

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

BRUNA DOS ANJOS BORTOLINI
JOÃO EDUARDO DAHER CARNEIRO FERRAZ

**QUINOLONE-RESISTANT *S. TYPHI* IN BRAZIL: A CASE REPORT AND BRIEF
REVIEW OF LITERATURE**

VITÓRIA
2020

BRUNA DOS ANJOS BORTOLINI
JOÃO EDUARDO DAHER CARNEIRO FERRAZ

**QUINOLONE-RESISTANT S. TYPHI IN BRAZIL: A CASE REPORT AND BRIEF
REVIEW OF LITERATURE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como
requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Lauro Ferreira da Silva Pinto
Neto

VITÓRIA
2020

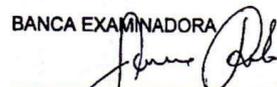
BRUNA DOS ANJOS BORTOLINI
JOÃO EDUARDO DAHER CARNEIRO FERRAZ

**QUINOLONE-RESISTANT S. TYPHI IN BRAZIL: A CASE REPORT AND BRIEF
REVIEW OF LITERATURE**

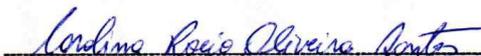
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 18 de setembro de 2020

BANCA EXAMINADORA



Professor Doutor Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
ORIENTADOR



Professora Carolina Rocio Oliveira Santos
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
AVALIADOR



Professor Doutor Jessé Reis Alves
GlaxoSmithKline Vacinas
AVALIADOR

Agradecemos a Deus por ter nos dado serenidade e determinação durante todo o curso, à EMESCAM que nos proporcionou uma ótima formação acadêmica e ao querido professor Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto por ter sido tão solícito em sua orientação, permitindo que realizássemos este trabalho com êxito.

“Se a educação sozinha não transforma a sociedade, sem ela tampouco a sociedade muda.”

(Paulo freire)

RESUMO

A Febre Entérica (FE) é causada pela bactéria gram negativa *Salmonella enterica subspecies enterica sorotipo* Typhi (*S. Typhi*) e Paratyphi A (*S. Paratyphi A*).^(1, 2) O surgimento de cepas resistentes a antibióticos foi associada a formas mais graves da doença.⁽³⁾ Documentamos um caso sobre um brasileiro de 42 anos que voltou recentemente de uma viagem ao sudeste asiático e foi diagnosticado com Febre Entérica por cepa *S. Typhi* resistente a quinolonas. O conhecimento prévio da ascensão de casos de Febre Entérica por cepas multirresistentes é essencial para não haver atraso na instituição terapêutica adequada e piores prognósticos.

Palavras-chave: Enteric Fever. *Salmonella Typhi*. Case Report. Drug Resistance, Microbial.

RESUMO

Enteric fever (EF) is caused by the Gram-negative bacteria *Salmonella enterica subspecies enterica serovars* Typhi (S. Typhi) and Paratyphi A (S. Paratyphi A).^(1, 2) The emergence of resistant strains has been shown to be associated with more severe disease.⁽³⁾ We reported a case of a 42 year old Brazilian patient who recently returned from a trip to South Asia and was diagnosed with Enteric Fever by fluoroquinolones resistant strain S. Typhi. Previous knowledge of the rise of Enteric Fever cases by multidrug-resistant strains is essential to avoid delay in the establishment of proper therapeutics and worse prognosis.

Key Words: Enteric Fever. *Salmonella* Typhi. Case Report. Drug Resistance, Microbial.

LISTA DE SIGLAS

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

CEP - Comitê de ética em pesquisa

EPI - Equipamento de proteção individual

ESBL – Beta-lactamase de espectro estendido

FE - Febre Entérica

FQNS - *S. Typhi* não-sensível à fluoroquinolona

IV - Intravenoso

MDR – Multidroga resistente

PMQR - Resistência a quinolonas mediada por plasmídeo

QRDR - Região determinante da resistência à quinolona

SNP - Polimorfismo de nucleotídeo único

VO - Via Oral

XDR - Extensivamente resistentes a drogas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	2
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	2
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	2
3 JUSTIFICATIVA.....	3
4. METODOLOGIA	4
4.1 TIPO DE ESTUDO	4
4.2 LOCAL DA INVESTIGAÇÃO	4
4.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	4
4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão.....	5
4.3.2 Fatores de Risco e benefícios.....	5
5 RELATO DO CASO	6
6 DISCUSSÃO.....	8
REFERÊNCIAS	11
ANEXO A.....	13
ANEXO B.....	13
ANEXO C	17
ANEXO D	19

1 INTRODUÇÃO

A Febre Entérica (FE) ou Febre Tifoide é caracterizada por doença sistêmica grave com febre, dor abdominal, vômitos, diarreia e cefaleia, causada pela bactéria gram negativa *Salmonella enterica subspecies enterica sorotipo* Typhi (S. Typhi) e Paratyphi A (S. Paratyphi A).^(1, 2)

Mundialmente, a FE é mais prevalente em regiões subdesenvolvidas e de alta densidade populacional, com baixo acesso a saneamento básico e continua sendo uma importante causa de morbimortalidade em regiões endêmicas.⁽³⁾ A estimativa global é de que a febre tifoide atinja mais de 26 milhões de pessoas por ano⁽¹⁾ e a taxa de mortalidade pode chegar a 26% nos indivíduos que não recebem a antibioticoterapia adequada.⁽⁴⁾ Desde os anos 90, o surgimento de cepas de S. Typhi e S. Paratyphi resistentes a antibióticos, principalmente "multidroga resistentes" e "fluoroquinolona-resistente", foi associada a um manejo mais complexo e formas mais graves da doença.⁽³⁾

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Relatar um caso de Febre Entérica por *Salmonella* Typhi resistente a quinolonas com breve revisão de literatura.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever um caso de Febre Entérica por *Salmonella* Typhi resistente a quinolonas.
- Colaborar com as informações científicas sobre Febre Entérica por cepas de *Salmonella* Typhi resistentes a antimicrobianos.
- Ampliar o conhecimento sobre a resistência antimicrobiana no tratamento da Febre Entérica por *Salmonella* Typhi.
- Realizar revisão bibliográfica atualizada sobre *Salmonella* Typhi para obter dados recentes sobre manejo terapêutico e resistência antimicrobiana.

3 JUSTIFICATIVA

As taxas de mortalidade e morbidade são elevadas nos casos de Febre Tifoide por *Salmonella* Typhi em que não são administradas a terapia antimicrobiana adequada.⁽³⁾ Portanto, o aumento da resistência antimicrobiana, especialmente multidroga resistentes (MDR), cepas resistentes de *Salmonella* Typhi têm se mostrado associado com doença grave e manejo complexo.⁽²⁾

Com a descrição do presente relato de caso, pretende-se contribuir com a comunidade médica ao exemplificar como foi conduzido um caso de Febre Entérica por cepa de *Salmonella* Typhi resistente a quinolona, desde a conduta inicial até o desfecho. Disponibilizar informações sobre a conduta e propedêutica a serem tomadas diante de novos casos similares que possam surgir, colaborar para o aumento do conhecimento sobre o assunto, para que se aproxime cada vez mais do objetivo primordial de um melhor atendimento ao paciente e maior segurança na decisão de propedêuticas e terapêuticas a serem empregadas. Além de encorajar a pesquisa e a identificação precoce de cepas resistentes, a divulgação do caso poderá fortalecer a medicina baseada em evidências e proporcionar discussão sobre novas abordagens para essa enfermidade.

4. METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo qualitativo, descritivo, observacional, retrospectivo, tipo relato de caso baseado em dados obtidos em prontuário médico do paciente, já arquivados no sistema computadorizado do hospital.

O modelo proposto é para elaboração de um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) e publicação em revista científica (normas em ANEXO A), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o nº 4.128.764 (ANEXO B). A descrição do caso foi realizada com apoio de literatura de artigos de revisão e artigos originais dos últimos 5 anos nos bancos de dados Pubmed, utilizando as palavras-chave dos descritores da saúde: "*Typhoid Fever*". "*(salmonella Typhi) AND ((antibiotic) OR (antimicrobial)) AND ((sensibility) OR (sensitivity) OR (resistance))*". Foram selecionados os artigos publicados em revistas internacionais em inglês.

4.2 LOCAL DA INVESTIGAÇÃO

No Hospital Unimed Vitória.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos a realização do trabalho conta com a autorização de participação da pesquisa através da assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), envolvendo o sujeito da pesquisa (ANEXO C), em linguagem acessível, que foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), incluindo tópicos do sujeito indispensáveis frente aos aspectos de objetividade, risco e benefícios.

Nos procedimentos empregados foram assegurados a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro.

A carta de anuência necessária foi assinada pelo diretor clínico do Hospital Unimed Vitoria, que permitiu o acesso às informações. A carta de anuência e

o TCLE obedecem às exigências do Conselho Nacional da Saúde, Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que estabelece as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos.

4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão

O critério de inclusão foi de um paciente adulto portador Febre Entérica por *Salmonella* Typhi resistente a quinolona.

Os critérios de exclusão foram: pacientes que apresentaram outras patologias que não Febre Entérica por *Salmonella* Typhi resistente a quinolona e pacientes portadores de Febre Entérica causada por outros agentes etiológicos.

4.3.2 Fatores de Risco e benefícios

Considerando tratar-se de um relato de caso em que as informações utilizadas estavam arquivadas no sistema informatizado do hospital, os riscos tornaram-se eventuais. As informações do paciente são sigilosas e possuem a garantia contra acesso indevido, monitorado pelo pesquisador responsável.

Os benefícios estão configurados na amplitude do conhecimento científico, no bem-estar e cura do paciente com Febre Entérica por *Salmonella* Typhi resistente a quinolona, como também, os benefícios que podem advir para o meio social em geral, informações médicas e divulgação do conhecimento científico, na medicina baseada em evidências e para revisão bibliográfica sobre o tema.

5 RELATO DO CASO

Nós documentamos um caso de um paciente caucasiano e brasileiro de 42 anos que recentemente viajou para o Sul Asiático. No dia 30 de Setembro de 2019 ele iniciou uma viagem com destino a Tailândia e Mianmar, onde permaneceu por 1 mês. Nesses países, se alimentava frequentemente de alimentos provenientes de feiras de rua com más condições de higiene. Nenhum sintoma foi relatado até seu último dia de estadia, quando sentiu mal-estar e "sensação de febre" (temperatura axilar não aferida). A viagem de retorno da Ásia a São Paulo (Brasil) durou 3 dias. Na cidade de São Paulo, o paciente procurou por serviço dermatológico para remoção de um cisto sebáceo, entretanto, omitiu do médico sensação de mal-estar que persistia há alguns dias. Após a excisão do cisto, foi prescrito Ibuprofeno VO 600mg 12/12h por 7 dias, o que, provavelmente, mascarou a presença de outros sintomas.

No dia 10 de novembro, o paciente queixou-se de prostração, inapetência e febre não aferida. Os sintomas se agravaram no dia seguinte, que o levou a procurar ajuda médica no Pronto Socorro de um hospital em São Paulo, no entanto, nenhum diagnóstico foi concluído (exames laboratoriais sem alterações significativas e ultrassonografia abdominal que documentou hepatomegalia não importante). Retornou para casa com um atestado médico e no dia seguinte viajou para Vitória-ES, quando reportou piora dos sintomas, mas sem vômitos, diarreia ou lesões cutâneas quando questionado.

Em Vitória, dia 13 de novembro, procurou assistência médica em uma clínica privada, de onde foi encaminhado para internação hospitalar. A equipe médica solicitou teste para malária, hemograma completo, hemoculturas e outros exames laboratoriais, conforme Tabela 1 (ver em ANEXO D), e iniciou tratamento de suporte sintomático, além de Ceftriaxona 2g IV diante da suspeição de Febre Entérica. O paciente evoluiu com febre (39,4°C), calafrios, dor abdominal de moderada intensidade, porém, ausência de linfonodomegalia ou lesões de mucosa oral. No mesmo dia, foram realizadas coletas de sangue para hemocultura, cujo resultado foi detectado crescimento

de *S. Typhi* resistente a quinolonas (Ciprofloxacina e Levofloxacina). O paciente reportou cessação de calafrios e febre dois dias após início da terapia antimicrobiana. Após cinco dias do início do tratamento, o paciente recebeu alta hospitalar para continuar o tratamento hospital-dia com Ceftriaxona IV até completar 14 dias de antibioticoterapia.

6 DISCUSSÃO

Entre 1950 e 1990, no tratamento de primeira linha para Febre Entérica eram considerados: cloranfenicol, ampicilina e clotrimazol. O uso generalizado e indevido dessas drogas facilitou o surgimento da resistência antimicrobiana, chamada de multidroga resistente (MDR), no final dos anos 80 por meio do plasmídeo adquirido horizontalmente (mais comumente o tipo IncHI1) abrigando transposons e integrons que codificam genes determinantes da resistência. A análise filogeográfica mostrou que o genótipo 4.3.1 (conhecido anteriormente como haplótipo H58), portador do plasmídeo IncHI1, foi responsável pelo surgimento no sul da Ásia da Febre Tifoide MDR no início dos anos 90.^(1,5)

No final dos anos 90, devido ao surgimento do fenótipo de MDR, a classe de fluoroquinolonas (como ciprofloxacina e ofloxacina) foi adotada como tratamento de escolha. À medida que o uso desses antimicrobianos crescia, identificaram-se cepas com suscetibilidade reduzida à fluoroquinolona em países não endêmicos,^(1,6) frequentemente associadas a viajantes de países de baixa e média renda do sul e do sudeste asiático.⁽⁷⁾ A sensibilidade reduzida está associada a mutações cromossômicas e à aquisição de genes determinantes da resistência. No genótipo 4.3.1, mutações, como polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), na região determinante da resistência à quinolona (QRDR) nos genes da DNA girase (*gyrA* e *gyrB*) e da topoisomerase IV (*parC* e *parE*) passaram a se tornar mais comuns. Além disso, a aquisição de genes de resistência à quinolona mediada por plasmídeo (PMQR), como *qnr* e *aac-6'-Ib-cr*, contribui para a resistência à fluoroquinolona.^(1,6) Em *S. Typhi*, os SNPs mais comuns estão no códon 83 (*gyrA-S83F*) e no códon 87 (*gyrA-D87N*) no *gyrA*, levando a uma mudança de serina em fenilalanina ou tirosina.^(1, 4) Outra mutação no gene *parC* em Ser80 (*Ser80Ile*) também tem sido mencionada em diferentes estudos.^(1, 8)

Dados recentes mostraram que isolados portadores de mutação QRDR única (*gyrA-S83F* ou *gyrA-S83Y*) apresentavam MIC (concentração inibitória mínima) de ciprofloxacina de pelo menos 0,064 µg / mL (sensibilidade reduzida

a esse medicamento), enquanto aqueles que apresentavam mutação QRDR tripla (*gyrA-S83F*, *gyrA-D87N* e *parC-S801*) tiveram MIC de Ciprofloxacina que excedeu 1 µg / mL (resistência).⁽⁷⁾

Uma metanálise de 384 artigos, conduzida por Browne et al. (2020), mostrou que, nas últimas três décadas, a prevalência de *S. Typhi* MDR diminuiu no sul da Ásia, enquanto no sudeste asiático permaneceu estável. No entanto, no mesmo período de tempo, a prevalência de *S. Typhi* não-sensível à fluoroquinolona (FQNS) aumentou. Outro estudo indicou que o genótipo associado ao FQNS é 4.3.1.2 ('Linhagem II'). Embora a heterogeneidade da metanálise tenha sido alta, as tendências mostradas são corroboradas por estudos longitudinais.⁽⁹⁾

A crescente resistência às quinolonas no sul da Ásia trouxe o uso de azitromicina e cefalosporinas de terceira geração (especialmente ceftriaxona) como opção para Febre Entérica não complicada e essa cefalosporina logo se tornou a terapia de primeira linha. Recentemente, Qamar FN et al. (2018) demonstraram que 486 isolados resistentes à ceftriaxona foram documentados em Hyderabad, no Paquistão, entre novembro de 2016 e dezembro de 2017.⁽²⁾ Em 2016, também no Paquistão, houve um surto de cepas de *S. Typhi* resistentes a cloranfenicol, ampicilina, clotrimazol, estreptomicina, fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração. Esses isolados são chamados de extensivamente resistentes a drogas (XDR). Essas cepas XDR codificam genes de resistência, como *qnrS* fluoroquinolone resistente, e carregam plasmídios que codificam elementos adicionais de resistência, como o *bla*_{CTX-M-15} ESBL (beta-lactamase de espectro estendido).⁽¹⁰⁾

Diante desse cenário, a droga oral utilizada para tratamento de cepas XDR no departamento ambulatorial é a azitromicina. Apesar de raros relatos de resistência a essa droga, seu uso crescente exerce pressão seletiva para surgimento de isolados resistentes à azitromicina. Estudos mostram que essa resistência é atribuída a um SNP na proteína AcrB, um bomba de fluxo, na posição 717.⁽¹⁰⁾

A emergência de casos da resistência antimicrobiana geralmente está associada a pacientes na Ásia e a viajantes que retornam do sul asiático.⁽⁵⁾ Casos de epidemias de cepas resistentes *S. Typhi* foram reportados no sul da Ásia,^(2, 6) e a persistência e propagação desse surto incluem a contaminação do suprimento de água com fezes de pacientes infectados por *S. Typhi* e o uso indiscriminado de antibióticos.⁽²⁾ Devido ao aumento dos casos de Febre Entérica, algumas estratégias de prevenção foram desenvolvidas, como garantir a segurança do abastecimento de alimentos e água, identificação e tratamento de portadores crônicos de *Salmonella sorotipo Typhi* e uso de vacinas contra Febre Tifoide para reduzir a suscetibilidade de hospedeiros para infecção ou doença,⁽¹¹⁾ que é a medida mais eficaz na prevenção de surtos de *S. Typhi*. Recomenda-se o fornecimento de vacina conjugada contra Febre Tifoide, recentemente aprovada, para áreas de surto, o que poderia proporcionar maior resposta imune e de longo prazo.⁽²⁾

No Brasil, as autoridades de saúde recomendam o cloranfenicol como tratamento empírico para a Febre Entérica.⁽¹²⁾ Portanto, o conhecimento prévio de casos de FE por cepas resistentes é essencial para não haver atraso na instituição da terapia adequada, evitando assim piores prognósticos. No entanto, o cenário de ascensão de Febre Entérica por cepas MDR, XDR, bem como os isolados resistentes à azitromicina, reforça a importância da implementação efetiva de melhores condições de saneamento básico e higiene como forma de prevenção, assim como a instituição de vacinas conjugadas em áreas de surto, uma vez que o uso de antibióticos apresenta ter tendência cada vez mais limitada.

REFERÊNCIAS

1. Britto C. D., Wong V. K., Dougan G., Pollard A. J. A systematic review of antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhi, the etiological agent of typhoid. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2018;12(10) doi: 10.1371/journal.pntd.0006779.
2. Qamar FN, Yousafzai MT, Khalid M, et al. Outbreak investigation of ceftriaxone-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhi and its risk factors among the general population in Hyderabad, Pakistan: a matched case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):1368-1376. doi:10.1016/S1473-3099(18)30483-3
3. Bhutta ZA, Gaffey MF, Crump JA, et al. . Typhoid fever: way forward. *Am J Trop Med Hyg* 2018; 99(3 Suppl):89–96.
4. Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, Keddy KH, Ochiai RL. Typhoid fever. *Lancet*. 2015;385:1136–1145. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62708-7.
5. Karkey A., Thwaites G. E., Baker S. The evolution of antimicrobial resistance in *Salmonella* Typhi. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018;34(1):25–30. doi: 10.1097/MOG.0000000000000406.
6. Klemm E. J., Shakoob S., Page A. J., et al. Emergence of an extensively drug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi clone harboring a promiscuous plasmid encoding resistance to fluoroquinolones and third-generation cephalosporins. *mBio*. 2018;9(1) doi: 10.1128/mBio.00105-18.
7. Ingle DJ, Nair S, Hartman H, et al. Informal genomic surveillance of regional distribution of *Salmonella* Typhi genotypes and antimicrobial resistance via returning travellers. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(9):e0007620. Published 2019 Sep 12. doi:10.1371/journal.pntd.0007620
8. Gaiind R, Paglietti B, Murgia M, et al. Molecular characterization of ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi and Paratyphi A causing enteric fever in India. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(6):1139-1144. doi:10.1093/jac/dkl391.
9. Browne AJ, Kashef Hamadani BH, Kumaran EAP, et al. Drug-resistant enteric fever worldwide, 1990 to 2018: a systematic review and meta-

- analysis. *BMC Med.* 2020;18(1):1. Published 2020 Jan 3. doi:10.1186/s12916-019-1443-1
10. Saha S, Sajib MSI, Garrett D, Qamar FN. Antimicrobial Resistance in Typhoidal Salmonella: Around the World in 3 Days. *Clin Infect Dis.* 2020;71(Supplement_2):S91-S95. doi:10.1093/cid/ciaa366.
 11. Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(4):901-937. doi:10.1128/CMR.00002-15
 12. Ministério da Saúde. Manual integrado de vigilância e controle da febre tifóide. [acesso em 10 ago 2020]. Disponível em: <http://dive.sc.gov.br/conteudos/imunizacao/publicacoes/Manual%20Febre%20Tifoide.pdf>

ANEXO A

Normas de publicação da revista Journal Of The Brazilian Society Of Tropical Medicine

Informações retiradas do site do Journal Of The Brazilian Society Of Tropical
Medicine <<https://rsbmt.org.br/instructions/>, acessado em 29/07/2020> para
formatação de artigos para o modelo de Relato de Casos:

“Case Reports: Case Reports must be brief reports with a limit of 1,500 words (excluding the abstract, title, references, and illustrations), with a maximum of three illustrations (tables and figures), up to 12 references, three keywords, and a non-structured abstract of up to 100 words. The body of the manuscript should be divided according to the following headings: Introduction, Case report, Discussion, References, and Figure legends. Acknowledgments, conflict of interest statement, and financial support must be included.”

“Tables: Tables should be typed with single spacing, with a short descriptive title (positioned above the table), and submitted as separate files. Legends for each table should be placed below the table. All tables should be numbered using Arabic numerals and cited consecutively in the text. Tables should not have vertical lines, whereas, horizontal lines should be kept to a minimum. Tables should be a maximum of 18 cm wide by 23 cm high, using Arial, size 9 font.”

ANEXO B

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: QUINOLONE-RESISTANT S. TYPHI IN BRAZIL: A CASE REPORT AND BRIEF REVIEW OF LITERATURE

Pesquisador: lauro ferreira da silva pinto neto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 33542420.9.0000.5065

Instituição Proponente: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.128.764

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um relato de caso, com finalidade de Trabalho de Conclusão de Curso e Publicação.

Resumo publicado pelos pesquisadores:

A Febre Entérica (FE) é caracterizada por doença sistêmica grave com febre, dor abdominal, vômitos, diarreia e dor de cabeça, causada pela bactéria gram negativa Salmonella enterica subspecies enterica serovars Typhi (S. Typhi) e Paratyphi A (S. Paratyphi A).(1, 2) Mundialmente, a FE é mais prevalente em regiões subdesenvolvidas e de alta densidade populacional, com baixo acesso a saneamento básico e continua sendo uma importante causa de morbimortalidade em regiões endêmicas.(3) Nos últimos anos, o surgimento de cepas de S. Typhi e S. Paratyphi resistentes a antibióticos, principalmente "multidroga resistentes" e "fluoroquinolona-resistente", foi associada a um manejo mais complexo e formas mais graves da doença.(3)

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Relatar um caso de febre entérica por Salmonella Typhi resistente a quinolonas.

Objetivo Secundário:

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa
Bairro: Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM



Continuação do Parecer: 4.128.764

Descrever um caso de febre enterica por Salmonella Typhi resistente a quinolonas. Colaborar com as informações científicas sobre febre entérica por cepas de Salmonella Typhi resistentes a antimicrobianos. Ampliar o conhecimento sobre a resistência antimicrobiana no tratamento da febre entérica por Salmonella Typhi.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Considerando tratar-se de um relato de caso em que as informações, que serão utilizadas, estão arquivadas no sistema informatizado do hospital, os riscos tornam-se eventuais. As informações são sigilosas sobre o paciente e terá a garantia contra acesso indevido, monitorado pelo pesquisador responsável.

Benefícios:

Os benefícios estão configurados na amplitude do conhecimento científico, no bem-estar e cura do paciente com febre entérica por Salmonella Typhi resistente a quinolona, como também, os benefícios que podem advir para o meio social em geral, informações médicas e divulgação do conhecimento científico, na medicina baseada em evidências e para revisão bibliográfica sobre o tema.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa viável e exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta

- 1) Folho de rosto assinada pela proponente - EMESCAM
- 2) Carta de anuência assinada pela Unimed.
- 3) TCLE - de acordo com a resolução vigente.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa
Bairro: Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM



Continuação do Parecer: 4.128.764

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1574561.pdf	12/06/2020 18:54:57		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado.pdf	12/06/2020 18:53:35	lauro ferreira da silva pinto neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE1.pdf	12/06/2020 18:52:25	lauro ferreira da silva pinto neto	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA.pdf	10/06/2020 17:00:03	lauro ferreira da silva pinto neto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Assinada.pdf	10/06/2020 16:55:57	lauro ferreira da silva pinto neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITÓRIA, 01 de Julho de 2020

Assinado por:
PATRICIA DE OLIVEIRA FRANCA
(Coordenador(a))

ANEXO C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O senhor está sendo convidado como voluntário a participar da pesquisa intitulada QUINOLONE-RESISTANT S. TYPHI IN BRAZIL: A CASE REPORT AND BRIEF REVIEW OF LITERATURE, sob a responsabilidade de Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto

JUSTIFICATIVA:

O senhor teve febre entérica por *Salmonella* Typhi resistente a quinolonas, que é raro. Por isso, é de muito interesse para a ciência a publicação de um artigo visando informar aos médicos sobre essa doença.

OBJETIVO(S) DA PESQUISA: Relato de caso de febre entérica por *Salmonella* Typhi resistente a quinolonas.

PROCEDIMENTOS:

Serão utilizados dados e fotos de seu prontuário referentes aos atendimentos que o senhor recebeu no período de final de 2019 a final de 2020 para descrever os sinais e sintomas que o senhor apresentou, os resultados dos exames que realizou e o tratamento que foi utilizado. Com estes dados, será escrito um artigo científico a ser enviado para publicação em uma revista médica.

DURAÇÃO E LOCAL DA PESQUISA:

A pesquisa será realizada na EMESCAM.

RISCOS E DESCONFORTOS:

Como a pesquisa é um estudo retrospectivo (estudo de fatos que já aconteceram), o senhor não terá nenhum prejuízo com ela. Seu nome não será revelado em nenhum momento, sendo garantido seu mais completo anonimato. Dessa forma está descartado o risco de violação de sua privacidade.

BENEFÍCIOS:

A publicação de um artigo sobre a doença que o senhor teve contribuirá para o crescimento da ciência. Além disso, a informação aos médicos permitirá que eles façam melhor o diagnóstico e tratamento desta doença em outros pacientes.

ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: Esta pesquisa está desvinculada do acompanhamento e assistência, que já foram efetivados.

GARANTIA DE RECUSA EM PARTICIPAR DA PESQUISA E/OU RETIRADA DE CONSENTIMENTO:

O senhor não é obrigado a participar desta pesquisa e não será prejudicado mesmo que recuse.

GARANTIA DE MANUTENÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE:

Os pesquisadores se comprometem a resguardar sua identidade, mantendo sigilo sobre sua identificação.

GARANTIA DE RESSARCIMENTO FINANCEIRO: Esta pesquisa não trará nenhum custo para o senhor. Por isso, não haverá nenhum ressarcimento financeiro.

GARANTIA DE INDENIZAÇÃO:

Como já explicado, esta pesquisa não causará nenhum prejuízo ao senhor. Porém, o senhor terá direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, como prevê a legislação brasileira.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou para relatar algum problema, o senhor poderá contatar o pesquisador Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto nos telefones 997119298 ou endereço Av. Rio Branco 310 S Lucia Vitoria ES O senhor também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Ciências da Saúde- EMESCAM (CEP/EMESCAM) através do telefone (27) 3334-3586, e-mail comite.etica@emescam.br ou correio: Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza – Vitória – ES – 29045-402. O CEP/ EMESCAM tem a função de analisar projetos de pesquisa visando à proteção dos participantes dentro de padrões éticos nacionais e internacionais. Seu horário de funcionamento é de segunda a quinta-feira das 13:30h às 17h e sexta-feira, das 13:30h às 16h.

Declaro que fui verbalmente informado e esclarecido sobre o presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Também declaro ter recebido uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de igual teor, assinada pelo(a) pesquisador(a) principal ou seu representante, rubricada em todas as páginas.

LOCAL, DATA

Participante da pesquisa/Responsável legal
RG

Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa “QUINOLONE-RESISTANT S. TYPHI IN BRAZIL: A CASE REPORT AND BRIEF REVIEW OF LITERATURE” eu, Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto, declaro ter cumprido as exigências do(s) item(s) IV.3 e IV.4 (se pertinente), da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Pesquisador

ANEXO D

Tabela 1. Exames laboratoriais do paciente.

Exame Laboratorial	Resultado
Exame da Gota Espessa Malária	Negativo
Hemoglobina (14/11/2019)	13,8 g/dL
Hematócrito (14/11/2019)	40,0%
Leucócitos totais (14/11/2019)	2.200/mm ³
- Bastões	42%
- Segmentados	26%
Plaquetas (14/11/2019)	110.000/mm ³
Proteína C Reativa (14/11/2019)	143 mg/dL
AST (14/11/2019)	189 U/L
ALT (14/11/2019)	108 U/L