Cohen MJ, Block C, Levin PD, Schwartz C, Gross I, Weiss Y, et al. Institutional control measures to curtail the epidemic spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a 4-year perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:673–8.
- [17] Gregory CJ, Llata E, Stine N, Gould C, Santiago LM, Vazquez GJ, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:476-84.
- [18] Gilroy SA, Stahl BM, Noonan C, Susman R, Johnson L, Kullman M, et al. Reduction of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by cohorting patients in a dedicated unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:203–5.

[19] Brown C, Lilford R. Evaluating service delivery interventions to enhance patient safety. *BMJ* 2008;337:a2764.

6 CONCLUSÃO

No presente estudo, foi constatado que, em comparação ao isolamento no quarto de origem, a transferência de pacientes colonizados ou infectados por BMR para unidades de internação específicas para isolamento não reduziu as taxas de colonização ou infecção por tais microrganismos, em um hospital geral. A adoção do *cohorting* não causou impacto significativo nas taxas de infecções por BMR específicas e mecanismos de resistência usuais no hospital investigado.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde**. Brasília, 2017. Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/plano-nacional-para-a-prevencao-e-o-controle-da-resistencia-microbiana-nos-servicos-de-saude>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

BERNAL, J. L.; CUMMINS, S.; GASPARRINI, A. Interrupted Time Series Regression for the Evaluation of Public Health Interventions: a Tutorial. **International Journal of Epidemiology**, v. 46, n. 1, p. 348-355, 2017.

CDDEP. Center For Disease Dynamics, Economics & Policy. **State of the World's Antibiotics**. Washington, 2015. Disponível em: <https://www.cddep.org/wp-content/uploads/2017/06/swa_executive_summary_edits_2016.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2018.

DAVIS, C. E. The Effect of Regression to the Mean in Epidemiologic and Clinical Studies. **American Journal of Epidemiology**, v. 104, n. 5, p. 493-498, 1976.

DEL TORO, M. D. et al. Clinical Epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* Colonization and Infection: a Multicenter Study. **Medicine (Baltimore)**, v. 81, n. 3, p. 228-39, 2002.

ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. **Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections**. Annual epidemiological report 2014. Stockholm: 2015. Disponível em: <

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2016.

ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. **Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014**. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: 2017. Disponível em: <<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2016.

ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. **Carbapenemase-producing bacteria in Europe**: interim results from the European Survey on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) project. Stockholm: 2013. Disponível em: <<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2016.

EXECUTIVE OFFICE OF THE PRESIDENT OF THE UNITED STATES. **Report to the President on Combating Antibiotic Resistance**. Washington, 2014.

GALES, A. C. et al. Emerging Importance of Multidrug-Resistant *Acinetobacter* Species and *Stenotrophomonas maltophilia* as Pathogens in Seriously Ill Patients: Geographic Patterns, Epidemiological Features, and Trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999). **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n. 2 (Supl. 2), p.104-113, 2001.

GARCIA, L. M. et al. Perfil Epidemiológico das Infecções Hospitalares por Bactérias Multidrogarresistentes em um Hospital do Norte de Minas Gerais. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 3, n. 2, p. 45-49, 2013.

GOTO, M. et al. The Effect of a Nationwide Infection Control Program Expansion on Hospital-Onset Gram-Negative Rod Bacteremia in 130 Veterans Health Administration Medical Centers: An Interrupted Time-Series Analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 5, p. 642-650, 2016.

GROSS, M. Antibiotics in crisis. **Current Biology**, v. 23, n. 24, p.1063–1065, 2013.

HANES, S. D. et al. Risk Factors for Late-Onset Nosocomial Pneumonia Caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in Critically Ill Trauma Patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, n. 3, p. 228-235, 2002.

HIDRON, A. I. et al. NHSN Annual Update: Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. **Infection Control Hospital Epidemiology**, v. 29, n. 11, p. 996–1011, 2008.

JONES, R. N. et al. Susceptibility Rates in Latin American Nations: Report from a Regional Resistance Surveillance Program (2011). **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 6, p. 672–681, 2013.

KARAM, G. et al. Antibiotic Strategies in the Era of Multidrug Resistance. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 136, 2016.

LOUKIL, C. et al. Epidemiologic Investigation of *Burkholderia cepacia* Acquisition in Two Pediatric Intensive Care Units. **Infection Control Hospital Epidemiology**, v. 24, n. 9, p. 707-710, 2003.

MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-Resistant, Extensively Drug-Resistant and Pandrug-Resistant Bacteria: an International Expert Proposal for Interim Standard

Definitions for Acquired Resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268–281, 2012.

MAHGOUB, S.; AHMED, J.; GLATT, A. E. Completely Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains. **Infection Control Hospital Epidemiology**, v. 23, n. 8, p. 477-479, 2002.

McADAMS, D. Resistance Diagnosis and the Changing Epidemiology of Antibiotic Resistance. **Annals of the New York Academy of Sciences**, n. 1388, p. 5-17, 2017.

McCULLAGH, P.; NELDER, J. A. **Generalized Linear Models**. 2nd ed. London: Chapman & Hall Ltd, 1989.

McCULLOCH, C. E.; SEARLE, S. R.; NEUHAUS, J. M. **Generalized, linear and mixed models**. 2nd ed. New York: Wiley, 2008.

MOLTER, G. et al. Outbreak of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in the Intensive Care Unit: a Multi-Level Strategic Management Approach. **Journal of Hospital Infection**, v. 92, n. 2, p. 194-198, 2016.

MUNOZ-PRICE, L. S. et al. Clinical Epidemiology of the Global Expansion of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases. **Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 9, p. 785–796, 2013.

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992 Through June 2004, Issued October 2004. **American Journal of Infection Control**, v. 32, n. 8, p. 470-485, 2004.

O'NEILL, J. **Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations.** UK, 2016. Disponível em: <https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2018.

OTTER, J. A. et al. Controversies in Guidelines for the Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in EU Countries. **Clinical Microbiology and Infection**, n. 21, n. 12, p. 1057-1066, 2015.

PAMMI, M.; EDDAMA, O.; WEISMAN; L. E. Patient Isolation Measures for Infants with Candida Colonization or Infection for Preventing or Reducing Transmission of Candida in Neonatal Units. **The Cochrane Database Systematic Reviews**, n. 11, p. CD006068, 2011.

PIDDOCK, L. J. V. The Crisis of No New Antibiotics - What is the Way Forward? **Lancet Infectious Diseases**, v. 12, n. 3, p. 249–253, 2012.

PRICE, J. et al. Impact of an Intervention to Control *Clostridium difficile* Infection on Hospital- and Community-Onset Disease; an Interrupted Time Series Analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 6, n. 8, p. 1297-1302, 2010.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing.** R Foundation for Statistical Computing. Vienna, 2008. Disponível em: <<http://www.R-project.org>>. Acesso em: 29 jun. 2017.

ROSENBERGER, L. H. et al. Quarantine, Isolation, and Cohorting: From *Cholera* to *Klebsiella*. **Surgical Infections (Larchmt)**, v. 13, n. 2, p. 69-73, 2012.

ROSSOLINI, G. M. et al. Update on the Antibiotic Resistance Crisis. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 18, p. 56–60, 2014.

SAIMAN, L.; SIEGEL, J. Infection Control Recommendations for Patients with Cystic Fibrosis: Microbiology, Important Pathogens, and Infection Control Practices to Prevent Patient-To-Patient Transmission. **Infection Control Hospital Epidemiology**, v. 24, n. 5 (Supl.), p. S6-S52, 2003.

TALJAARD, M. et al. The Use of Segmented Regression in Analysing Interrupted Time Series Studies: an Example in Pre-Hospital Ambulance Care. **Implement Science**, v. 9, p. 77, 2014.

TAVARES, W. Bactérias Gram-Positivas Problemas: Resistência do Estafilococo, do Enterococo e do Pneumococo aos Antimicrobianos. Artigo de revisão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 3, p. 281-301, 2000.

THE WHITE HOUSE. **National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria**. Washington, 2015. Disponível em: <https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2018.

U.S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Antibiotic resistance threats in the United States**. Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2016.

VENTOLA, C. L. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277-283, 2015.

APÊNDICE

APÊNDICE I: Variáveis do Estudo

Variáveis
Colonização ou infecção por BMR a) Sim b) Não
Data da admissão:
Sexo a) Masculino b) Feminino
Idade A idade foi calculada a partir da data de nascimento do paciente, expressa em anos completos, e foi apresentada em cada grupo de acordo com o valor da mediana.
Tipo de admissão a) Emergência b) Eletivo
Realizou procedimento cirúrgico no primeiro dia de internação? a) Sim b) Não
Realizou procedimento cirúrgico durante a internação? a) Sim b) Não
Tempo de hospitalização Calculado considerando-se a data de admissão e a data do desfecho (alta ou

óbito).

História de colonização e/ou infecção por BMR durante a internação

a) Sim

b) Não

Isolamento de microrganismo correlato à infecção

As BMR consideradas foram aquelas de relevância epidemiológica, identificadas de acordo com a espécie e o perfil de resistência:

- Gram negativos, não fermentadores, resistentes a carbapenêmicos
- Grupo CESP
- ESBL
- Enterobacterias resistentes a carbapenêmicos
- MRSA
- Gram negativos resistentes à 3^a e 4^a geração de cefalosporinas

Desfecho

a) Óbito

b) Alta

ANEXOS

ANEXO I: Parecer CAAE – 60242016.5.0000.5366



UNIVERSIDADE DA REGIÃO
DE JOINVILLE UNIVILLE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DAS TAXAS DE COLONIZAÇÃO E INFECÇÃO POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM AMBIENTE HOSPITALAR APÓS IMPLANTAÇÃO DE UNIDADE DE ISOLAMENTO ESPECÍFICO

Pesquisador: MICHELI CORAL ARRUDA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60242016.5.0000.5366

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DA REGIÃO DE JOINVILLE - UNIVILLE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.796.207

Apresentação do Projeto:

Este projeto de pesquisa compõe uma dissertação de mestrado do curso de Saúde e Meio Ambiente da Univille. Propõe avaliar se, em comparação ao isolamento no quarto de origem, a transferência de pacientes colonizados ou infectados por bactérias multirresistentes para unidades de internação específicas para isolamento reduz a taxa de infecção ou colonização por microrganismos multirresistentes, em um hospital geral.

Objetivo da Pesquisa:

Primário: avaliar se, em comparação ao isolamento no quarto de origem, a transferência de pacientes colonizados ou infectados por bactérias multirresistentes para unidades de internação específicas para isolamento reduz a taxa de infecção ou colonização por microrganismos multirresistentes, em um hospital geral. Secundários: avaliar, em comparação ao isolamento no quarto de origem, o efeito de transferir pacientes colonizados ou infectados por bactérias multirresistentes para unidades de internação específicas para isolamento sobre taxas de colonização ou infecção, entre as espécies bacterianas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto informa que a pesquisa implica em riscos mínimos aos participantes, "apenas restritos à

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, nº 10. Bloco B, Sala 17.

Bairro: Zona Industrial

CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-9235

E-mail: comitetica@univille.br



UNIVERSIDADE DA REGIÃO
DE JOINVILLE UNIVILLE



Continuação do Parecer: 1.796.207

possibilidade de quebra da confidencialidade". O projeto informa que serão tomadas medidas para evitar os riscos: "por meio de codificação e acesso restrito às informações obtidas dos prontuários, evitando-se quaisquer desconfortos e constrangimentos". O projeto não informa que a pesquisadora responsável prestará encaminhamento, caso seja necessário. O projeto informa que os participantes da pesquisa não terão benefício direto, pois "as análises serão realizadas retrospectivamente e não serão gerados resultados individualizados relevantes para a conduta clínica". Mas informa os benefícios esperados para a sociedade: contribuir com a ampliação do conhecimento sobre a temática e, em particular, com a internação de pacientes isolados por BMR, de modo a propiciar ações eficazes voltadas à prevenção e controle de infecções hospitalares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa conta com 300 participantes. O projeto informa os critérios de inclusão: todos os pacientes acima de 18 anos admitidos no período de agosto de 2014 a julho de 2016 em unidades de internação; os critérios de exclusão: pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva; e os modos de participação: estudo observacional transversal, com coleta retrospectiva de dados. O projeto informa o método de análise dos dados: avaliação por comparação de taxas de colonização e infecção por bactérias multirresistentes, antes e após a implementação de unidade de internação específica para isolamento de paciente colonizado por BMR, e análise estatística com o software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 17.0. As taxas de infecção por BMR serão comparadas utilizando regressão de Poisson. Os resultados serão apresentados como razão de taxas, com intervalos de 95% de confiança (IC 95%) e valores de P. O nível de significância estatística adotado é de 0,05. O projeto menciona que os dados oriundos da pesquisa ficarão sob a posse e guarda da pesquisadora responsável por cinco anos, mas não informa o modo de descarte. O projeto informa que os custos previstos da pesquisa são de R\$ 455,29 para impressão e encadernação e que a modalidade de custeio é: financiamento próprio. O projeto informa o início da pesquisa em março 2016 e a conclusão em novembro de 2017, com o início da coleta de dados em novembro de 2016 e a conclusão em março de 2017. O projeto informa os desfechos primários: encontrar menores taxas de infecção e colonização por microrganismos multirresistentes a antimicrobianos entre os pacientes admitidos em unidades de internação específica em comparação à unidade de internação convencional e os secundários: encontrar maiores taxas de infecção e colonização, do grupo Grupo CESP em relação aos demais microrganismos multirresistentes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto é apresentada de maneira completa. O projeto propõe a dispensa do TCLE e

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10. Bloco B, Sala 17.

Bairro: Zona Industrial

CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-9235

E-mail: comitetic@univille.br



UNIVERSIDADE DA REGIÃO
DE JOINVILLE UNIVILLE



Continuação do Parecer: 1.796.207

justifica: "o banco de dados necessário à pesquisa, contendo informações dos pacientes isolados em decorrência de BMR, será criado e utilizado exclusivamente para a elaboração de produção científica e permanecerá sob responsabilidade da pesquisadora por cinco anos após a conclusão da pesquisa, em local de acesso controlado. Ao término deste período, todos os registros eletrônicos e impressos serão apropriadamente destruídos, garantindo-se a continuidade do anonimato dos pacientes incluídos no presente estudo. Toda publicação ou divulgação associada à pesquisa será realizada sem a identificação dos pacientes. [...]

Todos os preceitos éticos e os requisitos dispostos na Resolução CNS 466/2012 e complementares, que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, serão estritamente observados pelos pesquisadores". A carta de anuência é devidamente apresentada, datada, assinada pelo responsável da instituição co-participante e provida do CNPJ da instituição co-participante. Os demais anexos são devidamente apresentados.

Recomendações:

Ao finalizar a pesquisa, o (a) pesquisador (a) responsável deve enviar ao Comitê de Ética, por meio do sistema Plataforma Brasil, o Relatório Final (modelo de documento na página do CEP no sítio da Univille Universidade).

Segundo a Resolução 466/12, no item

XI- DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

d) Elaborar e apresentar o relatório final;

Modelo de relatório para download na página do CEP no sítio da Univille Universidade.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto "AVALIAÇÃO DAS TAXAS DE COLONIZAÇÃO E INFECÇÃO POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM AMBIENTE HOSPITALAR APÓS IMPLANTAÇÃO DE UNIDADE DE ISOLAMENTO ESPECÍFICO", sob CAAE 60242016.5.0000.5366 do (a) pesquisador(a) MICHELI CORAL ARRUDA, de acordo com a Resolução CNS 466/12 e complementares foi considerado APROVADO após análise.

Informamos que após leitura do parecer, é imprescindível a leitura do item "O Parecer do CEP" na página do Comitê no sítio da Univille, pois os procedimentos seguintes, no que se refere ao enquadramento do

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10. Bloco B, Sala 17.

Bairro: Zona Industrial

CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-9235

E-mail: comitetica@univille.br



UNIVERSIDADE DA REGIÃO
DE JOINVILLE UNIVILLE



Continuação do Parecer: 1.796.207

univille.edu.br/status-parecer/645062).

A pesquisadora solicita a dispensa do TCLE e esta avaliadora considera que a sua solicitação é pertinente.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville - Univille, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_796848.pdf	22/09/2016 16:48:53		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_SCIH.pdf	22/09/2016 16:27:10	MICHELI CORAL ARRUDA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	22/09/2016 16:26:27	MICHELI CORAL ARRUDA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	22/09/2016 11:12:44	MICHELI CORAL ARRUDA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Direcao.pdf	20/09/2016 16:55:09	MICHELI CORAL ARRUDA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOINVILLE, 21 de Outubro de 2016

Assinado por:

Eleide Abril Gordon Findlay
(Coordenador)

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10, Bloco B, Sala 17.

Bairro: Zona Industrial

CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-9235

E-mail: comitetica@univille.br

ANEXO II: Autorização da Diretoria Técnica do Hospital Dona Helena



Ilma. Srta. Micheli Coral Arruda

A quem interessar possa,

Por meio desta, declaramos que nós da Associação Beneficente Evangélica de Joinville - Hospital Dona Helena, sob CNPJ nº 84694405/0001-67, localizado em Joinville – SC, estamos de acordo com a condução do projeto de Mestrado intitulado: “Avaliação das taxas de colonização e infecção por bactérias multirresistentes em ambiente hospitalar após implantação de unidade de isolamento específico”, sob a orientação do Dr. Paulo Henrique Condeixa de França (Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE) nas nossas dependências, tão logo o projeto seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVILLE, até o seu final previsto para o segundo semestre de 2017.

Estamos cientes que a identidade de cada indivíduo será mantida em absoluto sigilo e os pesquisadores seguirão as diretrizes contidas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e complementares.

Sendo o que se apresenta para o momento, enviamos nossas cordiais saudações.

Atenciosamente,

Dr. Bráulio César da Rocha Barbosa

Diretor Técnico

Associação Beneficente Evangélica de Joinville

Hospital Dona Helena



ANEXO III: Autorização do Serviço de Controle e Infecção Hospitalar



Ilma. Srta. Micheli Coral Arruda

A quem interessar possa,

Por meio desta, declaramos que nós da Associação Beneficente Evangélica de Joinville - Hospital Dona Helena, sob CNPJ nº 84694405/0001-67, localizado em Joinville – SC, estamos de acordo com a condução do projeto de Mestrado intitulado: “Avaliação das taxas de colonização e infecção por bactérias multirresistentes em ambiente hospitalar após implantação de unidade de isolamento específico”, sob a orientação do Dr. Paulo Henrique Condeixa de França (Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE) nas nossas dependências, tão logo o projeto seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVILLE, até o seu final previsto para o segundo semestre de 2017.

Estamos cientes que a identidade de cada indivíduo será mantida em absoluto sigilo e os pesquisadores seguirão as diretrizes contidas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e complementares.

Sendo o que se apresenta para o momento, enviamos nossas cordiais saudações.

Atenciosamente,

Dr. Luiz Henrique Melo

SCIH

Associação Beneficente Evangélica de Joinville
Hospital Dona Helena



ANEXO IV: Comprovante de submissão do artigo na revista Journal of Hospital Infection.

Micheli Coral Arruda

De: em.jhi.0.5a85a5.79a4e010@editorialmanager.com em nome de Journal of Hospital Infection [em@editorialmanager.com]
Enviado em: sexta-feira, 13 de abril de 2018 04:44
Para: Micheli Coral Arruda
Assunto: A manuscript number has been assigned to Cohorting to prevent acquisition of multidrug-resistant bacteria: An interrupted time series study

CC: pesquisa@donahelena.com.br, wagnerjardim914@hotmail.com, tiago.mendonca.s@gmail.com, alexandrebiassi@hotmail.com, phfranca@terra.com.br, lhmelo@me.com

"Cohorting to prevent acquisition of multidrug-resistant bacteria: An interrupted time series study" has been submitted to the Journal of Hospital Infection and assigned the manuscript number JHI-D-18-00267.

You are receiving this notice because you are listed as a contributing Author on this submission.

If you believe you have received this in error and are not a contributing author please contact the Journal editorial office immediately by reply.

At any point of the review process Miss Micheli Coral Arruda can login to Editorial Manager and view the status of your submission.

Thank you for submitting your work for consideration by the Journal of Hospital Infection, we will endeavour to provide a decision as rapidly as we can.

Kind regards,
Journal of Hospital Infection

AUTORIZAÇÃO

Nome do autor: Micheli Coral Arruda

RG: 3.706.766

Título da Dissertação: AVALIAÇÃO DA IMPLANTAÇÃO DE UNIDADE DE ISOLAMENTO ESPECÍFICO QUANTO ÀS TAXAS DE COLONIZAÇÃO OU INFECÇÃO POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM AMBIENTE HOSPITALAR

Autorizo a Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, através da Biblioteca Universitária, disponibilizar cópias da dissertação de minha autoria.

Joinville, 30 de julho de 2018.



Assinatura do aluno