

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em um hospital
municipal na cidade de Uberlândia/MG

Izabella Gonçalves Franco de Medeiros

Monografia apresentada à Coordenação
do Curso de Ciências Biológicas, da
Universidade Federal de Uberlândia, para
a obtenção do grau de Bacharel em
Ciências Biológicas.

Uberlândia – MG
Julho – 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em um hospital
municipal na cidade de Uberlândia/MG

Izabella Gonçalves Franco de Medeiros

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges
Instituto de Ciências Biomédicas
Orientadora

Monografia apresentada à Coordenação
do Curso de Ciências Biológicas, da
Universidade Federal de Uberlândia, para
a obtenção do grau de Bacharel em
Ciências Biológicas.

Uberlândia – MG
Julho– 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em um hospital
municipal na cidade de Uberlândia/MG

Izabella Gonçalves Franco de Medeiros

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges
Instituto de Ciências Biomédicas
Orientadora

Homologado pela coordenação do Curso
de Ciências Biológicas em ____/____/____

Profa. Dra. Celine de Melo

Uberlândia – MG
Julho– 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em um hospital
municipal na cidade de Uberlândia/MG

Izabella Gonçalves Franco de Medeiros

Aprovado pela Banca Examinadora em: ____/____/____ Nota: ____

Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Celine de Melo

Uberlândia – MG
Julho– 2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, por esta oportunidade e por guiar meus passos durante toda esta jornada;

À Universidade Federal de Uberlândia - UFU, seu corpo docente, direção e administração, por oportunizarem a minha formação; e ao Laboratório de Microbiologia/ICBIM pela oportunidade de pesquisa;

Aos meus pais e familiares, pelos ensinamentos, apoio, amor, carinho, incentivo e por acreditarem em mim;

Ao meu noivo, pelo companheirismo e dedicação em todos os momentos;

À minha orientadora Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges, pelo apoio, compreensão, paciência e orientações durante todo o tempo. E ao Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, incluindo laboratório pelas amostras e incentivo;

Meus agradecimentos aos amigos e companheiros que contribuíram para realização deste trabalho;

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, muito obrigada.

RESUMO

Pseudomonas aeruginosa e *Acinetobacter baumannii* estão relacionados com as infecções relacionadas à assistência à saúde, e com sensibilidade diminuída aos antimicrobianos. Este estudo teve como objetivo avaliar o perfil de resistência de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos frente aos outros antimicrobianos em um hospital municipal. As amostras e antibiogramas foram recuperados pelo laboratório credenciado pelo Hospital e Maternidade Municipal, na cidade de Uberlândia/MG, no período de maio de 2013 a junho de 2015. Observou-se que as pneumonias foram as infecções mais prevalentes, tanto em *P. aeruginosa*, quanto em *A. baumannii*, em homens, maiores de 61 anos, nos três anos de estudo, com o *A. baumannii* predominando em 2013 e todos frequentes na UTI. A resistência destes microrganismos foi maior às fluorquinolonas, aminoglicosídeos, cefalosporinas, além de β -lactâmicos mais inibidor em *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, respectivamente. A resistência às múltiplas drogas reflete na combinação de diferentes mecanismos de resistência, como observado em *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. A utilização da vigilância epidemiológica para identificar os problemas e riscos de infecção aliado à prática de medidas de prevenção e controle podem auxiliar na diminuição das infecções.

Palavras-chaves: *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*; resistência.

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO.....	1
2-OBJETIVOS.....	5
2.1- Objetivo Geral.....	5
2.2- Objetivos Específicos.....	5
3-METODOLOGIA	6
3.1-Local do estudo.....	6
3.2- Coleta dos dados.....	6
3.3-Amostras Bacterianas.....	6
3.4-Análise dos dados e Análise Estatística.....	7
3.5- Ética da pesquisa.....	7
4-RESULTADOS.....	8
5-DISCUSSÃO.....	12
6- CONCLUSÃO.....	18
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
8- ANEXO	22

1. INTRODUÇÃO

Infecções causadas por bacilos Gram-negativos são os principais problemas em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) no Brasil, em razão das elevadas taxas de resistência aos antimicrobianos de última geração disponíveis. Podem ser classificados em dois grupos, os bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose e os bacilos Gram-negativos fermentadores de glicose (Família Enterobacteriaceae) e são frequentemente transmitidos por contato direto, por meio das mãos dos profissionais de saúde e por contato indireto de instrumentos contaminados (BRASIL, 2007).

Os bacilos Gram-negativos não fermentadores formam um grupo bastante diversificado, de organismos aeróbios, não esporulados e incapazes de utilizar glicose como fonte de energia por meio da fermentação (DELIBERALI et al., 2011). São bactérias de grande importância na prática clínica (GOMES et al., 2014).

Desde a década de 1970 as infecções por estes microrganismos têm elevada importância em instituições hospitalares, sendo os principais representantes *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* (BERGOGNE-BÉRÉZIN & TOWNER, 1996). Esses microrganismos estão intimamente relacionados com as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), e com sensibilidade diminuída aos antimicrobianos (NOUÉR, 2005).

Os fatores de risco para infecção ou colonização dos pacientes por bacilos Gram-negativos são longa permanência hospitalar, uso prévio de antimicrobianos, internação em UTI, severidade das doenças de base e deficiência imunológica, queimaduras graves ou cirurgia extensa e uso de procedimentos invasivos. Além disso, os principais fatores associados à transmissão de bactérias multirresistentes são o risco intrínseco dos agentes infecciosos e o uso excessivo de antimicrobianos (BRASIL, 2007).

Conceitualmente, são definidas como multirresistentes as bactérias que são não susceptíveis a pelo menos a três categorias de antimicrobianos, extensivamente resistente a todas, exceto duas categorias e panresistentes a não susceptibilidade a todos os antimicrobianos testados (MAGIORAKOS et al., 2012).

Pacientes hospitalizados, colonizados ou infectados por microrganismos multirresistentes tem chamado bastante atenção das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e dos serviços de saúde, principalmente no que se refere à diversidade da condição clínica dos pacientes. Além disso, o número dessas infecções representa um dos indicadores de qualidade no cuidado à saúde, destacando o seu impacto em termos de morbidade, mortalidade e custos, e principalmente em unidades de cuidados intensivos, pois são consideradas áreas de alto risco para aquisição de infecções por bactérias multirresistentes (FERRAREZE et al., 2007).

Atualmente, em diversas UTIs brasileiras encontram-se cepas de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistentes a todos os antimicrobianos disponíveis, o que representa elevadas despesas no tratamento dos pacientes infectados (BRASIL, 2007).

Os bacilos Gram-negativos não fermentadores têm significativa importância pelo risco que proporcionam aos pacientes, pois podem expressar vários fatores de virulência e resistência aos antimicrobianos, que irá restringir a opção terapêutica (DELIBERALI et al., 2011).

P. aeruginosa é um microrganismo com mínimas exigências nutricionais, suporta grandes variações de temperatura, ubiqüitário e tem preferência por umidade (FERRAREZE et al., 2007). Este microrganismo tem apresentado resistência a diversas classes estruturais de antimicrobianos, por mecanismos intrínsecos ou por aquisição de determinantes genéticos (MATOS et al., 2014). Alguns estudos mencionam a *P. aeruginosa* como um patógeno comum entre pacientes críticos, e as cepas multirresistentes são cada vez mais isoladas em colonizações e infecções epidêmicas e endêmicas nas UTIs (ORTEGA et al., 2004).

Os pacientes infectados por bactérias resistentes precisam de longo tempo de hospitalização, oferecem risco elevado de mortalidade e usam antimicrobianos mais fortes, com maiores custos e/ou mais tóxicos. Esses fatores contribuem para a procura por drogas cada vez mais potentes e estáveis aos mecanismos de resistência bacteriana (GALES et al., 1997).

Acinetobacter spp. é relativamente incomum como causador de infecções associadas ao cuidado com a saúde, embora endêmico em unidades de terapia intensiva. Ensaios clínicos têm associado este microrganismo à resistência aos antimicrobianos, principalmente piperacilina/tazobactam, cefepime e ciprofloxacina (McGOWAN, 2006), embora no final da década de 1980, as fluorquinolonas eram uma ótima alternativa para o tratamento de infecções causadas por bactérias aeróbias Gram-negativas (GALES et al., 1997).

O gênero *Acinetobacter* inclui mais de 20 espécies, cujas infecções hospitalares em geral correspondem ao *Acinetobacter baumannii*, em que já tem sido descrito diversas β -lactamases como AmpC, ESBL e Oxacilinases (CASELLAS, 2011).

Os carbapenêmicos, como imipenem e meropenem, são β -lactâmicos de amplo espectro, com atividade bactericida, muito utilizado no tratamento de infecções causadas por isolados multirresistentes de *P. aeruginosa*. Possuem considerável estabilidade diante da maioria das β -lactamases, incluindo as de amplo espectro (ESBL) e metalo β -lactamase (MBL) (LARANJEIRA et al., 2010; NEVES et al., 2011).

A emergência de isolados multiresistentes é preocupante e ocasiona grande impacto clínico, tendo em vista a escassez de terapias efetivas no tratamento de infecções por esses patógenos (NEVES et al., 2011).

A resistência bacteriana constitui um problema de saúde pública no mundo que chama a atenção de órgãos governamentais nacionais e internacionais como a Organização Mundial de Saúde (OMS), Centro de Controle de Doenças Infecciosas (CDC), Agência Nacional de

Vigilância Sanitária (ANVISA) e associações de controladores de infecções hospitalares, além da indústria farmacêutica internacional (OLIVEIRA et al., 2009). Aos efeitos dos agentes antimicrobianos, é considerada um fenômeno natural que pode ser verificado espontaneamente (MATOS et al., 2014).

As UTIs são locais frequentes das bactérias multirresistentes. A transmissão interpacientes é amplificada nestas unidades, em função da menor adesão à higienização das mãos, agregada ao excesso de trabalho (BRASIL, 2007).

O principal problema encontrado nas UTIs no Brasil é o surgimento de bactérias Gram-negativas não fermentadoras de glicose, com sensibilidade antimicrobiana diminuída, tornando-se um desafio constante para os profissionais da área da saúde. Diante disso, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. destacam-se como agentes causadores de IRAS por causa da crescente resistência aos antimicrobianos (LARANJEIRA et al., 2010). Esses bacilos são agentes etiológicos de diversas infecções adquiridas nas UTIs, particularmente em infecções do trato respiratório (GALES et al., 2004).

P. aeruginosa e *A. baumannii* são importantes patógenos causadores de infecções em humanos, de ampla disseminação, que raramente acometem pacientes saudáveis e são encontrados predominantemente em ambientes hospitalares.

Em razão desses microrganismos apresentarem índices de resistência elevada à maioria dos antimicrobianos, torna-se importante compreender sua resistência e distribuição, principalmente em UTIs, pois, quanto maior a sua ocorrência, maior as chances de encontrarmos os microrganismos multirresistentes, fato que diminui as opções terapêuticas.

Além disso, o serviço de controle de infecção hospitalar poderá conhecer a realidade destes ambientes e aplicar efetivas medidas de prevenção e controle destas infecções como isolamento dos pacientes contaminados, desinfecção e esterilização do ambiente, antissepsia das mãos, dentre outras.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL:

Avaliar o perfil de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* frente aos antimicrobianos em um hospital municipal, na cidade de Uberlândia/MG.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Analisar a distribuição local e demográfica das amostras de *P. aeruginosa* e *A. baumannii*.

Analisar os tipos de amostras e síndromes infecciosas causadas por *P. aeruginosa* e *A. baumannii*.

Comparar o perfil de resistência das amostras às diferentes categorias de antimicrobianos.

3. METODOLOGIA

3.1. LOCAL DO ESTUDO

O presente trabalho foi desenvolvido com amostras procedentes do Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro, situado na cidade de Uberlândia/MG, que caracteriza-se como um hospital geral de média complexidade, com 258 leitos, sendo 30 de Unidade de Terapia Intensiva adulto e 15 de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

3.2. COLETA DOS DADOS

Foi realizado um estudo para avaliar o perfil de resistência de *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, já resistentes aos carbapenêmicos, isolados no período de maio de 2013 a junho de 2015, frente aos seguintes antimicrobianos: Amicacina, Aztreonam, Piperacilina-Tazobactam, Polimixina B, Tobramicina, Ceftazidima, Cefepime, Ciprofloxacina, Gentamicina, Imipenem, Meropenem, Tetraciclina, Ceftriaxona, Levofloxacina e Ampicilina-Sulbactam, considerando o local de internação, idade, sexo dos pacientes, ano de internação, identificação do tipo de amostra e observação quanto ao diagnóstico da infecção, presentes no relatório do antibiograma.

As características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes, bem como os resultados dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos, foram obtidos através da revisão dos relatórios do antibiograma.

Os isolados foram identificados e o antibiograma realizado pelo laboratório credenciado pelo hospital, conforme sua rotina. O resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizado pelos profissionais do referido laboratório, pelo método de Kirby-Bauer e mais recentemente pelo método de Maldi-Tof®.

3.3. AMOSTRAS BACTERIANAS

Foi utilizado amostras de *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, resistentes aos carbapenêmicos, isoladas de sangue, urina, secreção traqueal, ponta de cateter, pele, ferida, lavado brônquico,

fragmento ósseo, swab nasal, abscesso. A coleta foi realizada pelos profissionais do laboratório credenciado ao hospital e os isolados se encontram em um banco de amostras e dados no Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia (LABAC), do Instituto de Ciências Biomédicas, da Universidade Federal de Uberlândia.

3.4. ANÁLISE DOS DADOS e ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados em uma planilha do Excell (Microsoft) e comparados qualitativamente pelos testes de Qui-quadrado, ou Exato de Fischer, quando o $n < 5$, utilizando o programa BioEstat (5.3), todos com intervalo de confiança de 95% e P considerado estatístico quando $\leq 0,05$,

3.5. ÉTICA DA PESQUISA

Este projeto faz parte de um projeto “Guarda-chuva” Epidemiologia de microrganismos multiresistentes no Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro, na cidade de Uberlândia/MG, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia sob o nº 463.877/13 (Anexo).

4. RESULTADOS

Durante o período de estudo, foram recuperadas 124 amostras de *P. aeruginosa*, principalmente de pneumonias (56,5%). Foi observado que todas as infecções ocorreram na mesma proporção entre os anos de 2013 a 2015, principalmente em homens (57,3%) e maiores de 61 anos (Tabela 1).

Do total de isolados, 60% foram recuperadas na UTI, porém as amostras isoladas de pacientes entre 21 a 40 anos foram mais prevalentes nas demais unidades clínicas ($P \leq 0,05$).

Tabela 1 – Características das amostras de *Pseudomonas aeruginosa* quanto à distribuição e ocorrências

Variáveis	Total N= 124 (%)	UTI ¹ N= 74 (%)	Não UTI N= 50 (%)	P IC ² (95%)
Infecção				
Pneumonia	70 (56,5)	46 (62,2)	24 (48,0)	0,11
Trato urinário	20 (16,1)	9 (12,2)	11 (22,0)	0,14
Sítio cirúrgico	6 (4,8)	4 (5,4)	2 (4,0)	0,72
Corrente sanguínea	25 (20,2)	14 (18,9)	11 (22,0)	0,67
Outros ³	3 (2,4)	1 (0,8)	2 (4,0)	0,34
Ano				
2013	42 (33,9)	27 (36,5)	15 (30,0)	0,45
2014	41 (33,1)	25 (33,8)	16 (32,0)	0,83
2015	41 (33,1)	22 (29,7)	19 (38,0)	0,33
Sexo				
Feminino	53 (42,7)	35 (47,3)	18 (36,0)	0,21
Masculino	71 (57,3)	39 (52,7)	32 (64,0)	0,21
Idade				
0 – 20 anos	1 (0,8)	1 (1,4)	0 (0,0)	0,40
21 – 40 anos	14 (11,3)	5 (6,8)	9 (18,0)	0,05 *
41 – 60 anos	36 (29,0)	23 (31,1)	13 (26,0)	0,54
61 – 80 anos	49 (39,5)	31 (41,9)	18 (36,0)	0,51
≥ 81 anos	24 (19,4)	14 (18,9)	10 (20,0)	0,88

¹ Unidade de Terapia Intensiva; ² Intervalo de Confiança; ³ Fragmento ósseo, secreção de pele e swab nasal; * *P* Estatisticamente significativa ($\leq 0,05$)

Foram recuperadas 176 amostras de *A. baumannii*, principalmente de pneumonias (50,8%), no ano de 2013 (58,5%), em homens (58,8%) e maiores de 61 anos (Tabela 2).

Do total de isolados, 80% estavam em UTI, com destaque às pneumonias, em mulheres e com idade de 41 a 60 anos ($P \leq 0,05$). Nas demais unidades clínicas do hospital caracterizadas como não UTI, ocorreram mais infecções de corrente sanguínea e urina, em homens e idade maior ou igual a 81 anos ($P \leq 0,05$).

Tabela 2 – Características das amostras de *Acinetobacter baumannii* quanto à distribuição e ocorrências

Variáveis	Total N= 176 (%)	UTI ¹ N= 142 (%)	Não UTI N= 34 (%)	P IC ² (95%)
Infecção				
Pneumonia	90 (50,8)	80 (56,3)	10 (28,6)	0,0032 *
Trato urinário	16 (9,0)	8 (5,6)	8 (22,9)	0,0015 *
Sítio cirúrgico	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,61
Corrente sanguínea	66 (37,3)	50 (35,2)	16 (45,7)	0,19
Outros ³	3 (1,7)	3 (2,1)	0 (0,0)	0,38
Ano				
2013	103 (58,5)	81 (57,0)	22 (64,7)	0,41
2014	42 (23,7)	35 (24,6)	7 (20,0)	0,56
2015	31 (17,5)	26 (18,3)	5 (14,3)	0,57
Sexo				
Feminino	72 (40,9)	64 (45,1)	8 (23,5)	0,02 *
Masculino	104 (58,8)	78 (54,9)	26 (74,3)	0,03 *
Idade				
0 – 20 anos	05 (2,8)	04 (2,8)	01 (2,9)	0,96
21 – 40 anos	16 (9,0)	13 (9,2)	03 (8,6)	0,91
41 – 60 anos	45 (25,4)	42 (29,6)	03 (8,6)	0,01 *
61 – 80 anos	62 (35,0)	51 (35,9)	11 (31,4)	0,61
≥ 81 anos	48 (27,1)	32 (22,5)	16 (45,7)	0,0057 *

¹ Unidade de Terapia Intensiva; ² Intervalo de Confiança; ³ Fragmento ósseo, secreção de pele e swab nasal; * P Estatisticamente significativa ($\leq 0,05$)

Em relação ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, em *P. aeruginosa* todas as amostras recuperadas foram resistentes aos carbapenêmicos. Esses isolados também foram resistentes as fluorquinolonas (83,9%), aminoglicosídeos (79,8%) e as cefalosporinas (79%).

Tabela 3 – Perfil de resistência aos antimicrobianos em amostras de *Pseudomonas aeruginosa*

Antimicrobiano	Total N= 124(%)	UTI ¹ N= 74 (%)	Não UTI N= 50 (%)	P IC ² (95%)
Cefalosporinas (betalactâmicos)	98 (79,0)	59 (79,7)	39 (78,0)	0,81
Ceftriaxona	3 (2,4)	3/3 (100,0)	0/0 (0,0)	----
Cefepime	94 (75,8)	57/72 (79,2)	37/49 (75,5)	0,63
Ceftazidima	78 (62,9)	47/74 (63,5)	31/48 (64,6)	0,90
Betalactâmicos + inibidor	88 (71,0)	55 (74,3)	33 (66,0)	0,31
Ampicilina + sulbactam	2 (1,6)	2/2 (100,0)	0/0 (0,0)	----
Piperacilina + Tazobactam	71 (57,3)	46/74 (62,2)	25/50 (50,0)	0,17
Ticarcilina + Ác. Clavulânico	72 (58,1)	44/59 (74,6)	28/38 (73,7)	0,92
Carbapenens (betalactâmicos)	124 (100,0)	74 (100,0)	50 (100,0)	----
Imipenem	121 (97,6)	71/74 (95,9)	50/50 (100,0)	0,14
Meropenem	122 (98,4)	73/74 (98,6)	49/49 (100,0)	0,41
Monobactâmicos	83 (66,9)	46/70 (65,7)	37/49 (75,5)	0,25
Aztreonam	83 (66,9)	46/70 (65,7)	37/49 (75,5)	0,25
Aminoglicosídeos	99 (79,8)	56 (75,7)	43 (86,0)	0,15
Amicacina	37 (29,8)	22/74 (29,7)	15/50 (30,0)	0,97
Tobramicina	36 (29,0)	16/25 (64,0)	20/25 (80,0)	0,20
Gentamicina	98 (79,0)	55/73 (75,3)	43/50 (86,0)	0,14
Fluorquinolonas	104 (83,9)	60 (81,1)	44 (88,0)	0,30
Ciprofloxacina	100 (80,6)	58/74 (78,4)	42/49 (85,7)	0,30
Norfloxacina	1 (0,8)	0/0 (0,0)	1/1 (100,0)	----
Levofloxacina	67 (54,0)	42/49 (85,7)	25/26 (96,2)	0,16
Inibidores do ácido fólico	2 (1,6)	2/2 (100,0)	0/0 (0,0)	----
Sulfametoxazol	2 (1,6)	2/2 (100,0)	0/0 (0,0)	----
Fosfomicina	1 (0,8)	0/0 (0,0)	1/1 (100,0)	----
Tetraciclina	2 (1,6)	2/3 (66,7)	0/0 (0,0)	----
Polimixina B	0	0	0	----

¹ Unidade de Terapia Intensiva; ² Intervalo de Confiança; * P Estatisticamente significante (≤ 0,05)

Em *A. baumannii* também foram observadas altas taxas de resistência. Esses isolados foram 100% resistentes a cefalosporinas, β -lactâmicos + inibidor e aos carbapenêmicos. Com relação as fluorquinolonas e aminoglicosídeos, esses números também foram altos (99,4% e 83,5%) respectivamente. A Piperacilina + tazobactam foi mais frequente na UTI (100%) e a tobramicina fora da UTI (40%), todos com $P \leq 0,05$.

Tabela 4 – Perfil de resistência aos antimicrobianos em amostras de *Acinetobacter baumannii*

Antimicrobiano	Total N= 176 (%)	UTI ¹ N= 142 (%)	Não UTI N= 34 (%)	P IC ² (95%)
Cefalosporinas (betalactâmicos)	176 (100,0)	142 (100,0)	34 (100,0)	----
Ceftriaxona	170 (96,6)	137/137(100,0)	33/33 (100,0)	----
Cefepime	175 (99,4)	141/142 (99,3)	34/34 (100,0)	0,62
Ceftazidima	175 (99,4)	141/141(100,0)	34/34 (100,0)	----
Betalactâmicos + inibidor	176 (100,0)	142 (100,0)	34 (100,0)	----
Ampicilina + sulbactam	119 (67,6)	97/107 (90,7)	22/25 (88,0)	0,68
Piperacilina + Tazobactam	172 (97,7)	139/139(100,0)	33/34 (97,1)	0,04 *
Ticarcilina + Ác. Clavulânico	33 (18,6)	29/30 (96,7)	4/4 (100,0)	0,71
Carbapenens (betalactâmicos)	176 (100,0)	142 (100,0)	34 (100,0)	----
Imipenem	172 (97,7)	138/141(97,9)	34/34 (100,0)	0,39
Meropenem	171 (97,2)	137/140(97,9)	34/34 (100,0)	0,38
Monobactâmicos	6 (3,4)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)	0,65
Aztreonam	6 (3,4)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)	0,65
Aminoglicosídeos	147 (83,5)	117 (82,4)	30 (88,2)	0,40
Amicacina	125 (71,0)	99/142 (69,7)	26/34 (76,5)	0,43
Tobramicina	4 (2,3)	2/26 (7,7)	2/5 (40,0)	0,04 *
Gentamicina	105 (59,7)	82/141 (58,2)	23/33 (69,7)	0,22
Fluorquinolonas	175 (99,4)	141 (99,3)	34 (100,0)	0,62
Ciprofloxacina	175 (99,4)	141/142 (99,3)	34/34 (100,0)	0,62
Levofloxacina	146 (83,0)	117/117(100,0)	29/29 (100,0)	----
Inibidores do ácido fólico	74 (41,8)	60/74 (81,1)	14/18 (77,8)	0,75
Sulfametoxazol	74 (41,8)	60/74 (81,1)	14/18 (77,8)	0,75
Tetraciclina	120 (68,2)	97/135(71,9)	23/33 (69,7)	0,80
Polimixina B	0	0	0	----

¹ Unidade de Terapia Intensiva; ² Intervalo de Confiança; * P Estatisticamente significativa ($\leq 0,05$)

5. DISCUSSÃO

As infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) são aquelas contraídas durante o período de cuidados e representam um dos principais problemas de saúde pública no mundo e estão relacionadas com fatores de risco como o estado do paciente, prática de procedimentos invasivos e período de internação (OLIVEIRA et al., 2009; MATOS et al., 2014).

As IRAS são eventos adversos ainda constantes nos serviços de saúde, que elevam consideravelmente os custos no cuidado do paciente, além de aumentar o período de internação e mortalidade nos serviços de saúde do país (BRASIL, 2017).

As condições que levam à internação de pacientes graves e imunocomprometidos, bem como a resistência aos antimicrobianos, atribui às IRAS especial importância para a saúde pública (PADOVEZE et al., 2014).

Essas infecções em UTIs geralmente são maiores do que aquelas encontradas em outros locais do hospital, pelo fato das patologias de base, dos procedimentos invasivos usados durante o tempo de internação e o comprometimento do sistema imunológico, que faz com que os pacientes fiquem mais susceptíveis às infecções (LEISER et al., 2007).

Estudos de vigilância nacional mostram que cerca de 58,5% dos microrganismos Gram-negativos são os causadores de doença mais encontrados nas infecções da corrente sanguínea, enquanto os Gram-positivos são cerca de 35,4% (NÓBREGA et al., 2013).

Em meio aos microrganismos Gram-negativos presentes na UTI de um hospital público, Nóbrega et al. (2013), descreve um estudo em que *P. aeruginosa* é responsável por 8,9% das infecções da corrente sanguínea e *Acinetobacter* spp. por 11,4%. Neste estudo, encontrou-se que as infecções da corrente sanguínea causadas por *P. aeruginosa* em pacientes da UTI foram 18,9% e por *A. baumannii* 21,1%.

As infecções causadas por *P. aeruginosa* e *A. baumannii* também são encontradas no trato respiratório. Isso, possivelmente, ocorre devido ao fato destes sítios representarem os lugares

de grande manipulação dos pacientes na UTI, com o uso de cateteres, sonda, intubação traqueal, além da utilização de ventilação mecânica e sedativos (NÓBREGA et al., 2013).

Um estudo realizado por Leiser et al. (2007), em um hospital público do Estado do Paraná mostrou que *P. aeruginosa* representou 9,42% dentre as infecções hospitalares causadas por pneumonias e *A. baumannii* 13,76%. Foi evidenciado neste estudo, que *P. aeruginosa* representou 62,2% dentre as infecções hospitalares causadas por pneumonias, em pacientes da UTI e *A. baumannii* 56,3%.

A. baumannii é caracterizado por apresentar alto nível de resistência intrínseca, por exemplo, aos glicopeptídicos, macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas (NOWAK e PALUCHOWSKA, 2016). E tem circulado em UTIs dificultando o tratamento de algumas infecções relacionadas à assistência a saúde (GOMES et al., 2014). A resistência nesse microrganismo se deve a alterações de membrana, superexpressão de bomba de efluxo, alteração enzimática e mudanças no sítio alvo da droga (NOWAK e PALUCHOWSKA, 2016).

A prevalência de IRAS causadas por *A. baumannii* pode ser maior que 10% em relação a todos os bacilos Gram-negativos (McGOWAN, 2006).

A piperacilina/tazobactam tem apresentado grande atividade contra os bacilos Gram negativos não fermentadores (75,2%) (DELIBERALI et al., 2011). Em geral, mais de 70% dos isolados de *A. baumannii* são resistentes à piperacilina/tazobactam, cefepime e ciprofloxacina (McGOWAN, 2006). Foi demonstrado neste estudo que a resistência a estes antimicrobianos foi maior que 90%, incluindo as fluorquinolonas.

P. aeruginosa foi o segundo patógeno mais isolado em estudo realizado no Pará e teve destaque por sua elevada resistência aos antimicrobianos. Ela pode ser encontrada em diversos lugares, como pele, bancadas, pias, respiradores, além dos alimentos e da água, o que confirma a melhor capacidade de adaptação dessa espécie ao ambiente. Este patógeno oferece

grande importância clínica, especialmente quando se trata de pacientes que utilizam sondas, cateteres ou ventilação mecânica que são avaliados como fatores de risco para contaminação por este agente (MATOS et al., 2014).

O uso de antimicrobianos e o maior tempo de permanência hospitalar, previamente ao isolamento de microrganismo estão associados com as IRAS por *P. aeruginosa* sensível apenas à colistina (ARRUDA, 1998). Neste estudo, *P. aeruginosa* apresentou 100% de resistência à Ceftriaxona, Ampicilina/Sulbactam e aos Carbapenems (β -lactâmicos), em pacientes da UTI e 100% de sensibilidade à Polimixina B, o mesmo aconteceu em um estudo desenvolvido por Deliberali et al. (2011), onde a polimixina B foi o antimicrobiano mais ativo, apesar de ter sido reportado somente para amostras que mostraram ser resistentes aos demais antimicrobianos.

Um estudo realizado por Corrêa et al. (2013), mostrou que a *P. aeruginosa* foi resistente a um grande número de antimicrobianos avaliados (Ampicilina, Ampicilina/ sulbactam, Piperacilina/Tazobactam, Cefalotina, Cefoxitina, Cefotaxima e Tigeciclina), além de ser destacada como a bactéria mais envolvida em IRAS.

A resistência às múltiplas drogas reflete na combinação de um ou mais mecanismos de resistência (TENOVER, 2006). Foram muitas as amostras tanto de *P. aeruginosa*, quanto de *A. baumannii* resistentes a mais de três grupos de antimicrobianos, isto mostra o perfil preocupante encontrado no hospital estudado.

A tendência do Gram-negativo não fermentador é exibir resistência a múltiplas drogas, e isto é devido em parte à resistência cruzada ou coresistência, que significa a presença de diversos mecanismos (McGOWAN, 2006).

A resistência de *P. aeruginosa* em pacientes internados em UTI é frequente à cefalosporina de 3ª geração, carbapenêmicos e quinolonas (McGOWAN, 2006). Encontrou-se neste estudo,

resistência de 79% para cefalosporinas e 83,9% para fluorquinolonas, lembrando que todas as amostras já foram selecionadas resistentes aos carbapenêmicos.

A polimixina B possui uma atividade bactericida *in vitro* rápida contra grandes bactérias Gram-negativas resistentes a múltiplos fármacos (MDR), como por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*. Por isso, a polimixina B e a colistina (polimixina E) são consideradas as últimas opções de tratamento para as infecções causadas por estas bactérias (ZAVASCKI et al., 2007), além do sulbactam, em caso de tratamento de infecções por *Acinetobacter* spp., quando há resistência ao imipenem e meropenem (OLIVEIRA, 2007).

De acordo com a Portaria nº 2.616 de 1998, do Ministério da Saúde, as infecções hospitalares constituem risco significativo à saúde dos usuários dos hospitais, e sua prevenção e controle envolvem medidas de qualificação de assistência hospitalar, de vigilância sanitária e outras, tomadas no âmbito do Estado, do Município e de cada hospital, pertinentes ao seu funcionamento (BRASIL, 1998).

É fundamental estipular prioridades nas ações de prevenção e controle das IRAS, assim como devem ser priorizados o estabelecimento de políticas e padronização de procedimentos relacionados à implantação e manutenção de procedimentos invasivos (BRASIL, 2017).

A utilização da vigilância epidemiológica para identificar os problemas e riscos de infecção, a prática de medidas de prevenção e controle e a exposição das informações podem diminuir expressivamente as infecções (BRASIL, 2017). Por isso indispensável o uso coerente de antimicrobianos e consequentemente o seu controle, como maneira para diminuir o impacto que favorece o surgimento de microrganismos multiresistentes (NÓBREGA et al., 2013).

Os reservatórios dos bacilos Gram-negativos podem ser pacientes e profissionais de saúde colonizados ou infectados, artigos hospitalares contaminados (estetoscópio, termômetro,

torniquetes, nebulizadores, umidificadores, circuito de respirador e outros). As bactérias têm preferência pelos locais úmidos, pias, panos de chão, medicamentos abertos, e são altamente resistentes a alterações de temperatura (BRASIL, 2007).

É imprescindível a utilização adequada dos antibióticos, a higienização das mãos, a desinfecção, descontaminação, esterilização, bem como, o uso de critérios no que diz respeito ao reuso de artigos. Quanto mais o profissional se envolver, maior a adesão aos protocolos de prevenção e controle da infecção, que pode impedir a disseminação de microrganismos por meio dos profissionais de saúde e visitantes (LEISER et al., 2007; FERRAREZE et al., 2007).

O estímulo ao uso de álcool gel em várias instituições de saúde tem aumentado a adesão da antisepsia das mãos entre os profissionais de saúde, além de ser menos agressivo às mãos e trazer benefícios como a economia de tempo e o fato de ser mais conveniente ao profissional (OLIVEIRA et al., 2009). Além disso, outras medidas de prevenção e controle são recomendadas para ambientes hospitalares, tais como identificação precoce do paciente colonizado ou com infecção, identificação do isolamento por meio de placa ilustrativa e respeitar as medidas de isolamento de contato preconizadas pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (BRASIL, 2007).

A utilização do jaleco único compõe um item importante nas precauções estabelecidas para o controle das IRAS, embora pode se tornar um veículo para disseminação de bactérias resistentes (OLIVEIRA et al., 2009). Ele deve ser usado limpo, não necessariamente estéril, ao entrar no quarto durante o atendimento ao paciente e retirá-lo antes de deixar o quarto, obedecendo à técnica (BRASIL, 2007).

Todas as pessoas que tiverem contato com o paciente devem usar luvas de procedimento, equipamentos de cuidado ao paciente: estetoscópio, esfigmomanômetro e termômetro devem ser de uso individual. Caso não seja possível, devem ser limpos e desinfetados com álcool a

70%, entre cada atendimento aos pacientes (BRASIL, 2007). A intensificação da limpeza de rotina torna mínima a disseminação dos patógenos (OLIVEIRA et al., 2010).

O controle das IRAS não é uma tarefa fácil, envolve grande esforço multiprofissional. A diminuição das taxas de infecção pode contribuir para a redução de problemas financeiros dos hospitais públicos, além de diminuir o período de internação dos pacientes, o aumento da rotatividade dos leitos e proporcionar uma maior disponibilidade de vagas nas UTIs (GOMES et al., 2014).

6. CONCLUSÃO

As infecções mais prevalentes causadas por *P. aeruginosa* e *A. baumannii* foram as pneumonias e infecções de corrente sanguínea, com prevalência de isolados em UTI (60 e 80%, respectivamente), com distribuição constante para *P. aeruginosa* e maior no ano de 2013 para *A. baumannii*.

Em relação ao perfil de resistência aos antimicrobianos, amostras de *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos tiveram susceptibilidade reduzida principalmente às fluorquinolonas, enquanto que para *A. baumannii* houve resistência generalizada, com destaque as cefalosporinas e β -lactâmicos mais inibidor predominaram.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARRUDA, E.A.G. **Infecção hospitalar por *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente: análise epidemiológica no HC-FMUSP**. 1998. 503-504 p. Resumo de Tese. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

BERGOGNE-BEREZIN, E. et al. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. **Clinical microbiology reviews**, Washington, v. 9, n. 2, p. 148-165, abr, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº. 2.616, de 12 de maio de 1998. **Estabelece diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares**. Diário Oficial [da União da República Federativa do Brasil], Brasília, DF, 13 maio. 1998.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Investigação e Controle de Bactérias Multirresistentes**/Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília: Anvisa, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**/Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília: Anvisa, 2017.

CASELLAS, J. M. et al. Resistência a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington v. 30, n. 6, p. 519-28, dez, 2011.

CORRÊA, T.C.S. et al. Avaliação da População Microbiana no Interior do Corpo das Torneiras de uma UTI em um Hospital no Município de Volta Redonda. **Caderno UniFOA. Edição Especial Ciências da Saúde e Biológicas**. Rio de Janeiro. v. 8, n. 1, p. 17-21, mai, 2013.

DELIBERALI, B. et al. Prevalência de bacilos Gram-negativos não fermentadores de pacientes internados em Porto Alegre-RS. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 5, p. 529-534, out, 2011.

FERRAREZE, M. V. G. et al. *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente em unidade de cuidados intensivos: desafios que procedem? **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 7-11, jan-mar, 2007.

GALES, A. C. et al. Avaliação da atividade in vitro dos novos antimicrobianos da classe das fluoroquinolonas, cefalosporinas e carbapenens contra 569 amostras clínicas de bactérias gram-negativas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 137-44, abr-jun, 1997.

GALES, A. C. et al. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in an intensive care unit of a teaching hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 267-271, ago, 2004.

GOMES, A.C. et al. Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva. **Revista de Enfermagem**, Recife, v. 8, n. 6, p. 1577-1585, jun, 2014.

LARANJEIRA, V. S. et al. Pesquisa de *Acinetobacter* sp e *Pseudomonas aeruginosa* produtores de metalo- β -lactamase em hospital de emergência de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 43, n. 4, p. 462-464, jul-ago, 2010.

LEISER, J.J.; TOGNIM, M.C.B; BEDENDO, J. Infecções Hospitalares em um Centro de Terapia Intensiva de um Hospital de Ensino no Norte do Paraná. **Ciência, Cuidado Saúde**, Paraná, v. 6, n. 2, p. 181-186, abr/jun, 2007.

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, mar, 2012.

MATOS, E.C.O. et al. Prevalência de Agentes Microbianos e Sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa*. **Revista Paraense de Medicina**, Pará, v. 28, n. 2, p. 35-43, abr/jun, 2014.

MCGOWAN, J. E. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. **The American journal of medicine**, Alexandria, v. 119, n. 6, p. S29-S36, jun, 2006.

NEVES, P. R. et al. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 4, p. 409-420, ago, 2011.

NÓBREGA, M.S.; FILHO, J.R.C.; PEREIRA, M.S. Evolução da resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em unidades de terapia intensiva. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiás, v. 15, n. 3, p. 696-703, jul/set, 2013.

NÓUER, S. A. **Aspectos clínicos e fatores de risco relacionados com colonização ou infecção por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente**. 2005. 144 p. Tese de Doutorado. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

NOWAK, P.; PALUCHOWSKA, P. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance – role of carbapenemases. **Folia Histochemica et Cytobiologica**, Gdańsk, v. 54, n. 2, p. 61-74, jun, 2016.

OLIVEIRA, M.S. **Tratamento de Infecções causadas por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem**. 2007. 107 p. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

OLIVEIRA, A.C; DAMASCENO, Q.S; RIBEIRO, S.M.C.P. Infecções relacionadas à assistência em saúde: desafios para a prevenção e controle. **Revista Mineira de Enfermagem**, Minas Gerais, v. 13, n. 3, p. 445-450, jul/set, 2009.

OLIVEIRA, A.C; DAMASCENO, Q.S. Superfícies do ambiente hospitalar como possíveis reservatórios de bactérias resistentes: uma revisão. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 1118-1123, dez, 2010.

ORTEGA, B. et al. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Reino Unido, v. 25, n. 10, p. 825 - 831, out, 2004.

PADOVEZE, M.C; FORTALEZA, C.M.C.B. Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no Brasil. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 995-1001, dez, 2014.

TENOVER, F.C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. **The American journal of medicine**, Alexandria, v. 119, n. 6A, p. S3-S10, jun, 2006.

ZAVASCKI, A.P. et al. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. **Journal of Antimicrobial Chemo therapy**, Reino Unido, v. 60, n. 6, p. 1206-1215, dez, 2007.

8. ANEXO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EPIDEMIOLOGIA DE MICRORGANISMOS MULTIRRESISTENTES NO HOSPITAL E MATERNIDADE MUNICIPAL DR. ODELMO LEÃO CARNEIRO, NA CIDADE DE UBERLÂNDIA, MG

Pesquisador: Lizandra Ferreira de Almeida e Borges

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 16186213.8.0000.5152

Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biomédicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 463.877

Data da Relatoria: 22/11/2013

Apresentação do Projeto:

Segundo apresenta o protocolo: "A emergência e a disseminação de microrganismos multirresistentes aos antimicrobianos tem se tornado um problema comum de saúde pública em instituições de saúde. Além disso, o surgimento alarmante de bactérias multirresistentes pode conduzir a casos clínicos não tratáveis e ao aumento os custos, devido a necessidade de hospitalização prolongada e de uso de drogas mais caras. A epidemiologia auxilia a vigilância destes microrganismos no ambiente hospitalar, contribuindo para a determinação das fontes de contaminação, rastreamento das amostras pertencentes ao mesmo perfil fenotípico, genotípico e evolução das síndromes infecciosas, viabilizando assim a determinação de microrganismos multirresistentes aos antimicrobianos epidêmicos ou endêmicos nos hospitais. Portanto, este trabalho tem como objetivo avaliar a incidência de microrganismos multirresistentes, bem como o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, na etiopatogenia das infecções nas diferentes unidades de um hospital municipal na cidade de Uberlândia, MG.

Este estudo será realizado a partir das culturas bacterianas positivas e perfil de suscetibilidade e resistência aos antimicrobianos, além de pesquisa dos mecanismos de resistência das amostras de *Staphylococcus aureus*; *Enterococcus* spp.; *Klebsiella pneumoniae* e outras Enterobactérias; *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. Com este estudo espera-se propor

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatórios Parciais ao CEP/UFU: dezembro de 2014; dezembro de 2015; dezembro de 2016; dezembro de 2017.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: dezembro de 2018.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.