

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

BEATRIZ DIAS DA COSTA

DIANDRA ZAPATA GALVÊAS MIRANDA

LUANA MANHÃES FERREIRA

**ENDOCARDITE BACTERIANA CAUSADA POR *Ochrobactrum anthropi*:
RELATO DE CASO**

VITÓRIA

2021

BEATRIZ DIAS DA COSTA
DIANDRA ZAPATA GALVÊAS MIRANDA
LUANA MANHÃES FERREIRA

**ENDOCARDITE BACTERIANA CAUSADA POR *Ochrobactrum anthropi*:
RELATO DE CASO**

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.

Orientadora: Maria das Graças Silva Mattede

Coorientador: José Augusto Murad

VITÓRIA

2021

BEATRIZ DIAS DA COSTA
DIANDRA ZAPATA GALVÊAS MIRANDA
LUANA MANHÃES FERREIRA

**ENDOCARDITE BACTERIANA CAUSADA POR *Ochrobactrum anthropi*:
RELATO DE CASO**

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 médico.

Aprovado em 18 de junho de 2021.

BANCA EXAMINADORA



Microbiologista, Dra. Maria das Graças Silva Mattede.
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia
de Vitória - EMESCAM
ORIENTADORA



Clínica Geral, Dra. Luciana Galvêas de Miranda.
Hospital Unimed de Vitória - CIAS
AVALIADORA



Cardiologista, Dr. Lucas Crespo de Barros.
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - HSCMV
AVALIADOR

Às nossas famílias, que foram nosso alicerce no decorrer de todos esses seis anos de faculdade.

A realização desse Trabalho de Conclusão de Curso foi possível graças ao apoio e contribuição de docentes da Emescam, do Laboratório de Análises Clínicas Tommasi, e de futuros colegas médicos como nosso querido Prof. Lucas Crespo de Barros.

Agradecemos imensamente ao nosso co-orientador Dr. José Augusto Murad, que, juntamente da Dra. Luciana Galvêas de Miranda e do Dr. Eduardo Fernandes Zanandrea, compõem o corpo de profissionais do Hospital Unimed de Vitória - CIAS que nos deu todo o suporte imprescindível para o desenvolvimento do nosso Relato de Caso.

Em mérito de gratidão, especialmente agradecemos à nossa sensacional orientadora, Dra. Maria das Graças Silva Mattede, pois sem o seu incentivo e carinho definitivamente não teríamos chegado até aqui.

Dedicamos essa produção a Deus, aos nossos familiares e a todos aqueles que caminharam ao nosso lado desde o início.

“A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna com isso”.
(John Ruskin)

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de endocardite bacteriana causada por *Ochrobactrum anthropi*. **Método:** Estudo qualitativo, descritivo, observacional, retrospectivo, tipo relato de caso baseado em resultados já arquivados no sistema computadorizado do Hospital Unimed e do Laboratório de Análises Clínicas Tommasi. **Resultado:** Paciente 30 anos, sexo masculino, sem comorbidades prévias, médico. Em novembro de 2019 iniciou quadro de cefaleia e febre. Com a hipótese de sinusite bacteriana aguda fez uso de amoxicilina com clavulanato, tendo melhora total dos sintomas. Entretanto, os sintomas retornaram, fazendo com que utilizasse levofloxacino, com melhora parcial do quadro. Diante disso, buscou o serviço do Hospital Santa Rita. Na consulta, detectou-se um sopro cardíaco do tipo sistólico em foco aórtico e foi solicitado um ecocardiograma transtorácico. Ao exame, evidenciou-se uma comunicação interventricular e imagem pedunculada móvel sugestiva de vegetação. Foi internado para tratamento de endocardite com antibioticoterapia de amplo espectro com gentamicina e vancomicina, escalonada para ceftriaxone e vancomicina, pelo total de 6 semanas. Para corrigir as lesões cardíacas, realizou ventriculoseptoplastia, atrioseptorrafia, plastia de valva aórtica com pericárdio autólogo e retirada das lesões vegetantes em 09 de novembro de 2020, no Hospital Unimed Vitória – CIAS. Parte de fragmento do tecido cardíaco retirado em cirurgia foi enviado ao laboratório Tommasi para exames microbiológicos. Foi observada a presença de bastonetes gram-negativos, que, posteriormente, detectou-se ser a bactéria *Ochrobactrum anthropi*. O paciente iniciou tratamento com meropenem e recebeu alta dia 19 de novembro de 2020. Foi instruído que concluísse o tratamento com antibiótico em domicílio até finalizar 6 semanas. **Considerações finais:** O *Ochrobactrum anthropi* é um agente etiológico raro e estas informações sobre endocardite bacteriana podem favorecer a elucidação de infecções de difícil diagnóstico, ampliando a possibilidade de abordagem terapêutica mais adequada do paciente e o entendimento entre a ciência médica e a laboratorial.

Palavras-chave: Endocardite. Valva aórtica. *Ochrobactrum anthropi*.

ABSTRACT

Objective: Report a case of bacterial endocarditis caused by *Ochrobactrum anthropi*.
Method: Qualitative, descriptive, observational, retrospective study, type of case report based on results already filed in the computerized system of Hospital Unimed and the Laboratory of Clinical Analysis Tommasi. **Result:** Patient 30 years old, male, without previous comorbidities, physician. In November 2019 he started having a headache and fever. With the hypothesis of acute bacterial sinusitis, he used amoxicillin with clavulanate, with total improvement of symptoms. However, the symptoms returned, causing him to use levofloxacin, with partial improvement of the condition. Therefore, he sought the service of Hospital Santa Rita. During the consultation, a systolic heart murmur was detected in the aortic area and a transthoracic echocardiogram was required. Upon examination, an interventricular communication and a mobile pedunculated image suggestive of vegetation were evidenced. He was admitted for treatment of endocarditis with broad-spectrum antibiotic therapy with gentamicin and vancomycin, scheduled for ceftriaxone and vancomycin, for a total of 6 weeks. To correct cardiac injuries, he underwent ventriculoseptoplasty, atrioseptorrhaphy, aortic valve repair with autologous pericardium and removal of vegetating lesions on November 9, 2020, at Hospital Unimed Vitória - CIAS. Part of a fragment of cardiac tissue removed during surgery was sent to the Tommasi laboratory for microbiological examinations. The presence of gram-negative rods was observed, which was later detected to be the bacterium *Ochrobactrum anthropi*. The patient started treatment with meropenem and was discharged on November 19, 2020. He was instructed to complete the antibiotic treatment at home until 6 weeks later. **Final considerations:** *Ochrobactrum anthropi* is a rare etiologic agent and this information on bacterial endocarditis can favor the elucidation of infections that are difficult to diagnose, expanding the possibility of a more adequate therapeutic approach for the patient and the understanding between medical and laboratory science.

Keywords: Endocarditis. Aortic valve. *Ochrobactrum anthropi*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. ECO Transtorácico, em corte apical quatro câmaras, com comunicação interventricular com shunt em sentido esquerdo-direito evidenciado pelo turbilhonamento visto ao doppler ----- 21
- Figura 2. ECO Transtorácico, em corte eixo curto - valva aórtica, demonstrando uma comunicação entre artéria aorta e ventrículo direito captada pelo turbilhonamento ao doppler ----- 22
- Figura 3. ECO Transtorácico, em corte paraesternal de eixo longo, visualizando uma imagem pedunculada aderida ao septo interventricular em aproximação na sequência ----- 22
- Figura 4. Microscopia óptica de imersão 1000x de fragmento de tecido cardíaco corado pelo método de Gram evidenciando a presença de bastonetes gram-negativos ----- 24
- Figura 5. Aspecto macroscópico da cultura do fragmento de tecido cardíaco cultivado em Ágar Sangue. Ágar MacConkey à esquerda e Ágar Sangue à direita ----- 24
- Figura 6. Bacterioscopia de Gram da cultura em Ágar Sangue ----- 25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultado do antibiograma da <i>Ochrobactrum anthropi</i> -----	26
---------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Alerta sobre o micro-organismo raro encontrado em espécies biológicas de valor clínico	26
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE SIGLAS

CDC - Centro de Controle e Prevenção de Doenças

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CIA - Comunicação Interatrial

CIV - Comunicação Interventricular

ECO - Ecocardiograma

ECG - Eletrocardiograma

EBS - Endocardite Bacteriana Subaguda

EPIs - Equipamentos de Proteção Individuais

FC - Frequência Cardíaca

MIC - Concentração Inibitória Mínima

TI - Tecnologia de Informação

TSA - Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCC - Trabalho de Conclusão de Curso

UFC - Unidades Formadoras de Colônias

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVOS	17
1.1.1 Objetivo Geral	17
1.1.2 Objetivos Específicos	17
1.2 JUSTIFICATIVA	17
2. METODOLOGIA	18
2.1 TIPO DE ESTUDO	18
2.2 LOCAL DE INVESTIGAÇÃO	18
2.3 ASPECTOS ÉTICOS	18
3 RELATO DE CASO	20
4 DISCUSSÃO	28
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS	32
ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP	34

1 INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa se caracteriza por uma lesão inflamatória endotelial no tecido cardíaco, o endocárdio, bem como das valvas no interior do coração. Epidemiologicamente, a endocardite é considerada uma doença rara, uma vez que apresenta incidência anual de 3 a 10 casos a cada 100.000 pessoas. Além disso, possui predileção pelo sexo masculino, atingindo comumente pacientes com idade média maior que 65 anos. ¹⁻³

Dentre os fatores que podem favorecer o desenvolvimento da endocardite envolvendo situações comunitárias estão: o uso de drogas intravenosas, procedimentos odontológicos cirúrgicos, mau estado de conservação dentário, doença cardíaca reumática, doença valvar degenerativa e imunossupressão. Já em ambiente hospitalar, as principais causas de acometimento do endocárdio e das valvas incluem pacientes após hemodiálise, cateterismo vascular recente ou procedimentos cirúrgicos cardiovasculares recentes. ^{1,2}

Sabe-se que o endocárdio saudável é, via de regra, resistente às infecções bacterianas. De tal maneira, a endocardite decorre de uma lesão endocárdica inicial seguida por um período de bacteremia, que pode se originar de uma infecção distante ou surgir de forma secundária à manipulação invasiva do paciente. ¹⁻³

Normalmente, o quadro clínico é diversificado e não específico, o que dificulta este diagnóstico de endocardite agravando cada vez mais o quadro do paciente. Comumente, os sinais e sintomas são insidiosos, sendo que os mais descritos são: febre, fadiga, dor no peito, mal-estar e sopro cardíaco. O diagnóstico definitivo deve ser feito associando os dados clínicos com os resultados de exame de imagem e informações microbiológicas, que pode ser realizado com base nos Critérios Duke Modificados após a exclusão de outras etiologias de clínica semelhante com maior risco de vida. ¹⁻³

A endocardite é uma doença ocasionada principalmente por bactérias, sendo que a maior parte dos casos, cerca de 80 a 90%, advém de infecção principalmente por *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., além de outros cocos gram-positivos dentre eles o *Enterococcus* spp.. Pode ocorrer, também, por bastonetes gram-negativos fermentadores, sendo os mais frequentemente relatados as Enterobactérias, dentre

elas a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Salmonella* spp., e os não fermentadores, por exemplo a *Pseudomonas aeruginosa* e o coco bacilo *Acinetobacter baumannii*, podendo ser de origem primária ou secundária. ¹⁻³

Dentre os patógenos causadores de endocardite raramente relatados, está a bactéria *Ochrobactrum anthropi*, caracterizado como bacilo gram-negativo, aeróbio, móvel do tipo flagelado peritricchio, não fermentador de lactose, positivo para urease e oxidase. 4-6

Esta bactéria foi identificada inicialmente com o nome de *Brucella anthropi* do grupo Vd pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), recebendo apenas em 1988 seu atual nome. ^{4, 6-8}

O sequenciamento do gene 16S rRNA é usado para a identificação e diferenciação de *O. anthropi* do gênero *Brucella* spp. No entanto, essa abordagem, em particular de sequenciamento parcial, está sujeita a identificar erroneamente esses patógenos por causa de suas semelhanças de sequência de nucleotídeos. A análise do gene *recA* com identificação de oligonucleotídeos em teste de PCR-RFLP com as enzimas *TasI* e *Hha* geram padrões que combinam resultados que permitem a separação e identificação com diferenciação mais precisas sobre o agente investigado. Porém, a amostra biológica, quando humana e de acordo com o quadro clínico do paciente, favorece para confiabilidade do agente etiológico quando na análise pode-se utilizar aparelhos automatizados e duplo teste com prova e contraprova, o que reforça o achado de *O. anthropi* em resultados microbiológicos no laboratório de análises clínicas de humanos.

Assim, essa bactéria, anteriormente considerada na classificação do gênero *Brucella* (uma representante do *Lefts for Disease Control* grupo Vd) é atualmente *O. anthropi*, representado por 3 tipos de infecções humanas esporádicas: bacteremia de origem endógena ou ambiental, casos de infecção em pacientes imunocomprometidos e surtos de bacteremia nosocomial associados à contaminação de fluidos estéreis, infecções variadas, esporádicas ou adquiridas na comunidade.

Sendo considerado um patógeno da microbiota humana e ambiental, pode ser encontrado no trato gastrointestinal humano e de animais, ambientes variados na natureza, principalmente em nódulos de leguminosas, fontes de água e solo, incluindo

poluídos e não poluídos e também nos ambientes hospitalares. ^{4-6, 9, 10} O seu potencial de degradar poluentes xenobióticos e detoxificar o ambiente de metais pesados tem sido bastante investigado ultimamente, como já detectado em outras bactérias e fungos. ^{4, 10}

Em 1980 foi descrito o primeiro caso de infecção humana pelo *O. anthropi*. ⁶ Por ser uma bactéria de baixa virulência, a infecção humana se dá de forma ocasional, sem foco localizatório óbvio, principalmente em indivíduos imunocomprometidos. A principal forma de contágio é por via de procedimentos invasivos, em especial pelo cateter venoso central. ^{4-8, 11, 12}

Clinicamente o *O. anthropi* é relacionado a uma variedade de doenças, como abscesso pancreático, bacteremia relacionada ao cateter, osteocondrite de ferida de punção, endoftalmite, infecção do trato urinário, meningite e endocardite. ^{4, 5, 7, 8} Dos casos de endocardite envolvendo a valva aórtica, há um predomínio de casos relacionado a portadores de válvula protética ou doença valvar reumática. ^{8, 11}

Em vista ao crescente volume de casos nos quais foi constatada sua relação na infecção, o *O. anthropi* tem sido cada vez mais pesquisado. Desse modo, descobriu-se que essa espécie apresenta resistência a vários antibióticos amplamente utilizados na clínica, entre eles os beta-lactâmicos, como as penicilinas e cefalosporinas. ^{4-8, 11}

Por ser um patógeno oportunista e de quadro clínico ainda não totalmente bem estabelecido, torna-se difícil identificar e diferenciar essa bactéria de outras com certa similaridade morfológica e clínica. Dessa forma, exames complementares específicos favorecem o alcance da confiabilidade no diagnóstico laboratorial, como por exemplo a cultura em Ágar MacConkey e outros exames enzimáticos, como teste de urease e oxidase, além da identificação pareada em aparelhos de automação e sequenciamento genético. ⁴⁻⁶

A abordagem terapêutica, além da literatura e guias de orientação clínica, apoia-se no Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA), optando por antibiótico com sensibilidade ao *O. anthropi*. Entretanto, de forma geral, essa espécie é sensível a: gentamicina, polimixinas, sulfametoxazol-trimetoprim e fluoroquinolonas. ^{4-8, 11, 12}

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Relatar um caso de endocardite bacteriana causada por *Ochrobactrum anthropi*.

1.1.2 Objetivos Específicos

Descrever um caso raro de endocardite bacteriana causada por *Ochrobactrum anthropi*;

Ampliar o conhecimento sobre os agentes etiológicos causadores de endocardite, diagnóstico e tratamento;

Colaborar com as informações científicas sobre endocardite bacteriana.

1.2 JUSTIFICATIVA

A endocardite infecciosa bacteriana é uma doença com alta variabilidade prognóstica a depender do patógeno envolvido e de sua virulência, da presença de comorbidades preexistentes no paciente, do surgimento de complicações e do tipo de valva envolvida, nativa ou protética. De tal maneira, possui uma taxa hospitalar de mortalidade em torno de 18%, com a taxa anual atingindo até 40%. Entretanto, a possibilidade de diagnóstico e tratamento precoce melhoram o prognóstico, reduzindo a taxa de mortalidade.¹⁻³

Frente à descrição do relato de caso em questão, pretende-se contribuir com a comunidade médica ao aprofundar a forma de condução do caso de endocardite bacteriana por *Ochrobactrum anthropi*, ilustrado do seu início ao seu desfecho, de forma a facilitar o acesso a informações sobre a conduta e propedêutica a ser tomada diante de possíveis novos casos similares.

Espera-se, ainda, poder colaborar com o aumento do conhecimento e dados sobre o assunto, a fim de que se aproxime cada vez mais de um melhor e mais efetivo atendimento ao paciente e maior segurança na definição propedêutica e terapêutica a serem instituídas.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo qualitativo, descritivo, observacional, retrospectivo, transversal, tipo relato de caso baseado em dados obtidos no prontuário eletrônico com descrição da doença e intercorrências do paciente arquivados no sistema eletrônico do Hospital Unimed, e diagnóstico laboratorial arquivados no sistema de Tecnologia de Informação (TI) do Laboratório Tommasi.

A descrição do caso se realizou com apoio de literatura de relatos de casos, artigos de revisão, artigos originais nos bancos de dados Medline, Pubmed, LILACS, SciELO, The Lancet e BVS, utilizando as palavras-chave dos descritores da saúde: Endocardite. Valva aórtica. *Ochrobactrum anthropi*. Foram selecionados artigos publicados em revistas nacionais e internacionais em português ou inglês e livro-texto com informações específicas sobre o assunto, sendo na língua portuguesa a referência de número 13 e na língua inglesa os demais.

2.2 LOCAL DE INVESTIGAÇÃO

Sistema de informação do Hospital Unimed localizado na Avenida Leitão da Silva, 2311 - Vitória - ES e Sistema de tecnologia de informação da Central de Análises do Laboratório de Análises Clínicas Tommasi situado na Avenida Luciano das Neves, 1807 - Vila Velha - ES, 29100-060.

2.3 ASPECTOS ÉTICOS

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.

O Projeto para o Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), juntamente com as cartas de anuências do Hospital Unimed de Vitória e Laboratório Tommasi, foram aprovadas

pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia (EMESCAM) com parecer consubstanciado nº: 4.674.921 (ANEXO A), de acordo com as exigências da 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.

3 RELATO DE CASO

Paciente, 30 anos, sexo masculino, sem comorbidades prévias, natural de Anchieta – ES e residente de Vila Velha – ES, médico.

Em novembro de 2019 iniciou quadro de cefaleia e febre, sem outros sinais e/ou sintomas. Por ser médico, se automedicou pensando na hipótese diagnóstica de sinusite bacteriana aguda, tendo melhora total dos sintomas após o uso de amoxicilina 500 mg e clavulanato 125 mg de 8 em 8 horas por 10 dias. Ao finalizar o tratamento os sintomas voltaram, o que fez com que iniciasse o uso de levofloxacino 750 mg/dia por 7 dias, com melhora parcial dos sintomas. Dessa forma, buscou o serviço médico do Hospital Santa Rita em Vitória - ES no dia 07 de dezembro de 2019 para investigação clínica do quadro.

Durante o exame físico, notou-se um sopro cardíaco do tipo sistólico em foco aórtico e a necessidade de realizar um ecocardiograma (ECO) transtorácico. O resultado do exame evidenciou uma comunicação interventricular (CIV) e imagem pedunculada móvel de 10 mm, sugestiva de vegetação, no orifício da CIV, dentro do ventrículo direito.

Foi então necessária a internação hospitalar para melhor avaliação e início do tratamento. De tal maneira, no mesmo dia foram coletadas hemoculturas e iniciado o tratamento hospitalar para endocardite bacteriana com esquema padrão de amplo espectro com vancomicina 1g de 12 em 12 horas associada a gentamicina 80mg/2ml de 8 em 8 horas via endovenosa. A gentamicina foi escalonada para ceftriaxona 2g de 12 em 12 horas após 10 dias.

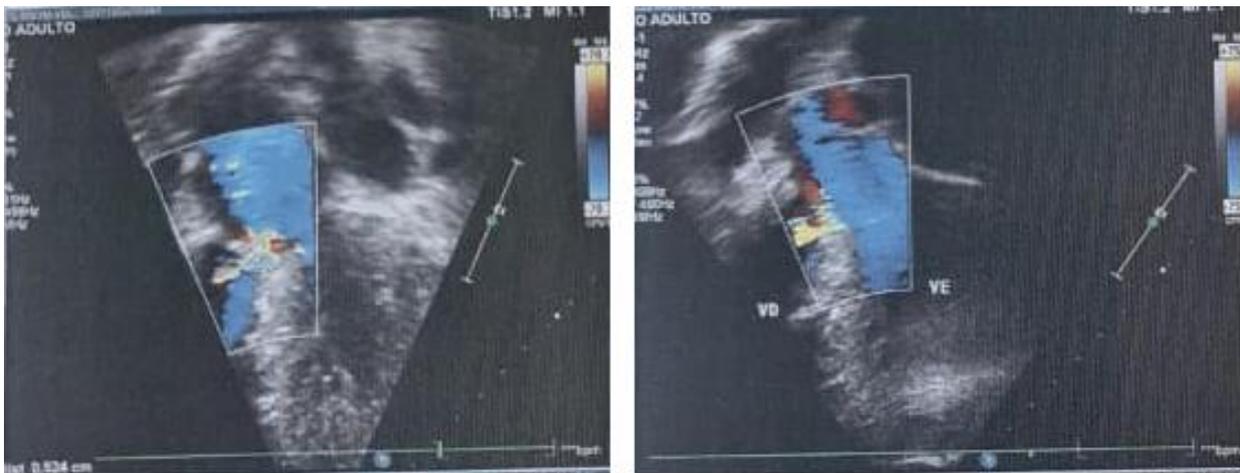
Ao longo da internação, realizou um ECO transesofágico para melhor avaliação do quadro, que evidenciou uma CIV perimembranosa de 8 mm com shunt esquerda-direita e imagem móvel pedunculada sugestiva de vegetação em ventrículo direito, medindo 7,5 x 5 mm, próximo a CIV, sem comprometimento de valvas cardíacas. Foi sugerido que procurasse um serviço de cardiologia para correção das lesões cardiovasculares.

Após resultados negativos de hemocultura e melhora clínica completa do paciente, obteve alta após duas semanas de internação para finalizar o tratamento via

endovenosa em domicílio com ceftriaxona 2g de 12 em 12 horas associada a Vancomicina 1g de 12 em 12 horas por 4 semanas, totalizando 6 semanas de antibioticoterapia.

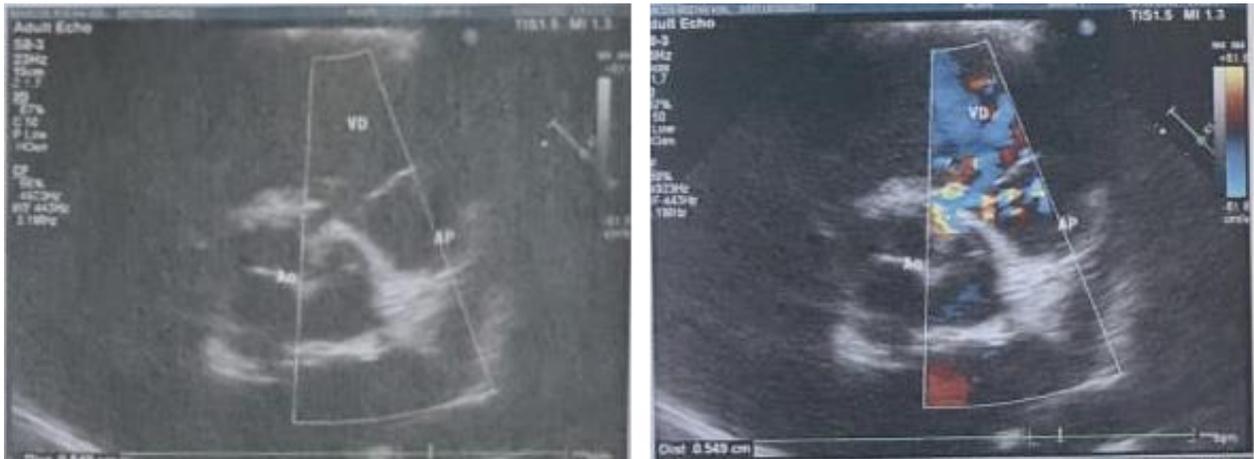
Diante das alterações cardíacas evidenciadas, o paciente foi para São Paulo consultar com médico especialista em fechamento percutâneo de CIV, que solicitou novo ECO a ser realizado no próprio serviço. Neste exame, de 03 de fevereiro de 2020, constatou-se uma CIV infundibular parcialmente ocluída por prolapso da válvula coronária direita da valva aórtica, com orifício de fluxo de 5 mm e sentido esquerdo-direito (Figura 1). Além da CIV e do prolapso da válvula coronariana, observou-se um orifício que se abria no ventrículo direito, de aproximadamente 3 mm, de característica sisto-diafistólica (Figura 2). Concomitantemente, havia a presença de uma imagem pedunculada, móvel, aderida ao septo interventricular, próxima da válvula coronária direita, de aproximadamente 13 x 6 mm (Figura 3). Diante disso, não havia mais indicação de cirurgia percutânea, mas sim de abordagem cirúrgica aberta eletiva, que foi marcada para março de 2020.

Figura 1. ECO Transtorácico, em corte apical quatro câmaras, com comunicação interventricular com shunt em sentido esquerdo-direito evidenciado pelo turbilhonamento visto ao doppler.



Fonte: ACAPE - Assistência Cardiológica Pediátrica, 2020.

Figura 2. ECO Transtorácico, em corte eixo curto valva aórtica, demonstrando uma comunicação entre artéria aorta e ventrículo direito captada pelo turbilhonamento ao doppler.



Fonte: ACAPE - Assistência Cardiológica Pediátrica, 2020.

Figura 3. ECO Transtorácico, em corte paraesternal de eixo longo, visualizando uma imagem pedunculada aderida ao septo interventricular em aproximação na sequência.



Fonte: ACAPE - Assistência Cardiológica Pediátrica, 2020.

Durante o decorrer do processo diagnóstico e do plano terapêutico, começou a pandemia da COVID-19 no Brasil, adiando a data da cirurgia para novembro de 2020, sendo que na época o paciente estava assintomático e já havia retornado para suas atividades laborais e físicas.

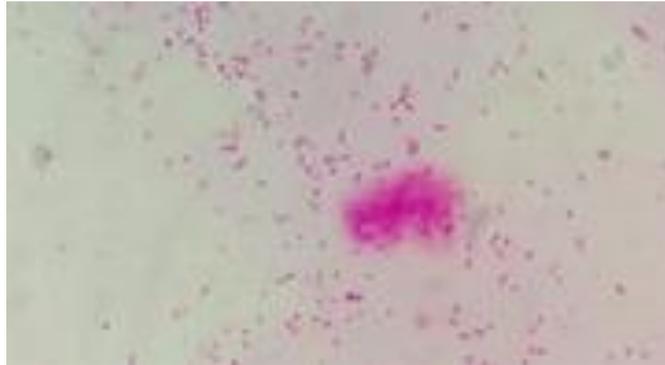
Sendo assim, o paciente foi internado no Hospital Unimed Vitória - CIAS em 08 de novembro de 2020, assintomático, para realizar cirurgia cardíaca corretiva eletiva no dia seguinte. Apresentava um risco cirúrgico cardíaco baixo (EuroScore II - 0,5%) e foi realizada a correção da CIV com ventriculosseptoplastia, correção de CIA por atriosseptorrafia, plastia de valva aórtica com pericárdio autólogo e retirada das lesões vegetantes.

Realizou ECO transoperatório, em que no pré-procedimento evidenciou disfunção sistólica global do ventrículo direito à custa de hipocinesia difusa e função sistólica global e segmentar do VE no limite inferior da normalidade. Observou, também, a presença de shunt da esquerda para a direita, partindo de pequeno orifício em seio coronariano direito, com parcial prolapso de base de válvula coronariana direita que ocluía a comunicação interventricular, de difícil visualização, com repercussão hemodinâmica.

No exame pós-procedimento, por sua vez, foi evidenciada a correção da perfuração de válvula coronariana direita com pericárdio autólogo. Correção de comunicação interventricular tipo subarterial com patch de pericárdio bovino, medindo aproximadamente 1,5 cm. Não foram observados insuficiência aórtica residual e shunt da esquerda para a direita residual.

Parte de fragmento do tecido cardíaco da cirurgia corretiva foi enviado ao laboratório Tommasi em frasco estéril, para exames microbiológicos de bacterioscopia de Gram, cultura e antibiograma. Na bacterioscopia de Gram do fragmento de tecido cardíaco foi observada a presença de bastonetes gram-negativos (Figura 4).

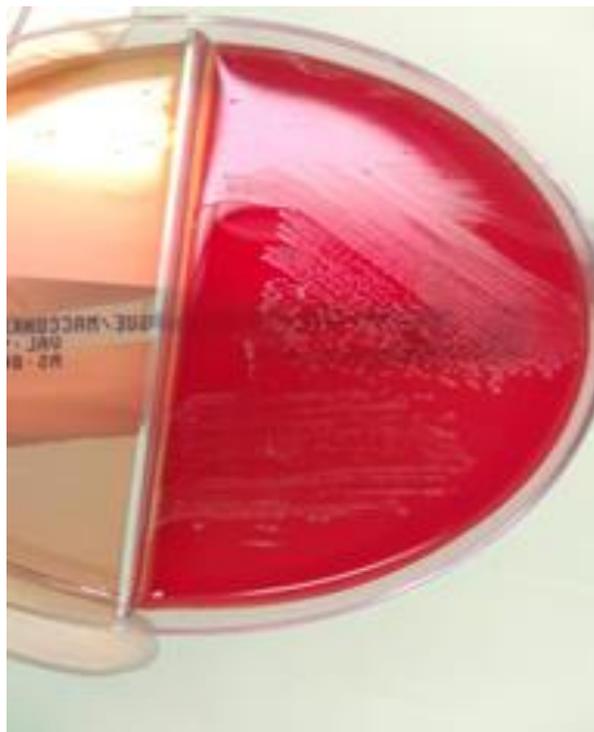
Figura 4. Microscopia óptica de imersão 1000x de fragmento de tecido cardíaco corado pelo método de Gram evidenciando a presença de bastonetes gram-negativos.



Fonte: Laboratório de Análises Clínicas Tommasi, 2020.

O fragmento cardíaco foi semeado em Ágar MacConkey, meio seletivo para bastonetes gram-negativos (Enterobactérias e não fermentadores), e no meio Ágar sangue, considerado rico para bactérias em geral (cocos e bastonetes), incubado à temperatura de 36,5°C por 24 a 48h. Ao final do tempo de incubação na estufa microbiológica observou-se o crescimento de uma bactéria com colônias pequenas e translúcidas (Figura 5).

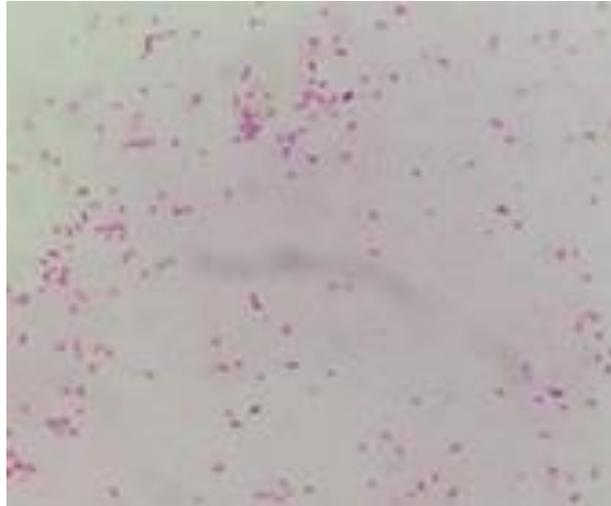
Figura 5. Aspecto macroscópico da cultura do fragmento de tecido cardíaco cultivado em Ágar Sangue. Ágar MacConkey à esquerda e Ágar Sangue à direita.



Fonte: Laboratório de Análises Clínicas Tommasi, 2020.

Foi realizado uma bacterioscopia pelo método de Gram, da cultura da bactéria de crescimento no Ágar sangue, no qual se observou a presença dos bastonetes gram-negativos semelhantes aos micro-organismos encontrados no fragmento cardíaco (Figura 6).

Figura 6. Bacterioscopia de Gram da cultura em Ágar Sangue.



Fonte: Laboratório de Análises Clínicas Tommasi, 2020.

A cepa bacteriana foi isolada e mantida em cultura de forma estéril, para elaboração da identificação de gênero e espécie. Após o crescimento, foi realizada uma suspensão com turbidez equivalente ao meio da escala de *McFarland standards*, que quando comparada corresponde aproximadamente a 1.500.000 Unidades Formadoras de Colônias (UFC) da bactéria em estudo. A amostra bacteriana quantificada foi submetida de forma estéril aos aparelhos de automação disponíveis no laboratório Tommasi.

O micro-organismo isolado foi submetido ao equipamento BD *Phoenix™*, destinado à identificação rápida de bactérias clinicamente significantes que infectam humanos. Foi também submetido ao equipamento Vitek® 2, destinado à identificação nominal em gênero e espécie. Os sistemas automatizados forneceram a identificação em 100% de uma bactéria gram-negativa denominada de *Ochrobactrum anthropi*.

Foi também investigada, nos mesmos aparelhos automatizados, o grau de sensibilidade em relação aos antibióticos que forneceram sensibilidade apenas para amicacina, imipenem e meropenem. A resistência foi detectada para as cefalosporinas de terceira geração, dentre elas a cefepima, ceftazidima, ceftriaxona,

levofloxacino e piperacilina com tazobactam. Os aparelhos automatizados utilizados forneceram o antibiograma, cujos resultados estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1. Resultado do antibiograma da *Ochrobactrum anthropi*.

ANTIBIOGRAMA	ANTIBIÓTICO	CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (MIC)
SENSÍVEL	Amicacina	≤8
	Imipenem	0,5
	Meropenem	≤0,5
RESISTENTE	Cefepime	>4
	Ceftazidima	>8
	Ceftriaxona	>4
	Levofloxacina	>4
	Piperacilina/Tazobactam	>16/4

Fonte: Elaboração própria, 2021.

Os aparelhos automatizados forneceram também informações a respeito das resistências da bactéria encontrada, sinalizando os tipos de resistências como alerta sobre os cuidados em relação ao tratamento a ser instituído, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Alerta sobre o micro-organismo raro encontrado em espécies biológicas de valor clínico.

Status	Descrição
Automático	Os aminoglicosídeos são frequentemente administrados em combinação
Automático	<input type="checkbox"/> <i>Ochrobactrum anthropi</i> é intrinsecamente resistente à ampicilina, amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, ticarcilina, ticarcilina-clavulanato, piperacilina, piperacilina-tazobactam, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefadroxil, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, aztreonam e ertapenem.
Automático	
Automático	

Fonte: Laboratório de Análises Clínicas Tommasi, 2020.

O pós-operatório imediato, enquanto processava-se a cultura do fragmento cardíaco no laboratório, evoluiu conforme o esperado, sendo prescrito cefuroxima profilática

por 2 dias, conforme protocolo hospitalar. O eletrocardiograma (ECG) realizado nesse mesmo dia apresentou ritmo sinusal, frequência cardíaca (FC) de 95 bpm, segmento PR de 200ms e repolarização precoce anterior. A radiografia de tórax feita no pós-cirúrgico evidenciou discreta congestão bilateral, sem repercussão clínica, mantendo conduta sem demais alterações.

No segundo dia de pós-operatório, o paciente manteve FC elevada, com máxima de 89 bpm, sendo, então, iniciado bisoprolol 5 mg, meio comprimido por dia. Nesse mesmo dia, apresentou um episódio febril de 38,2°C, e, durante a inspeção do paciente, identificou-se uma infecção de ferida cirúrgica superficial. Conforme orientação do infectologista do hospital, foram colhidas hemocultura e urocultura e iniciado, dia 11 de novembro de 2020, esquema antibiótico endovenoso com vancomicina 1g de 12 em 12 horas e piperacilina 4g com tazobactam 500 mg de 6 em 6 horas. Manteve febre por mais 1 dia, sendo mantida a conduta enquanto aguardava o resultado das culturas. Após esses dois episódios, não apresentou mais quadros febris no decorrer da internação.

No dia 17 de novembro de 2020 os resultados parciais das culturas foram avaliados, apresentando urocultura e hemocultura negativas em andamento. Entretanto, houve crescimento de bastonetes gram-negativos no fragmento de tecido colhido na cirurgia corretiva. De acordo com orientação do infectologista do hospital, o esquema de antibiótico foi alterado para meropenem 2g de 12/12 horas via endovenosa. No dia seguinte, o microrganismo foi isolado no fragmento de tecido cardíaco, com resultado positivo para a bactéria *Ochrobactrum anthropi*.

Após a conclusão de urocultura e hemoculturas negativas e com o isolamento da bactéria e do perfil de sensibilidade desta obtido pelo antibiograma, foi mantido o tratamento via endovenosa com meropenem 2g de 12 em 12 horas. O paciente recebeu alta dia 19 de novembro de 2020 e foi orientado que concluísse o tratamento com antibiótico em domicílio, com meropenem 2g de 8 em 8 horas, via endovenosa, até finalizar 6 semanas de antibioticoterapia.

4 DISCUSSÃO

A bactéria *Ochrobactrum anthropi* é um bacilo gram-negativo, aeróbio, móvel do tipo flagelado peritricchio, não fermentador de lactose, positivo para urease e oxidase.⁴⁻⁶ É considerado um patógeno da microbiota humana e ambiental, que pode ser encontrado no trato gastrointestinal humano e de animais, ambientes variados na natureza, principalmente em nódulos de leguminosas, fontes de água e solo, incluindo poluídos e não poluídos e também nos ambientes hospitalares.^{4-6, 9, 10}

Os casos de endocardite provocados por essa bactéria são raros, sendo o primeiro descrito somente em 1980.⁶ Sabe-se que é uma bactéria de baixa virulência, resultando em uma infecção ocasional no homem. A principal forma de contágio descrita na literatura é por via de procedimentos invasivos, em especial pelo cateter venoso central.^{4-8, 11, 12} No paciente do caso, não foi possível elucidar a forma do contágio pela bactéria, sendo esta identificada apenas após a cultura realizada no fragmento de tecido colhido na cirurgia corretiva.

Um dos fatores de risco para a endocardite por *Ochrobactrum anthropi* é a presença de lesão prévia da valva aórtica.^{8, 11} No caso em questão, acredita-se que o paciente não apresentava lesões cardíacas prévias, tendo ocorrido a CIV, CIA e lesão de válvula após a infecção, conferindo-as como complicações do quadro, sendo condições possíveis segundo a literatura.¹³

O caso do paciente sugere que a endocardite visualizada seja do tipo subaguda, tendo seu quadro se iniciado em novembro de 2019 quando surgiram os sintomas. Corroboram ainda com essa possibilidade o fato de não terem sido encontrados patógenos nas hemoculturas realizadas na época e que os antibióticos utilizados para o tratamento estejam dentro da lista dos resistentes pela *Ochrobactrum anthropi* identificada.

Em contramão à comum ocorrência de endocardite bacteriana aguda na era das válvulas protéticas e do uso de drogas intravenosas, a endocardite bacteriana subaguda (EBS) diminuiu drasticamente sua incidência. A EBS possui etiologia de organismos de baixa virulência, como o *Streptococcus viridans*, por exemplo, que existem normalmente na flora bacteriana oral. É característica da doença a bacteremia persistente, e sintomas constitucionais, como febre baixa, calafrios,

sudorese noturna, mal-estar, fadiga, perda de apetite e de peso. Podem ocorrer sérias complicações do quadro devido aos imunocomplexos circulantes e a possível ocorrência de embolia/infarto. O curso da doença é prolongado e silencioso, e o diagnóstico é frequentemente tardio. Vale ressaltar que a EBS causa morbidade e mortalidade significativas quando não tratada. ¹⁴

O sucesso do tratamento para a endocardite infecciosa é o tempo de tratamento, que deve ser prolongado. A duração, o tipo de terapia, seja monoterapia ou combinada, e o tipo de antibiótico dependerá do patógeno envolvido, se há resistência bacteriana e o grau de comprometimento clínico do paciente. ¹⁵

Seguindo as referências literárias, 80 a 90%, advém de infecção principalmente por *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., além de outros cocos gram-positivos. Dessa forma, através do diagnóstico clínico seguindo os critérios já estabelecidos na prática médica, inicia-se a antibioticoterapia empírica com combinação de antibióticos específicos para bactérias gram-positivas, como a vancomicina, associado a algum aminoglicosídeo, como a gentamicina. ^{1-3, 15}

Assim que possível, a antibioticoterapia deve ser ajustada com base no resultado das culturas coletadas no início do tratamento. Caso a cultura tenha sido realizada após o início de esquema antimicrobiano, deve-se lembrar que o não crescimento de micro-organismos pode ser devido ao uso prévio de antibiótico e não devido a ausência de processo infeccioso. ¹⁶

Na prática atual, especialmente com o uso empírico de antibióticos, sabe-se sobre a importância do desenvolvimento de mecanismos de resistência bacteriana, que ocorrem proporcionalmente ao uso desses. Os mecanismos de resistência se dão através da resistência natural, algo presente ou ausente no micro-organismo que dificulta a ação do antimicrobiano, ou resistência genética, através de transformação, conjugação e transdução de algum componente genético que modifica a estrutura anterior da bactéria. ¹⁶ O aumento da resistência aos antibióticos dificulta o tratamento de endocardite infecciosa. ¹⁵

De tal maneira, mediante análise das imagens adquiridas nos ECOs realizados, é possível afirmar que as lesões cardíacas encontradas, como a CIV, não sejam de caráter crônico de longa data, uma vez que as câmaras cardíacas direitas se

apresentavam com tamanho dentro da normalidade e o shunt se encontrava com direção esquerda-direita.

De acordo com a literatura, a endocardite por *Ochrobactrum anthropi* possui um quadro clínico de pouca especificidade, dificultando a diferenciação clínica de outras possíveis bactérias causadoras de endocardite. Muitas vezes o quadro infeccioso se inicia sem sintomas e/ou resultados laboratoriais conclusivos. ^{4-6, 17} O paciente em questão, apresentou sintomas inespecíficos de febre e cefaleia no início do quadro e um sopro cardíaco sistólico audível em foco aórtico no exame físico durante sua primeira internação hospitalar.

Após o isolamento do *Ochrobactrum anthropi*, foi iniciada a antibioticoterapia com meropenem 2g de 12 em 12 horas, guiada pelo antibiograma. Segundo o exame, a bactéria era resistente a ampicilina, amoxicilina com clavulanato, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefotaxima, cefepime, ceftazidima, ertapenem, aztreonam, levofloxacino e piperacilina com tazobactam, o que valida as informações vistas na revisão de literatura que indicavam que essa espécie apresenta resistência a vários antibióticos amplamente utilizados na clínica. ^{4-8, 11} Quanto à sensibilidade, indicou o uso possível de amicacina, imipenem e meropenem. Os estudos afirmam que o melhor método para tratamento da endocardite é guiado pelo TSA, como foi realizado no caso, e que em casos recorrentes de infecção por *O. anthropi* associados à presença de cateter, o mesmo deve ser essencialmente retirado. ^{4-8, 11, 12, 14}

Atualmente, não existem maneiras específicas de prevenir a infecção pelo *Ochrobactrum anthropi*, mas devido ao crescente número de casos relacionados a essa bactéria, deve-se tê-la em mente como diagnóstico etiológico diferencial, uma vez que possui alta resistência aos antibióticos de primeira escolha no tratamento de endocardite. ^{4-8, 11, 14}

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O caso relatado e as referências utilizadas na revisão de literatura trazem à luz a discussão sobre uma condição clínica infecciosa comum na prática clínica, porém com raro agente etiológico envolvido, a bactéria *Ochrobactrum anthropi*. A descrição do caso fortalece as evidências e amplia o conhecimento sobre o assunto colaborando com a medicina e a comunidade.

REFERÊNCIAS

1. Yallowitz AW, Decker LC. Infectious Endocarditis. [Updated 2020 Nov 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557641>.
2. Cahill TJ, Prendergast BD. "Infective endocarditis". *Lancet*. VOLUME 387, ISSUE 10021, P882-893 (2016). Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7).
3. Cancan Gursul, Nur et al. "Clinical and microbiological findings of infective endocarditis." *Journal of infection in developing countries* vol. 10,5 478-87. 31 May. 2016, doi:10.3855/jidc.7516.
4. Ryan, Michael P, and J Tony Pembroke. "The Genus *Ochrobactrum* as Major Opportunistic Pathogens." *Microorganisms* vol. 8,11 1797. 16 Nov. 2020, doi:10.3390/microorganisms8111797.
5. Hagiya, Hideharu et al. "Clinical characteristics of *Ochrobactrum anthropi* bacteremia." *Journal of clinical microbiology* vol. 51,4 (2013): 1330-3. doi:10.1128/JCM.03238-12.
6. Mahmood, M S et al. "Infective endocarditis and septic embolization with *Ochrobactrum anthropi*: case report and review of literature." *The Journal of infection* vol. 40,3 (2000): 287-90. doi:10.1053/jinf.2000.0644.
7. Ashraf, Farhan. "A case of *Ochrobactrum anthropi*-induced septic shock and infective endocarditis." *Rhode Island medical journal* (2013) vol. 99,7 27-8. 1 Jul. 2016.
8. Ozdemir, D et al. "*Ochrobactrum anthropi* endocarditis and septic shock in a patient with no prosthetic valve or rheumatic heart disease: case report and review of the literature." *Japanese journal of infectious diseases* vol. 59,4 (2006): 264-5.

9. Meng, Xianfa et al. "Colonization by endophytic *Ochrobactrum anthropi* Mn1 promotes growth of Jerusalem artichoke." *Microbial biotechnology* vol. 7,6 (2014): 601-10. doi:10.1111/1751-7915.12145.
10. Romano, Sara et al. "Multilocus sequence typing supports the hypothesis that *Ochrobactrum anthropi* displays a human-associated subpopulation." *BMC microbiology* vol. 9 267 (2009). doi:10.1186/1471-2180-9-267.
11. Romero Gómez, M P et al. "Prosthetic mitral valve endocarditis due to *Ochrobactrum anthropi*: case report." *Journal of clinical microbiology* vol. 42,7 (2004): 3371-3. doi:10.1128/JCM.42.7.3371-3373.2004.
12. Shivaprakasha, Shashikala et al. "Prosthetic aortic valve endocarditis due to *Ochrobactrum anthropi*." *Indian journal of medical sciences* vol. 65,2 (2011): 69-72. doi:10.4103/0019-5359.103968.
13. Pena, JLB. Vieira, MLC. *Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular*. 1. ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações. 2021. 379-380 p.
14. Schmalzle SA. A classic and fatal case of *Streptococcus mutans* subacute bacterial endocarditis; A now potentially underappreciated disease. *IDCases*. 2020 Jan 11;19:e00701. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00701.
15. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA*. 2018; 320:72.
16. Mattede MGS, et al. *Terapêutica Antimicrobiana*. 1. ed. Vitória, ES. Grafitusa. 2019.
17. Zhu M, Zhao X, Zhu Q, et al. Clinical characteristics of patients with *Ochrobactrum anthropi* bloodstream infection in a Chinese tertiary-care hospital: A 7-year study. *J Infect Public Health*. 2018;11(6):873-877. doi:10.1016/j.jiph.2018.07.009.

ANEXO A

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ENDOCARDITE BACTERIANA CAUSADA POR *Ochrobactrum anthropi*: RELATO DE CASO

Pesquisador: Maria das Graças Silva Mattede

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45279521.4.0000.5065

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.674.921

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de estudo qualitativo, descritivo, observacional, retrospectivo, tipo relato de caso de endocardite, baseado em dados obtidos no prontuário eletrônico com descrição da doença e intercorrências do paciente arquivados no sistema eletrônico do Hospital Unimed, e diagnóstico laboratorial arquivados no sistema de Tecnologia de Informação (TI) do Laboratório Tommasi.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Relatar um caso de endocardite bacteriana causada por *Ochrobactrum anthropi*.

Objetivo Secundário:

Descrever um caso raro de endocardite bacteriana causada por *Ochrobactrum anthropi*; Ampliar o conhecimento sobre os agentes etiológicos causadores de endocardite, diagnóstico e tratamento; Colaborar com as informações científicas sobre endocardite bacteriana.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Considerando tratar de um relato de caso em que as informações, que serão utilizadas, estão

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: 4.674.921

arquivadas no sistema informatizado, os riscos serão mínimos. O pesquisador assegura que as informações serão 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 de um caso de endocardite bacteriana por *Ochrobactrum anthropi*, 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 exequível sobre um relato de endocardite bacteriana.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentação dos termos:

Projeto na plataforma e detalhado- adequados

TCLE- solicitação de dispensa e justificado.

Carta de anuência- adequada.

Justificativa dispensa TCLE- adequada.

Folha de rosto- adequada.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação.

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.

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: 4.674.921

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1713955.pdf	06/04/2021 13:23:02		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.pdf	06/04/2021 13:20:37	Maria das Graças Silva Mattede	Aceito
Outros	cartab.pdf	06/04/2021 13:19:09	Maria das Graças Silva Mattede	Aceito
Declaração de concordância	Cartac.pdf	31/03/2021 09:01:14	Maria das Graças Silva Mattede	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa.pdf	31/03/2021 08:26:21	Maria das Graças Silva Mattede	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	31/03/2021 08:22:48	Maria das Graças Silva Mattede	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 27 de Abril de 2021

Assinado por:
rubens josé loureiro
(Coordenador(a))

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