

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Marina Araújo da Cruz Moraes

**FATORES ASSOCIADOS À COLONIZAÇÃO POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES
A CARBAPENÊMICOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**

UFCSPA

**PORTO ALEGRE
2020**

Marina Araújo da Cruz Moraes

**FATORES ASSOCIADOS À COLONIZAÇÃO POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A
CARBAPENÊMICOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como
requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Cícero Armídio Gomes Dias

**Porto Alegre
2020**

Catálogo na Publicação

Catálogo na Publicação

Araújo da Cruz Moraes, Marina
FATORES ASSOCIADOS À COLONIZAÇÃO POR ENTEROBACTÉRIAS
RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS /
Marina Araújo da Cruz Moraes. -- 2019.
51 p. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.

Orientador(a): Cícero Armídio Gomes Dias .

1. Carbapenemicos. 2. Carbapenemase. 3.
Enterobactérias resistentes. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus por me ouvir, abençoar, guardar e cuidar. Às minhas tia Maria e Maria Abadia que nunca mediram esforços para eu realizar meus sonhos. Obrigada... pela motivação, pelo apoio incondicional e pela torcida em tudo o que eu faço. Sou muito grata a vocês! Obrigada à tia Dalva que desde que comecei minha jornada, sempre me apoiou e me auxiliou.

Ao meu pai e minha vó Elza, que não estão aqui na terra para ver todas as minhas conquistas, mas estarão sempre em meus pensamentos e meu coração.

Aos meus irmãos, minha mãe que me dão forças para estar tão longe de “casa” e ao mesmo tempo me sentir tão segura e tão perto. Obrigada por todas as vezes que podemos nos reencontrar, vocês me renovam e me dão forças para voltar e continuar minha vida no sul.

Ao meu marido Robert por me apoiar em tudo e em todos os momentos, sempre me valorizando como pessoa, sou grata pelo incentivo, paciência, apoio emocional e companheirismo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Cicero, que me abriu as portas, acreditou em mim, aceitou fazer parte desse desafio comigo. Obrigada pela orientação, dedicação, paciência, sabedoria, competência, conselhos e por todas as oportunidades que a mim foram concedidas. Tenho muito orgulho de citá-lo como um dos principais responsáveis pela minha formação profissional e também pessoal.

À UFCSPA pela oportunidade de estudo e realização deste projeto.

Ao Hospital Santa Rita que desde a residência tanto me ensinou, agora fecho aqui meu ciclo nesse lugar que tanto amo.

Às demais pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho ou participaram da minha vida deixo aqui meu expresso agradecimento.

RESUMO

Introdução: As infecções e as colonizações causadas por germes multirresistentes são um problema globalmente reconhecido em relação à sua prevalência e relevância, estando associados a um aumento no tempo de internação, custos para os serviços de saúde e taxas de morbidade e mortalidade. A resistência bacteriana aos antimicrobianos, especialmente pelo desenvolvimento de carbapenemases, tem sido um grave problema de saúde pública. Informações sobre fatores associados à colonização podem ser úteis na orientação do tratamento na suspeita de infecção. Portanto, a necessidade de analisar pacientes oncológicos foi obtida a fim de compreender os fatores associados à ocorrência de colonização por ERC (Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos) nesse grupo.

Materiais e métodos: Estudo caso-controle desenvolvido em hospital de referência terciário em tratamento oncológico em Porto Alegre, no período de janeiro a dezembro de 2017. A população foi constituída por pacientes com diagnóstico de doença oncológica em internação clínica / cirúrgica. **Resultados:** Dos 139 isolados ERC, os mais comumente identificados foram *Klebsiella pneumoniae* = 93 (66,9%), seguido por *Enterobacter ssp* = 25 (18%). A resistência foi atribuída à produção de carbapenemase em todos os 139 isolados, 103 (74,1%) foram positivos para o gene bla KPC (*Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase), o gene bla NDM-1 (*New Delhi* metalobetalactamase) encontrado em 20 (14,3%) casos e os dois genes bla KPC e bla NDM-1 foram identificados simultaneamente em 16 (11,5%). A análise univariada mostrou que das variáveis significativamente associadas ao desfecho representado pela colonização pelo ERC foram idade ($p = 0,036$), sexo masculino ($p = 0,007$), tumores com topografia óssea ($p = 0,027$), tipo de internação cirúrgica ($p = 0,012$), número de transferências intra-hospitalares desde a internação ($p = <0,001$), tempo de internação > 30 dias ($p = <0,001$), internação na UTI (Unidade de Tratamento Intensiva) nos últimos 30 dias ($p = <0,001$), tempo de UTI superior a 15 dias ($p = <0,001$), procedimento cirúrgico nos últimos 30 dias ($p = 0,024$), uso de antibióticos nos últimos 30 dias ($p = <0,001$) e presença de lesão tumoral ($p = 0,015$). Em uma análise multivariada subsequente, o sexo masculino (OR = 2,18, IC95%: 1.35-3.53 $p = 0,001$), internação hospitalar para procedimento cirúrgico (OR = 2.23, IC95%: 1.08-4.59, $p = 0,030$) internação hospitalar por mais de 30 dias (OR = 3.25; IC95%: 2.01-5.25; $p = <0,001$); internação em UTI nos últimos 3 meses (OR = 2.33; IC95%: 1.31-4.14; $p = 0,004$), uso de antibióticos nos últimos 30 dias (OR = 2.48; IC95%: 1,41-4.35; $p = 0,002$) e presença de ferida tumoral (OR = 4,11; IC95%: 1,50-11,2; $p = 0,006$), permanecendo fatores de risco significativos para colonização da ERC.

Os seguintes antibióticos foram estatisticamente significativos após o ajuste para cada tipo de antibiótico: aminoglicosídeos (OR = 7,95, IC 95%: 2,44-25,9, p = 0,001) e linezolida (OR = 3,95, IC 95%: 1,12). -13,9, p = 0,032).

Conclusões: Sexo masculino, internações hospitalares cirúrgicas, hospitalização superior a 30 dias e internações prévias na UTI nos últimos três meses, uso prévio de antimicrobianos, número de transferências intra-hospitalar e presença de lesão tumoral são importantes fatores associados à colonização retal de ERC.

Descritores: Carbapenemase, Carbapenêmicos, resistência antimicrobiana;

ABSTRACT

Infections and colonizations caused by multiresistant germs are a globally recognized problem in relation to their prevalence and relevance, and are associated with an increase in hospitalization time, costs for health services and rates of morbidity and mortality. Bacterial resistance to antimicrobials, especially the development of carbapenemases, has been a serious public health problem. Information on factors associated with colonization may be useful in guiding treatment under suspicion of infection. Therefore, the need to analyze cancer patients was obtained in order to understand the factors associated with the occurrence of CRE (carbapenem-resistant Enterobacteriales) colonization in this group.

Materials and methods: Case-control study developed at a tertiary referral hospital in cancer treatment in Porto Alegre, from January to December 2017. The population was constituted by patients diagnosed with cancer in clinical / surgical hospitalization. Results: Of the 139 isolated CREs, the most commonly identified were *Klebsiella pneumoniae* = 93 (66.9%), followed by *Enterobacter* ssp = 25 (18%). The resistance was attributed to the production of carbapenemase in all 139 isolates, 103 (74.1%) were positive for the bla KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases) gene, the bla NDM-1 (Metallobetactamase *New Delhi*) gene found in 20 (14.3%) cases and the two genes bla KPC and bla NDM-1 were simultaneously identified in 16 (11.5%). The univariate analysis showed that the variables significantly associated with the outcome of colonization by CRE were age ($p = 0.036$), male ($p = 0.007$), tumors with bone topography ($p = 0.027$), type of surgical hospitalization), number of in-hospital transfers since hospitalization ($p = <0.001$), length of hospital stay > 30 days ($p = <0.001$), ICU (Intensive Care Unit) stay in the last 30 days ($p = <0.001$), ICU time greater than ($P = 0.001$), surgical procedure in the last 30 days ($p = 0.024$), use of antimicrobial in the last 30 days ($p = <0.001$) and presence of tumor lesion ($p = 0.015$), KPC infection <0.001). In a subsequent multivariate analysis, male sex OR = 2.18, 95% CI: 1.35-3.534.38, $p = 0.001$), type of hospitalization surgical (OR = 2.23, 95% CI: 1.08-4.59, $p = 0.030$), hospital stay longer than 30 days (OR = 3.25, 95% CI: 2,01-5.25, $p = <0.001$), ICU in the last 3 months (OR=2,33,95% CI: 1.31-4.14; $p=0.004$), antibiotic use in the last 30 days (OR = 2.48, 95% CI: 1.41-4.35; $p = 0.002$), and presence of tumor wound (OR = 4.11, 95% CI:1.50-11.2, $p=0.006$), remained as factors significantly associated with CRE colonization.

Conclusions: male patients, hospitalization surgical, hospitalization for more than 30 days and previous hospitalizations in the last three months, previous use of antimicrobial, number of intra-hospital transfers and the presence of tumor lesions were important factors for rectal colonization of CRE.

Keywords: Carbapenemase, Carbapenemics, antimicrobial resistance;

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AmpC - β -lactamase classe C
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BGN - Bacilos gram-negativos
CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC - Centers for Disease Control and Prevention
EDTA - Ethylenediamine Tetraacetic Acid
ESBL - β -lactamases de amplo espectro
ERC - Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos
EPC - Enterobactérias Produtores de Carbapenêmases
ESBL - Beta-lactamase de Espectro Estendido
FDA - Food and Drug Administration
IMI - Imipenem-hydrolyzing β -lactamase
IMP - Imipenem resistente
IS - Sequência de Inserção
IRAS- Infecções relacionadas à assistência à saúde
KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases
MRSA - *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente
NDM - *New Delhi* Metallobetalactamase
MBL - Metallo- β -Lactamases
MCR - mobile colistin resistance
OMS - Organização Mundial da Saúde
OXA - Oxacillina
TCTH- Transplantes de células-tronco hematopoiéticas
UTI - Unidade de Tratamento Intensivo
VIM - Verona imipenemase
WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	11
2.	JUSTIFICATIVA.....	12
3.	OBJETIVOS	13
3.1	OBJETIVO GERAL.....	13
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
4.	REFERENCIAL TEÓRICO	14
4.1	RESISTÊNCIA BACTERIANA	14
4.2	RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS: OS PROTAGONISTAS E AS CARBAPENEMASES	15
4.3	OPÇÕES TERAPÊUTICAS	17
4.4	EPIDEMIOLOGIA	18
4.4.1	KPC.....	18
4.4.2	<i>NEW DELHI</i> METALO-BETA-LACTAMASE.....	19
4.4.3	OUTRAS CARBAPENEMASES	20
4.5	PACIENTES ONCOLÓGICOS E FATORES ASSOCIADOS À COLONIZAÇÃO	21
4.6	MEDIDAS DE PREVENÇÃO	23
5.	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	25
6.	ARTIGO CIENTÍFICO	31
6.1	MANUSCRITO.....	31
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
8.	PERPECTIVAS FUTURAS	44
9.	ANEXOS	45
9.1	APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	45
9.2	APROVAÇÃO DO COMITÊ DE PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE	49
9.3	APÊNDICE - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS PARA A PESQUISA.....	50
9.4	RESUMO APRESENTADO EM CONGRESSO	51

1. INTRODUÇÃO

Mundialmente, as Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) causadas por microorganismos multirresistentes vêm apresentando um aumento expressivo ao longo das últimas décadas, sendo este considerado um grave problema de saúde pública (TING et al, 2018). Bactérias gram-negativas apresentam papel de destaque nesse contexto. Estas bactérias apresentam como característica em comum a parede celular, a qual consiste em uma fina camada de peptidoglicano no espaço periplasmático entre a membrana interna e a membrana externa, sendo esta última composta por fosfolípidos e proteínas (WALSH et al, 2005; VASOO et al, 2015).

Os integrantes da família Enterobacteriales estão amplamente distribuídas na natureza e são encontrados em solo, água, vegetais e, como indica o nome da família, no trato intestinal de seres humanos e animais vertebrados. As mais relevantes no ambiente hospitalar incluem *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Enterobacter spp* (BRATU, et al, 2005; GUH et al, 2015). Essas espécies podem acumular resistência a múltiplos antimicrobianos e algumas formas de resistência merecem especial atenção. As enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC), incluindo as enterobactérias produtoras de carbapenemases (EPC), estão associadas não somente a infecção, mas também a colonização e estão associadas a piores resultados de desfecho clínico na assistência à saúde, incluindo internações mais longas, maiores custos financeiros, bem como o aumento da morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados (MUNOZ et al, 2013).

As carbapenemases são enzimas, definidas como beta-lactamases específicas, que hidrolisam o grupo de antimicrobianos carbapenêmicos. A produção de carbapenemases tornou-se um mecanismo notável para a resistência β -lactâmica de amplo espectro entre bactérias gram-negativas, incluindo membros da família Enterobacteriales, bem como espécies dos gêneros *Pseudomonas* e *Acinetobacter* (QUEENAN; BUSH, 2007).

As carbapenemases clinicamente mais importantes em Enterobacteriales são as enzimas de classe A do tipo KPC e as metalo- β -lactamases de classe B dependentes de zinco (M β LS), representadas principalmente pelos tipos VIM, IMP e NDM, e as carbapenemases de classe D, tais como OXA-48 (MIRIAGOU et al, 2010).

Pacientes oncológicos, incluindo os onco-hematológicos, são particularmente afetados por infecções e ou colonizações, pois são expostos a tratamentos neoplásicos que acarretam em desordem imunológica. O dano induzido pelo tratamento quimioterápico

no epitélio intestinal se sobrepõe à neutropenia, permitindo que as bactérias se espalhem pela parede intestinal, causando infecções sistêmicas com risco de vida (MIKULSKA et al,2014).

A ameaça da ERC é substancial, já que poucos antimicrobianos retêm a atividade contra os microorganismos produtores de carbapenemases. Essas enzimas hidrolisam a maioria dos antibióticos β -lactâmicos, muitas vezes com a coexistência de mecanismos adicionais de resistência contra várias classes de antimicrobianos, tais como fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. As opções terapêuticas restantes, tais como tigeciclina e polimixinas, são incluídas nas preocupações pela a falta de eficácia e seus altos perfis de toxicidades, além disso, as taxas de resistência a estes agentes estão aumentando (VAN; DOI, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) destacou a carência de novos antimicrobianos em desenvolvimento para combater a crescente ameaça da resistência, destacando como bactérias críticas: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos e Enterobacterales resistente a carbapenêmicos e resistentes à 3 geração de cefalosporinas (WHO,2017).

A disseminação de microorganismos resistentes aos antimicrobianos em hospitais está associada a causas multifatoriais tais como, internação hospitalar prolongada, doenças oncológicas, onco-hematológicas e transplantes, hospitalizações em unidade de terapia intensiva (UTI) e procedimentos cirúrgicos complexos (GASINK et al, 2009; NORDMANN; POIREL, 2014).

2. JUSTIFICATIVA

A pesquisa e o conhecimento sobre bactérias multirresistentes são relevantes a fim de limitar sua disseminação, contribuindo para a redução dos índices de morbidade e mortalidade, sendo imprescindível a vigilância microbiológica. O surgimento rotineiro dos surtos no âmbito hospitalar vem sendo evidenciado como um desafio a ser considerado, visto que se tornou um problema de difícil resolução. Além disso, existem os impactos sociais e econômicos decorrentes. É necessário considerar ainda o aumento crescente do número de pessoas em condições vulneráveis, bem como da frequência de condições de imunossupressões.

Diante desse contexto, faz-se importante a realização de estudos que possam auxiliar no desenvolvimento de práticas clínicas mais seguras na escolha e indicação do uso de antimicrobianos. Em especial, destacamos que a população do estudo, constituída por

pacientes com diagnóstico de doenças oncológicas em internação clínica/cirúrgica, foi selecionada devido à disseminação de ERC nos últimos anos neste grupo.

Apesar de haver estudos nacionais e internacionais relacionados ao tema, é considerável a necessidade de aprofundar o conhecimento, principalmente nessa população. O desenvolvimento desta pesquisa poderá colaborar para a identificação de fatores associados em pacientes oncológicos para os colonizados por ERC.

A contextualização apresentada acerca do tema em estudo conduziu à seguinte questão de pesquisa: Quais os fatores associados à colonização por ERC em pacientes oncológicos?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

Identificar os fatores associados à colonização por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos em pacientes oncológicos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- A) Avaliar a distribuição de espécies de ERC que colonizam os pacientes oncológicos.
- B) Avaliar a prevalência de colonização por ERC de diferentes tipos de carbapenemases entre pacientes oncológicos.
- C) Verificar variáveis epidemiológicas entre os pacientes oncológicos colonizados por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

As colonizações e infecções por germes multirresistentes são um problema globalmente reconhecido no que se refere a sua prevalência e relevância, estão associadas ao aumento do tempo de hospitalização, dos custos para os serviços de saúde e dos índices de morbidade e mortalidade. A resistência bacteriana frente aos antimicrobianos, em especial o desenvolvimento de carbapenemases entre bactérias gram-negativas, constitui-se em um grave problema de saúde (SAVARD; PERL, 2014).

4.1 RESISTÊNCIA BACTERIANA

A era dos antimicrobianos iniciou nos anos 1940, com o uso da penicilina. A partir daí outros antimicrobianos foram sendo gradativamente introduzidos para fins terapêuticos nos anos subsequentes. As reações das bactérias foram se alterando, com a detecção dos primeiros relatos de resistência às penicilinas, sendo que a pressão seletiva dentro das unidades hospitalares facilitou a seleção de cepas multirresistentes e sua propagação, o que resultou numa disseminação da resistência bacteriana (FERNANDES, 2000).

A resistência bacteriana é a capacidade dos microorganismo em resistir aos efeitos gerados por um determinado antimicrobiano. É caracterizada por um conjunto de mecanismos de adaptação das bactérias contra os efeitos nocivos ou letais aos quais estão expostas, tais como mutações dos genes de resistência que aumentam seu espectro de atividade; troca de informações genéticas, nas quais os genes de resistência são transferidos para novos microorganismos; pressão seletiva exercida pelas condições do meio que favorece a emergência e a disseminação, proliferação e disseminação de clones multirresistentes (TENOVER, 2001).

A maioria das bactérias possuem múltiplas vias de resistências por drogas, uma vez resistentes, pode rapidamente dar origem a um grande número de progênies resistentes (GUIDRY et al, 2015). Mais detalhadamente, a resistência bacteriana adquirida resulta da aquisição de material genético como resultado de uma transferência horizontal de genes de resistência, por mecanismos de conjugação, transformação e transdução (MARTINEZ; BAQUERO, 2000).

As bactérias apresentam a habilidade de gerar, adquirir e transmitir elementos genéticos responsáveis pela resistência antimicrobiana. Genes de resistência são comumente encontrados em plasmídeos, que são facilmente compartilhados entre bactérias gram-

negativas. Esse compartilhamento de genes de resistência pode ocorrer dentro de um hospedeiro ou no ambiente (VASOO et al., 2015).

Existem diferentes mecanismos pelos quais um microorganismos se torna resistente a um determinado antimicrobiano e pode ocorrer também a coexistência de mais de um mecanismo em um único isolado bacteriano. Os principais mecanismos de resistência são: alteração da permeabilidade celular, alteração do sítio de ação do antimicrobiano, presença de sistemas de efluxo e degradação enzimática (FERNANDES et al., 2013).

Em 2017, foi publicado um relatório sobre a situação global contendo informações sobre resistências aos antimicrobianos mais comumente usados para tratar infecções (WHO, 2017). Fica evidente a disparidade quanto à disponibilidade de dados sobre a resistência entre as diferentes regiões do mundo. É essencial preservar a eficácia dos medicamentos existentes através de medidas para minimizar o desenvolvimento e disseminação de resistência para eles, enquanto os esforços para desenvolver novas opções prosseguem.

4.2 RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS: OS PROTAGONISTAS E AS CARBAPENEMASES

São considerados microorganismos multirresistentes *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA); além de bacilos gram-negativos, como enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) ou de carbapenemases, incluindo membros da família Enterobacteriales como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.* e ainda *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (CDC 2006).

Ao longo do tempo, os problemas relacionados à resistência entre enterobactérias vêm aumentando de maneira sequencial. O aumento da prevalência de enterobactérias resistentes a cefalosporinas levou ao uso direto e empírico de carbapenêmicos como os únicos β -lactâmicos disponíveis no mercado que se apresentam estáveis às enzimas ESBLs e AmpC (LUPO et al., 2015). Após a disseminação do uso de carbapenêmicos surgiram isolados resistentes, especialmente pela produção de carbapenemases. Essas enzimas são, por definição, beta-lactamases com capacidade de hidrolisar antimicrobianos carbapenêmicos, porém elas têm a capacidade de reconhecer quase todos os antimicrobianos beta-lactâmicos susceptíveis à hidrólise e a maioria delas é resistente aos inibidores de beta-lactamases (NORDMANN; POIREL, 2014).

Em estudo epidemiológico de 9 anos (2010-2018), realizado em Beirute, Líbano descreve e analisa as tendências de toda a ERC detectaram uma tendência crescente,

aumentando de 3% em 2010 para 32% em 2018. Em outras palavras, observamos uma mudança epidemiológica de uma dominância de fermentador não-lactose para dominância de fermentador de lactose em organismos resistentes a carbapenem (CHAMIEH et al., 2019).

A classificação de Ambler enquadra as carbapenemases nas classes A (penicilinases), B (metaloenzimas) e D (oxacilinases). As carbapenemases da classe A são serina carbapenemases e fazem parte do grupo das penicilinases inibidas pelo ácido clavulânico. Um grande número de variedades de carbapenemases desta classificação foram descritas, algumas de origem cromossômica (NMC A, SME, IMI-1, SFC-1) e outras plasmidiais (KPC, IMI-2, GES), todas hidrolisam carbapenêmicos. Todas possuem atividade contra carbapenêmicos, cefalosporinas, penicilinas, aztreonam e são inibidas *in vitro* pelo ácido clavulânico e tazobactam (NORDMANN; POIREL, 2002).

As carbapenemases da classe B, também denominadas de metalo- β lactamases (M β L), são caracterizadas por dependerem de cátions bivalentes, normalmente o zinco, para desempenhar sua função e são inibidas pelo EDTA. Seus substratos vão desde carbapenêmicos, cefalosporinas de espectro estendido, e penicilinas, porém não hidrolisam o aztreonam. Diversas subclasses de M β L já foram até então descritas e podemos destacar: SPM-1 (São Paulo Metalo- β -lactamase), VIM-1 (Verona imipenemase), IMP-1 (imipenemase), NDM-1 (New Delhi metalo- β -lactamase), SIM-1 (Seoul imipenemase), GIM-1 (German imipenemase), AIM-1 (Australian imipenemase), KHM (Kyorin Hospital metalo- β -lactamase), DIM-1 (Dutch imipenemase), TMB (Tripoli MBL) (NORDMANN; POIREL, 2002).

O gene *bla*_{NDM-1}, responsável pela produção da enzima NDM, é encontrado em plasmídeos de diferentes tamanhos que são propensos a rearranjos, que implica em mobilidade e disseminação. A mobilidade desse gene é significativa e de grande importância clínica, pois indica um forte potencial para disseminar-se entre as populações bacterianas (KHAN; NORDMAN, 2012). Apesar de ter sido descrita inicialmente em enterobactérias, a NDM já foi relatada também em não fermentadores de glicose como *Pseudomonas aeruginosa* e em *Acinetobacter baumannii* (JOVCIC et al., 2011).

A OXA-48 e suas variantes são carbapenemases únicas com atividade hidrolítica de baixo nível para carbapenêmicos, mas sem atividade intrínseca contra as cefalosporinas de espectro expandido. O *bla*_{OXA-48} é tipicamente localizado em um plasmídeo, mas também pode ser integrado cromossomicamente, e este gene foi progressivamente disseminado por toda a Europa e Oriente Médio. Apesar da incapacidade das carbapenemases do tipo OXA-48 hidrolisarem as cefalosporinas de espectro expandido, os isolados agrupados demonstram alta resistência variável à ceftazidima e à cefepima, provavelmente representando altas taxas de coprodução de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) (MANENZHE et al., 2015).

4.3 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Os β -lactâmicos são os antimicrobianos mais utilizados no mundo, dada a sua eficácia terapêutica e baixa toxicidade, estão presentes por mais de 65% das prescrições de antimicrobianos, sendo que são os principais utilizados no tratamento de infecções causadas por enterobactérias (MELETIS; BAGKERI, 2014). Este grupo de antimicrobianos engloba as penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactâmicos e alguns inibidores das β -lactamases. Todos contêm na sua estrutura molecular um anel β -lactâmico, e a principal forma de resistência bacteriana entre as BGN (bacilos gram negativos) é a produção de beta-lactamases, inativando o antimicrobiano e impedindo que ele apresente atividade contra as enzimas responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana (LEE et al.,2016).

Os carbapenêmicos são antimicrobianos que contêm um anel β -lactâmico fusionado com um anel piperidínico compartilhando uma molécula de nitrogênio, sendo considerado os β -lactâmicos de maior espectro de ação. Em meio a uma intensa disseminação das β -lactamases de amplo espectro (ESBL), os carbapenêmicos demonstraram-se como drogas promissoras para o tratamento de infecções causadas por microorganismos produtores de ESBL e/ou produtores de AmpC cromossomal, uma cefalosporina induzível (WALSH,2008).

Dentre os carbapenêmicos disponíveis no mercado atualmente encontram-se: imipenem-cilastatina, meropenem , ertapenem , doripenem, biapenem, panipenem / betamipron, além de novos carbapenêmicos como o rasupenem, o tebipenem, o tomopenem e o sanfetrinem (EL-GAMAL et al., 2017).

Como as ERC apresentam resistência a várias classes de antimicrobianos importantes (β -lactâmicos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos), como polimixina B, colistina (polimixina E), fosfomicina, tigeciclina e aminoglicosídeos são os agentes de último recurso (MORRIL, 2015).

As polimixinas estão entre os poucos agentes que apresentam atividade ERC e são frequentemente usadas em combinação com outras drogas, incluindo carbapenêmicos. A dificuldade no tratamento de infecções graves por ERC levou ao aumento da utilização das polimixinas (polimixinas B e colistina) em nível mundial como última opção no tratamento dessas infecções (TUMBARELLO et al., 2015). A colistina (polimixina E) está clinicamente disponível desde 1959 e é cada vez mais usada como uma opção de tratamento para infecções causadas por patógenos gram-negativos resistentes à múltiplas drogas (STORM et al.,1977).

Apesar da toxicidade renal, foi considerada segura em pacientes neutropênicos e é recomendada para o tratamento de ERC e *P. aeruginosa*, e *Acinetobacter*. Desde a disseminação global de *K. pneumoniae* produtora de KPC, o surgimento de resistência à

colistina em *K. pneumoniae* produtora de KPC tem sido relatado em muitos países (GIANI et al, 2015). A crescente prevalência ERC com resistência às polimixinas representa uma ameaça para a saúde pública, uma vez que a resistência às polimixinas aumenta a mortalidade devido à toxicidade e reduz as opções terapêuticas (STOESSER et al., 2017).

Para maximizar a morte bacteriana e minimizar a resistência bacteriana, a terapia combinada é às vezes recomendada. A terapia combinada incluindo um carbapenêmico, como uma combinação de tigeciclina, colistina e meropenem, foi fortemente eficaz no tratamento de *K. pneumoniae* produtora de KPC, incluindo isolados resistentes à colistina (TUMBARELLO et al, 2015). No entanto, vários relatos mostraram que a terapia combinada não foi superior à monoterapia (CARRARA et al., 2018). Assim, mais estudos serão necessários para avaliar a eficácia da terapia combinada, uma questão ainda em aberto.

4.4 EPIDEMIOLOGIA

4.4.1 KPC

Em relação à presença de bactérias produtoras de KPC, há países com relatos isolados, países com disseminação esporádica e, por fim, países com disseminação endêmica. A primeira descrição da carbapenemase KPC ocorreu durante o projeto de vigilância ICARE, na Carolina do Norte, Estados Unidos. Uma amostra de *K. pneumoniae* de 1996 apresentava resistência a todos os beta-lactâmicos testados, esta resistência foi associada à produção de KPC-1 que se encontrava num plasmídeo de alto peso molecular (YIGIT et al., 2001).

Atualmente, a produção de KPC já foi relatada em diversos países. O primeiro relato fora dos Estados Unidos ocorreu na França. A variante KPC-2 foi encontrada em uma cepa de *K.pneumoniae* isolada de um paciente que havia estado em Nova York para tratamento médico (NASS et al., 2005). Na Europa, apesar da inicial detecção desse mecanismo nos países do Leste, essa carbapenemase já está estabelecida nesse continente, principalmente em *K. pneumoniae*. Essa carbapenemase já foi descrita em diferentes países europeus, como Alemanha, Suíça, Polônia, Dinamarca, Itália, Noruega, Espanha, Hungria, Bélgica, Finlândia, Irlanda, Inglaterra, Suécia, sendo que o país que apresenta maior prevalência é a Grécia (NORDMANN et al., 2011).

Nos países asiáticos, essa carbapenemase já foi encontrada em diversos países. Em Israel, a primeira cepa produtora de KPC-2 foi identificada em 2005 (WEI et al., 2007). Entretanto em 2006, cepas de *K.pneumoniae* produtoras de KPC-3 pertencentes ao ST258 se tornaram mais prevalentes, atingindo proporções epidêmicas (KITCHEL et al., 2009). No ano de

2007, foi estabelecido um programa de controle de infecções, que era composto de um sistema de notificações e indicações para identificação e isolamento desse microrganismo. Somente em 2007, este sistema cadastrou 180 casos de infecções causadas por cepas de *K.pneumoniae*, mas felizmente em 2010, o número de casos caiu para 30 por mês, demonstrando a eficácia do sistema (GRUNDMANN et al., 2010).

A colonização por ERC produtor de KPC é difundida na América do Sul e Central (DÍAZ et al., 2016; OCAMPO, et al., 2016). Na América Latina as enterobactérias produtoras de KPC são endêmicas em países como Colômbia, Brasil e Argentina e a prevalência de outras carbapenemases, especificamente, o NDM-1 e o OXA-48- *like* está aumentando (LEE et al., 2016).

No Brasil, o primeiro relato de *K. pneumoniae* produtora de KPC foi publicado em 2009, descrevendo quatro isolados em 2006 de pacientes hospitalizados em UTI de um hospital em Recife. Além de KPC as cepas produziam outras β -lactamases tais como CTX-M-2, SHV e TEM e apresentavam resistência às fluoroquinolonas, o que restringia as opções terapêuticas (MONTEIRO et al., 2009). Em 2007, foram detectadas em dois hospitais do Rio de Janeiro seis cepas de *K. pneumoniae* produtoras de KPC apresentando um perfil de resistência ainda mais amplo quando comparado às cepas isoladas em Recife, com resistência a todos os β -lactâmicos, fluoquinolonas e aminoglicosídeos (PEIRANO, 2008).

No Rio Grande do Sul, em 2009, autores descreveram em dois isolados clínicos a presença do gene *bla*_{KPC-2} (Zavascki et al., 2009). Desde então, o isolamento de cepas de enterobactérias expressando KPC tem sido relatado em vários estados incluindo todas as regiões brasileiras confirmando a disseminação no contexto de saúde (PEREIRA et al., 2013).

4.4.2 NEW DELHI METALO-BETA-LACTAMASE

Em 2009 a enzima *New Delhi* metalo-beta-lactamases (NDM-1) foi inicialmente identificada em isolados da urina de um paciente sueco que havia sido hospitalizado em hospital Nova Delhi, Índia (YONG et al, 2009). A partir de 2010 foram descritos surtos de NDM-1 em enterobactérias envolvidas diretamente no aumento da morbidade e mortalidade hospitalar na Índia, no Paquistão e na Inglaterra. Casos posteriores foram relatados em outros países da Europa, Japão, Austrália, Canadá e Estados Unidos da América (BONNIN et al, 2012; NORDMANN; POIREL, 2014).

No Brasil, o primeiro relato da NDM-1 ocorreu em 2013 em uma linhagem de *Providencia rettgeri* isolada em um fragmento de pé diabético infectado, em Porto Alegre-Rio Grande do Sul (CARVALHO et al., 2013). Este evento fez com que a ANVISA (2013b) em

conjunto com o Ministério da Saúde, aplicasse medidas necessárias para evitar surtos, divulgando, em caráter preventivo, orientações para as unidades de saúde de todo o País.

A partir de então, outros estudos caracterizaram enterobactérias em isolados clínicos produtores de NDM-1, (ROZALES et al., 2014; PILLONETTO et al., 2014), incluindo o surgimento de *bla*_{NDM-1} em associação com outros genes de resistência (QUILES et al., 2014), demonstrando a rápida evolução das bactérias e a capacidade de adquirir e manter diferentes genes de resistência.

4.4.3 OUTRAS CARBAPENEMASES

As β -lactamases referidas como oxacilinases (OXAs), foram identificadas pela primeira vez em *K. pneumoniae* na Turquia em 2003 (POIREL et al. 2004), sendo que esse microorganismo era resistente a múltiplos antimicrobianos e exibia um alto nível de resistência a todos os β -lactâmicos, incluindo cefalosporinas de amplo espectro, cefamicinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. Desde então, diversas variantes do gene *bla*_{OXA} foram identificadas, dentre elas OXA-23, OXA-24/40, OXA-48, OXA-51, OXA-58, OXA-134a, OXA-143, OXA-211, OXA-213, OXA-214, OXA-229, e OXA-235 (JEON et al., 2015).

Essas enzimas são amplamente distribuídas entre os gram-negativos, incluindo *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, mas tem aumentado de forma expressiva os relatos de sua presença em enterobactérias (POIREL et al, 2010). No Brasil, no gênero *Acinetobacter baumannii*, a OXA-23, foi primeiramente relatada em 2003 em 8 isolados de resistente a carbapenêmicos em 2 hospitais de Curitiba- Paraná, demonstrando a ocorrência de disseminação intra-hospitalar naquela cidade (DALLA-COSTA et al., 2003). Nos anos seguintes, esse microorganismos foram identificado em outros estados brasileiros, Amazonas, Rio Grande do Norte, Goiás, Minas Gerais, Mato Grosso, Rio de Janeiro, Santa Catarina, Espírito Santo e Alagoas (CHAGAS et al., 2014).

A rápida disseminação de enzimas do tipo OXA-48 entre membros a família Enterobacterales em hospitais, comunidades, meio ambiente e até mesmo animais está se tornando um problema sério recentemente (MAIRI et al., 2018).

Sendo assim, pode-se observar que as ERC são um grupo diversificado e dinâmico, e que estamos enfrentando uma epidemia global. Mais trabalhos são necessários para caracterizar os isolados, sua disseminação e impacto sobre a população. A interdependência da microbiologia, da vigilância epidemiológica das infecções hospitalares associadas e as estratégias de controle de administração antimicrobiana são necessárias. Vale

ainda acrescentar que estudos envolvendo especificamente pacientes oncológicos são escassos.

4.5 PACIENTES ONCOLÓGICOS E FATORES ASSOCIADOS À COLONIZAÇÃO

Ainda que exista muita investigação sobre a prevalência e disseminação de ERC, há relativamente poucos estudos que tratem especificamente sobre fatores associados à colonização e infecção por esses microorganismos, especialmente entre pacientes oncológicos.

Dentro do contexto hospitalar, as bactérias multirresistentes podem ser originadas e transmitidas por diferentes meios: (1) podem já estar presentes na microbiota do paciente; (2) podem ser originadas da pressão de seleção exercida pelo uso de antimicrobianos; (3) ou podem ser transmitidas entre pacientes, profissionais da saúde e ambiente hospitalar. O reconhecimento do problema é fundamental para a escolha de estratégias efetivas de prevenção da transmissão de IRAS, devendo ser realizada a vigilância ativa dos patógenos resistentes (SIEGEL et al., 2007; GUIDRY et al., 2015).

Os membros da família Enterobacteriales estão presentes no ambiente, na água e na microbiota intestinal humana e são facilmente transmitidas por recursos hídricos, via fecal-oral, através de objetos inanimados e de pessoa a pessoa. Sendo assim, os indivíduos podem ser colonizados e de maneira silenciosa servir como reservatório para disseminação para outros, podendo por vezes desenvolver infecções devidas a essas bactérias, representando desafios significativos para o controle de infecções (DONSKEY, 2004; VASOO et al., 2015).

Os fatores de risco para colonização e ou infecção com ERC têm sido associados a doença crítica e cirurgia, transplante de órgãos ou células-tronco hematopoiéticas, presença de lesões de pele, uso de dispositivos invasivos ou ventilação mecânica e uso prévio de antimicrobianos (incluindo cefalosporinas, carbapenêmicos e fluoroquinolonas). Além disso, o risco aumenta com a permanência em unidade de terapia intensiva, compartilhar um quarto com um colonizado, ser transferido entre instalações ou unidades e internação prolongada (SAVARD; PERL, 2014). A pressão seletiva decorrente da utilização de determinados antimicrobianos no ambiente hospitalar exerce um papel fundamental na colonização de pacientes por bactérias multirresistentes, possibilitando o aumento de sua prevalência como colonizantes e/ou infectantes (HARRIS et al., 2004).

Os estudos que buscam fatores associados à infecção e colonização por ERC são, em geral, observacionais, tanto no formato de coortes quanto em caso-contrôle. Essas abordagens permitem estabelecer associações ou mesmo relações causais entre diferentes fatores e a ocorrência de colonização ou infecção.

Um estudo de caso-controle, realizado em um hospital terciário em Israel, cujo objetivo foi determinar os fatores de risco para aquisição de ERC entre pacientes expostos após contato próximo com um paciente com ERC positivo recém-identificado, identificou como fatores de risco para colonização por ERC: ventilação mecânica, colonização ou infecção por outro microorganismo resistentes a múltiplos antimicrobianos, e contato com outros pacientes colonizados por ≥ 3 dias (SCHWARTZ et al., 2016).

Convém aqui destacar estudos que demonstrem a influência de colonização sobre desfechos, incluindo morte. Em uma coorte com 338 pacientes rastreados para colonização por ERC em uma UTI, a colonização foi constatada em 94 (28%), sendo observada associação com o aumento da mortalidade dos colonizados por ERC em 90 dias (OR 2,3, IC 95% 1,0 a 5,3, $p = 0,056$). (THOMAS et al., 2017). Em estudo multicêntrico prospectivo-controlado de todos os portadores retais por KPC hospitalizados em cinco hospitais terciários de ensino na Itália durante um período de dois anos, identificou que 7,8% dos portadores retais por KPC desenvolveram infecção da corrente sanguínea pela mesma bactéria resistente (GIANNELLA et al., 2014).

O tratamento de pacientes oncológicos é desafiador, devido à exposição de protocolos intensivos de quimioterapia, o uso de anticorpos monoclonais ou outros agentes biológicos, o aumento da idade dos pacientes com doença oncológica e presença frequente de múltiplas comorbidades (GUSTINETTI; MIKULSKA, 2016). Conforme Pouch e Satlin (2017), pacientes com neoplasias hematológicas e receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) apresentam alto risco de desenvolver infecções invasivas devidas a bactérias entéricas pela neutropenia induzida por quimioterapia e mucosite gastrointestinal.

A colonização intestinal por bactérias resistentes a antimicrobianos, como o ERC, pode estar subjacente a infecções sistêmicas. De acordo com estudo que investigou 107 pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco, a triagem pré-transplante identificou a colonização em 31% dos casos, com impacto sobre sobrevida global de pacientes submetidos ao transplante, aumentando a mortalidade não-recidivante e as incidências de infecção sistêmica e Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro aguda (BILINSKI et al., 2016).

Em um estudo que investigou a incidência de EPC em crianças que recebem quimioterapia antineoplásica, foi observado um aumento de três vezes na taxa de colonização e um aumento de quatro vezes nos episódios de infecção da corrente sanguínea, com uma mortalidade de 90 dias de 14% entre os colonizados por EPC (CASELLI et al., 2016).

De acordo com os resultados de um estudo com delineamento de caso-controle em hospital terciário espanhol, em Canárias, o tempo de permanência hospitalar (OR: 1,02 p : 0,03), hospitalização previa (OR: 5,89 p : 0,01), uso de antimicrobianos (OR: 0,20 p =0,01) e uso

de corticoides (OR: 0,33 p: 0,007), foram identificados como fatores de risco para colonização por KPC (MADUEÑO et al., 2017).

Um estudo de coorte em um hospital terciário na Cidade do México, com o objetivo de determinar a prevalência e os fatores associados ao carreamento por ERC relacionaram o tratamento com carbapenêmicos, transferência de instituição, infecção resistente a múltiplas drogas nos seis meses anteriores, admissão à unidade de terapia intensiva, doença hematológica, procedimentos invasivos e compartilhar o ambiente com carreador conhecido (GONZALEZ et al., 2015).

4.6 MEDIDAS DE PREVENÇÃO

O aparecimento e disseminação das ERCs estão associados à alta mortalidade e amplo poder de disseminação, sendo as opções terapêuticas restritas (NORDMANN and POIREL 2014). Desta forma uma identificação precoce e rápida de pacientes hospitalizados colonizados é obrigatória para evitar a disseminação desses patógenos altamente resistentes (LIPPMANN et al, 2014).

Culturas de vigilância, de acordo com Harris e colaboradores (2004), são definidas como a triagem periódica de pacientes sob risco de aquisição de bactérias multirresistentes, resultando no isolamento de pacientes colonizados. Constitui-se numa técnica de controle de infecção, na medida em que possibilita identificar pacientes colonizados por microorganismos multirresistentes e reduzir infecções causadas por estes patógenos (OSTROWSKY et al., 2001).

As medidas para abordar a transmissão paciente-paciente incluem: higienização das mãos, precauções de isolamento de contato, limpeza ambiental, protocolos de descolonização e programas de vigilância para identificar portador assintomático. Em contraste, enfrentar o surgimento de resistência requer a aplicação de políticas de manejo antimicrobiano para evitar o uso desnecessário de agentes de amplo espectro, especialmente carbapenêmicos (RICHTER; MARCHAIM, 2017).

No Brasil, a ANVISA (2013a) definiu uma série de medidas específicas, tais como: importância da higienização das mãos, utilização de equipamentos de proteção individual (EPIs), isolamento de paciente colonizado e infectado, sistema de vigilância epidemiológica, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) atuante, uso racional de antimicrobianos, dentre outros. Desta forma, a identificação precoce de portadores assintomáticos por culturas de vigilância ativa além de uma abordagem estratégica ideal para o rastreamento dessas bactérias, para gerir os surtos de transmissão e controle (RICHTER; MARCHAIM, 2017).

O uso de culturas de vigilância tornou-se uma ferramenta essencial nos programas de controle de infecção, não apenas durante surtos, mas também como uma medida de rotina em ambientes endêmicos para ERC. A triagem de pacientes para identificar colonização assintomática e a instituição de medidas preventivas de isolamento de contato reduzem as transmissões paciente-paciente e a pressão de colonização e melhoram os resultados dos pacientes, diminuindo o atraso no início da terapia antimicrobiana apropriada (RICHTER; MARCHAIM, 2017).

Manter a vigilância ativa e triagem na admissão, para permitir a detecção precoce de portadores não reconhecidos e, conseqüentemente, o reforço das medidas de controle e distribuição de pacientes por ala de coorte, bem como o reforço de medidas educativas sobre higiene das mãos e precauções de contato, essas medidas provavelmente favoreceram a contenção de surtos.

5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ANVISA(a) . Nota Técnica Nº 01/ 2013. Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes. Brasília. 2013.

ANVISA(b). Atualização do Comunicado de Risco no 001/2013 – GVIMS/GGTES – Anvisa, que trata da Circulação de micro-organismos com mecanismo de resistência denominado “New Delhi Metalobetalactamase” ou NDM no Brasil. Brasília. 29/04/2013.

BILINSKI, J. et al. Impact of Gut Colonization by Antibiotic-Resistant Bacteria on the Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective, Single-Center Study. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**,v.22,n.6,n.1087-1093, 2016.

BONNIN, R. A. et al. Dissemination of *New Delhi* metallo- β -lactamase-1-producing *Acinetobacter baumannii* in Europe. **Clinical Microbiology and Infection**,v.18,n.9,p.362-365, 2012.

BRATU, S. et al. Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 49, n. 7, p. 3018-20, 2005.

CARRARA, E. et al. Combination versus monotherapy for the treatment of infections due to carbapenem- resistant Enterobacterales. **Current Opinion in Infectious Diseases**,v.31n.6,p. 594-599, 2018.

CARVALHO-ASSEF, APD, et al. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil, **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** , v.68, n.12, p.2956-2957, 2013.

CDC. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, Estados Unidos da América, 2006.

CHAMIEH. A, EL-HAJJ.G, AFIF, C, AZAR.E. Carbapenem resistant organisms: A9-year surveillance and trend Saint George University Medical Center. **J Infect Public Health**. v.19, p.1876-0341, 2019).

CHAGAS, T. P. G et al. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Brazil (2008–2011): countrywide spread of OXA-23–producing clones (CC15 and CC79). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**,v.79,n.4,p. 468-472, 2014.

CASELLI, D. et al. Incidence of colonization and bloodstream infection with carbapenem-resistant Enterobacterales in children receiving antineoplastic chemotherapy in Italy. **Infectious Diseases**,v.48,n.2,p.152-155, 2016.

DALLA-COSTA, L. M. et al. Outbreak of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Producing the OXA-23 Enzyme in Curitiba, Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**,v.41,n.7, p.3403, 2003.

DÍAZ, C. A. et al. Clinical Characteristics of Carbapenem- resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Ill and Colonized Children in Colombia. **The Pediatric Infectious Disease Journal**,v. 35,n.3p.237-241, 2016.

DONSKEY, C. J. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. **Clin Infect Dis**, v.39, n.2, p.219-226, 2004.

EL-GAMAL, M. I. et al. Recent updates of carbapenem antibiotics. **European Journal of Medicinal Chemistry**,v.131,p.185-195, 2017.

FERNANDES, A. T. Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2000. 953 p, v.1.

FERNANDES, R. et al. β - Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. **Reviews in Medical Microbiology**,v.24,n.1,p.7-17, 2013.

GASINK LB, et al. Risk Factors and Clinical Impact of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*. **J Infect Control Hosp Epidemiol**; v.30,n.12, p.1180-5,2009.

GUSTINETTI, G. AND M. MIKULSKA. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. **Virulence**,v.7,n.3,p.280-297, 2016.

GIANI, T. et al. Large Nosocomial Outbreak of Colistin-Resistant, Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Traced to Clonal Expansion of an Deletion Mutant. **Journal of Clinical Microbiology**,v.53,n.10,p.3341, 2015.

GIANNELLA, M. et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20,n.12,p.1357-1362, 2014.

GONZALEZ, TORRES,P et al. Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriales Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. **PLoS One**, v.10,n.10.p.1-13, 2015.

GUIDRY, C. A. et al. Whence resistance? **Surgical Infections**, v.16,n.6,p.716-720, 2015.

GUH, A. Y., S. N. BULENS, Y. MU AND et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriales in 7 us communities, 2012-2013. **JAMA**,v. 314,n.14, p. 1479-1487, 2015.

GRUNDMANN H et al. CNSE Working Group. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriales in Europe: conclusions from a meeting of national experts. **Euro Surveill**. v.18n.15, 2010.

HARRIS, A. D, et al. Co-carriage rates of vancomycin-resistant Enterococcus and extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.25, n.2, p.105-108, 2004.

JEON, J. H. et al. Structural Basis for Carbapenem-Hydrolyzing Mechanisms of Carbapenemases Conferring Antibiotic Resistance. **International Journal of Molecular Sciences**,v.16,n.5,p.9654-9692, 2015.

JOVCIC, B. et al. Emergence of NDM-1 metallo- β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Serbia. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 55,n.8, p. 3929-3931. 2011.

QUEENAN AM, BUSH K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. **Clin Microbiol Rev**. v.20, p.440-58, 2007.

QUILES, M. G. et al. Unusual association of NDM- 1 with KPC- 2 and *armA* among Brazilian Enterobacteriales isolates. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**,v.48,n.2,p. 174-177, 2014.

KHAN AU, NORDMAN P. Spread of carbapenemase NDM-1 producers: the situation in India and what may be proposed. **Scand J Infect Dis**. v.44, p.531–5,2012.

KITCHEL, B.; et al. Molecular Epidemiology of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in the United States: Clonal Expansion of Multilocus Sequence Type 258. **Antimicrob Agents Chemother**;v. 53,n.8, p. 3365-70,.2009.

LEE, C.-R. et al. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. **Frontiers in Microbiology**,v.7,p. 895, 2016.

LIPPMANN, N. et al. Clinical epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14,n.4,p. 271-272, 2014.

LUPO, A. et al. Chapter 12 - Non-Phenotypic Tests to Detect and Characterize Antibiotic Resistance Mechanisms in Enterobacteriales. **Diagn Microbiol Infect Dis**,v.77,n.3,p.179-194,2015.

MADUEÑO, A. et al. Risk factors associated with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* fecal carriage: A case–control study in a Spanish tertiary care hospital. **American Journal of Infection Control**,v. 45,n.1,p.77-79,2017.

MAIRI, A., PANTEL, A., SOTTO, A. et a. OXA-48-like carbapenemases producing *Enterobacteriales* in different niches. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. V,37,n.4, p. 587–604,2018.

MARTINEZ, J. L. AND F. BAQUERO. Mutation Frequencies and Antibiotic Resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**,v.44,n.7,p, 1771,2000.

MANENZHE RI, ZAR HJ, NICOL MP, KABA M. 2015. The spread of carbapenemase-producing bacteria in Africa: a systematic review. **J Antimicrob Chemother**.v.70, p.23–40. 2015.

MELETIS GEORGIOS AND BAGKERI, M. Beta-lactamase and Carbapenemase Detection Methods: An Overview of Recent Patents. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**, v.9,n.1,p.1-5, 2014.

MIRIAGOU, V. et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues.**Clinical Microbiology and Infection**,v.16,n.2,p. 112-122,2010.

MIKULSKA. M. , C. VISCOLI, C. ORASCH, *et al.* Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. **J Infect**, v.68, p. 321 – 331.2014.

MONTEIRO, J. et al. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**,v.53,n.1,p.333, 2009.

MUNOZ-PRICE, L. S. et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n.9, p. 785-796, 2013.

MORRIL, H. J. et al. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriales infections. **Open Forum Infectious Diseases**, v.2, 2015.

NAAS T, NORDMANN P, VEDEL G, POYART C. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. **Antimicrob Agents Chemother**. v.49, n.10, p.:4423-4, 2005.

NORDMANN, P. AND L. POIREL. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriales worldwide. **Clinical Microbiology and Infection**, v.20, n.9, p.821-830, 2014.

NORDMANN P; POIREL L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. **Clin Microbiol Infect**. V.8; p.321-31, 2002.

NORDMANN P, NAAS T, POIREL L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriales. **Emerg Infect Dis**, v.17, n.10, p.:1791-8, 2011.

OCAMPO, A. M. et al. A Two-Year Surveillance in Five Colombian Tertiary Care Hospitals Reveals High Frequency of Non-CG258 Clones of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Distinct Clinical Characteristics. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.60, n.1, p.332, 2016.

OSTROWSKY, B. E. et al. Control of vancomycin-resistant Enterococcus in health care facilities in a region. **N Engl J Med**, v.344, n.19, p.1427-1433, 2001.

PEIRANO, G. et al. Carbapenem-hydrolysing β -lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, n.2, p.265-268, 2008.

PEREIRA PS et al. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). **J Antimicrob Chemother** 2013; 68: 312–316

PILLONETTO, M. et al. First Report of NDM-1-Producing *Acinetobacter baumannii* Sequence Type 25 in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n.12, p.7592, 2014.

POIREL L. et al. Diversity, Epidemiology, and Genetics of Class D B-Lactamases. **Antimicrob Agents Chemother**. V.54, n.1, p. 24-38, 2010.

POIREL, L. et al. Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.48, n.1, p.15-22, 2004.

POUCH, S. M. AND M. J. SATLIN. Carbapenem-resistant Enterobacteriales in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. **Virulence**, v. 8, p.391-402, 2017.

RICHTER, S. S. AND MARCHAIM, D. Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriales: Who, When, and How?, **Virulência**, v. 8, p. 417-426, 2017.

ROZALES, F. P et al. Emergence of NDM-1-producing Enterobacteriales in Porto Alegre, Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**,v. 25,p.79-81, 2014.

SAVARD, P. AND PERL, T. M. Combating the spread of carbapenemases in Enterobacteriales: a battle that infection prevention should not lose. **Clinical Microbiology and Infection**,v. 20,n.9,p. 854-861,2014.

SIEGEL JD, RHINEHART E, JACKSON M, ET AL. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. **Am J Infect Control**. v.35, n.10, p. 165-93,2007.

STOESSER, N. et al. Genomic epidemiology of global *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Escherichia coli. **Scientific Reports**,v. 7,n.1, 2017.

SCHWARTZ, N, A. et al. Risk Factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (CP-CRE) Acquisition Among Contacts of Newly Diagnosed CP-CRE Patients. **Infection Control & Hospital Epidemiology**,v.37,n.10,p.1219-1225,2016.

STORM DR, ROSENTHAL KS, SWANSON PE. Polymyxin and related peptide antibiotics. **Annu Rev Biochem**, v. 46,p.723–63,1977.

TENOVER, F. C. Development and Spread of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents: An Overview. **Clinical Infectious Diseases**,v. 33,p.108-115,2001.

TING S-W, LEE C-H, LIU J-W. Risk factors and outcomes for the acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacillus bacteremia: A retrospective propensity-matched case control study. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v.51, n.5, p. 621-8, 2018.

THOMAS H, M., et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriales colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. **PLoS ONE**,v.12,n.10, 2017.

TUMBARELLO, M. et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**,v.70,n.7,p.2133-2143, 2015.

VASOO, S., J. N. BARRETO AND P. K. TOSH. Emerging Issues in Gram-Negative Bacterial Resistance. **Mayo Clinic Proceedings**, v.90, n. 3, p. 395-403, 2015.

YIGIT, H. et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.45,n.4,p.1151, 2001.

YONG, D. et al. Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.53,n.12,p.5046,2009.

VAN D D, DOI Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriales. **Virulence**, v.8.n.4, p.460–469, 2016.

ZAVASCKI AP et al. KPC-2-producing *Enterobacter cloacae* in two cities from Southern Brazil. **Int J Antimicrob Agents**. V. 34,n.3,p. 286-8, 2009.

WALSH TR. Clinically significant carbapenemases: an update. **Curr Opin Infect Dis**.v.21.p.367-71,2008.

WALSH, TR.; TOLEMAN, M. A.; POIREL, L.; NORDMANN, P. Metallo-beta lactamases: the quiet before the storm? **Clinical microbiology reviews**, v. 18, n. 2, p. 306–25, 2005.

WEI, ZQ, et al. Plasmid-Mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* Isolate from China. **Antimicrob Agents Chemother**, v.51,n.2,p.763-765.2007.

WHO. Antibacterial agents in clinical development An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis. 2017. World Health Organization Disponível em:<<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258965/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf>>. Acesso em maio de 2019.

6. ARTIGO CIENTÍFICO

6.1 MANUSCRITO

Factors associated with colonization by carbapenem-resistant enterobacteria in oncological patients. Será submetido à revista, **American journal of infection control (AJIC)**, cujas normas para a publicação estão no link: <https://www.ajicjournal.org/content/authorinfo>

2017 Impact Factor: 1.9

1 **FACTORS ASSOCIATED WITH COLONIZATION BY CARBAPENEM-RESISTANT**
2 **ENTEROBACTERIACEAE IN ONCOLOGICAL PATIENTS**

3 MORAES, Marina Araújo da Cruz ^A; SUKIENNIK, Teresa Cristina Teixeira ^B; DIAS, Cícero Armídio
4 Gomes ^C.

5 A: Federal University of Health Sciences of Porto Alegre

6 B: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

7 C: Federal University of Health Sciences of Porto Alegre

8 Email: cicero@ufcspa.edu.br

9
10
11 **ABSTRACT**

12 **Background:** Colonization and infections caused by carbapenemase resistant enterobacteria
13 (CRE) are a global problem, being associated with an increase in hospitalization time, costs for
14 health services, and morbidity and mortality rates. Oncologic patients represent a group of
15 special interest and there are few studies involving CPE colonization among these patients.
16 Therefore, we aimed to investigate factors associated with colonization in oncologic patients.

17 **Materials/methods:** Case-control study developed in a tertiary reference hospital in cancer
18 treatment in Porto Alegre, Brazil, from January to December 2017. The population consisted of
19 patients diagnosed with cancer in clinical or surgical hospitalization.

20 **Results:** 139 cases were included, the most commonly identified CRE were *Klebsiella*
21 *pneumonia* =93 (66.9%), followed by *Enterobacter* spp =25(18.0%). Resistance was attributed
22 to carbapenemase production in all 139 isolates, 103 (74.1%) with *bla*KPC gene, 20 (14.4%)
23 with *bla*NDM-1, and 16 (11.5%) with both genes. The univariate analysis showed that the
24 variables significantly associated with the outcome of colonization by CRE were age (p =
25 0.036), male (p = 0.007), tumors with bone topography (p = 0.027), type of surgical
26 hospitalization), number of in-hospital transfers since hospitalization (p = <0.001), length of
27 hospital stay > 30 days (p = <0.001), ICU (Intensive Care Unit) stay in the last 30 days (p =
28 <0.001), ICU time greater than (P = 0.001), surgical procedure in the last 30 days (p = 0.024),
29 use of antimicrobial in the last 30 days (p = <0.001) and presence of tumor lesion (p = 0.015),
30 KPC infection <0.001). In a subsequent multivariate analysis, male sex OR = 2.18, 95% CI: 1.35-
31 3.534.38, p = 0.001), type of hospitalization surgical (OR = 2,23, 95% CI: 1.08-4.59, p = 0,030),
32 hospital stay longer than 30 days (OR = 3,25, 95% CI: 2,01-5.25, p = <0.001), ICU in the last 3
33 months (OR=2,33,95% CI: 1,31-4,14); p=0.004, antibiotic use in the last 30 days (OR = 2,48,
34 95% CI: 1,41-4,35; p = 0.002), and presence of tumor wound (OR = 4,11, 95% CI:1.50-11.2,
35 p=0.006), remained as factors significantly associated with CRE colonization.

36 **Conclusions:** male patients, hospitalization surgical, hospitalization for more than 30 days and
37 previous hospitalizations in the last three months, previous use of antimicrobial, number of

38 intra-hospital transfers and the presence of tumor lesions were important factors for rectal
39 colonization of CRE.

40

41 INTRODUCTION

42

43

44 Colonization and infections caused by multidrug resistant germs are a globally recognized
45 problem due to their prevalence and relevance, being associated with an increase in
46 hospitalization time, costs for health services, and morbidity and mortality rates. Bacterial
47 resistance to antimicrobials, especially by the development of carbapenemases, has been a
48 serious public health problem⁽¹⁾. Carbapenems are among the most important agents used for
49 the treatment of serious and life-threatening infections caused by Enterobacteriales. However,
50 the occurrence of carbapenem-resistant enterobacteria (CRE) has restricted therapeutic
51 options. The global list of antibiotic-resistant bacteria to guide research issued by the World
52 Health Organization, includes CRE as a critical priority⁽²⁾.

53

54 Resistance to carbapenems may be due to different mechanisms; however, the production of
55 carbapenemases is the most relevant one. The most important carbapenemases produced by
56 Enterobacteriales are class A enzymes, such as *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC); class B
57 metallo-beta-lactamases (MBL), including New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) and
58 Oxacilinase Class D (OXA)-48 and variants thereof. Besides the production of enzymes, other
59 mechanisms of resistance may also occur or coexist, such as modification of porins of the outer
60 membrane, or increase in the regulation of efflux pumps⁽³⁾.

61

62 Dissemination of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals is associated with a
63 number of possible factors, including: the complex interactions between pathogenic and non-
64 pathogenic bacteria; the action of resistance genes; the selective pressure exerted by
65 antimicrobials; and the excessive use and misuse of these agents, both in human and animal
66 medicine⁽⁴⁾. Besides these, other causes such as organ transplants, intensive care unit (ICU)
67 hospitalizations, complex surgical procedures, prolonged hospitalizations, and oncological and
68 onco-hematological diseases are also associated with microbial resistance⁽⁵⁾. Thus, early and
69 rapid identification of colonized hospitalized patients is mandatory to avoid the spread of
70 these highly resistant pathogens⁽⁶⁾.

71

72 There are few studies directed to define variables associated with CRE colonization in patients
73 with cancer⁽⁷⁾. Therefore, the aim of this study was to investigate factors associated with CRE
74 colonization in oncologic patients.

75

76 METHODS

77

78 This study was carried out at Santa Rita Hospital, a tertiary-level hospital and reference unit in
79 oncology, which belongs to the Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
80 (ISCMPA) Hospital Complex. Santa Rita Hospital has approximately 192 clinical and surgical
81 beds, ten ICU beds and seven operating rooms.

82

83 According to the institution's protocol, all hospitalized patients are submitted to surveillance
84 for colonization with CRE, with rectal swabs obtained once a week from all patients, until
85 discharge. In patients who have received some type of care (hospitalization or long term care
86 facility) in external or internal health services in the last 30 days, hemodialysis, endoscopy,
87 chemotherapy, radiotherapy) and after hospitalization in ICU for more than 24 hours, rectal
88 swabs were obtained at hospitalization at our institution.

89

90 A retrospective observational case-control study was conducted among patients aged ≥ 18
91 years from January 2017 to December 2017. A case was defined as a patient admitted to any
92 hospital ward during the study period who had colonization with CRE (a positive culture from
93 rectal swab) after 48 hours of admission, without CRE isolation of any biological sample in the
94 previous 6 months⁽⁸⁾. The samples were seeded in Trypticase Soy Broth (TSB) containing a 10
95 μg meropenem disk (Oxoid), and incubated at 35°C for 18 to 24h. Then, the material was
96 seeded with the help of a sterile swab in a MacConckey medium containing a 10 μg imipenem
97 (Oxoid) and a 10 μg meropenem (Oxoid) disk, and again incubated at 35°C for 18 to 24h. After
98 this second incubation stage, the exams were screened, and carbapenem-resistant
99 Enterobacteria were selected to proceed with the modified CarbaNP test⁽⁹⁾. All study isolates
100 were subjected to polymerase chain reaction (PCR) using primers targeting bla_{NDM-1}, bla_{KPC},
101 bla_{VIM}, bla_{IMP}, and bla_{OXA-48} regardless of their susceptibility profile to carbapenems⁽¹⁰⁾. Control
102 patients were randomly selected from the list of 2500 patients with rectal swabs negative for
103 CRE admitted on the same ward and during the same period as the cases; two controls were
104 included for each case.

105

106 The variables potentially associated with CRE colonization included: age, sex, diagnosis,
107 topography of oncological disease, clinical or surgical hospitalization, number of surveillance
108 swabs until colonization, number of intra-hospital transfers, hospitalization in the last 3
109 months, time of hospitalization in days, hospitalization in the intensive care unit in the last 30
110 days for more than 24 hours, length of ICU stay, previous surgical procedure during
111 hospitalization in the last 30 days, antimicrobial exposure in the last 30 days (only
112 antimicrobials used for at least 48 hours) presence of wounds during hospitalization,
113 radiotherapy in the last 30 days, chemotherapy in the last 30 days, infections, infections due to
114 CRE, or death during hospitalization. The searches were performed in medical records. The
115 definition of the diagnostic criteria for infection were established according to the
116 Brazilian Sanitary Surveillance Agency⁽¹¹⁾. Chemotherapy and/or radiotherapy were defined as
117 the use of cytotoxic antineoplastic drugs or ionizing radiation.

118

119 For the descriptive analysis, the quantitative variables were presented by mean and standard
120 deviation or median and interquartile range. Categorical variables were described by absolute
121 and relative frequencies. Univariate and multivariate analyzes were performed. In the
122 univariate analysis, t-student tests were applied for independent samples (quantitative
123 variables of symmetrical distribution), Mann-Whitney (asymmetric quantitative variables) or
124 chi-square supplemented by the analysis of the adjusted residuals (categorical variables). For
125 multivariate analysis, in the control of potential confounding factors, a logistic regression
126 model with backward extraction method, and odds ratio and confidence interval to measure
127 the effect of each factor were used for the variables with a value of $p < 0.20$ in the univariate
128 analysis. A value of $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance. All data were
129 analyzed with SPSS version 21.0 (IBM-SPSS Inc, Armonk, NY). The research was approved by
130 the Research Ethics Committee of the Santa Casa de Misericórdia Hospital of Porto Alegre,
131 under protocol number 2.157.743.

132

133 RESULTS

134

135 Of the 137 CRE isolates, the most commonly identified were *Klebsiella pneumoniae* (n=93),
136 followed by *Enterobacter ssp* (n=25), and other species (*Citrobacter freundii* (n=8), *Escherichia*
137 *coli* (n=6), *Klebsiella oxytoca* (n=3), *Raoutella ornithinolytica* (n=1), and *Serratia sp* (n=1)),
138 accounting for 19 cases. We also included two patients colonized by carbapenem-resistant
139 *Aeromonas hydrophila* in the analysis, for a total of 139 cases. Resistance was attributed to
140 carbapenemase production in all 139 isolates, 103 (74.1%) were positive for the bla_{KPC} gene,

141 the bla_{NDM-1} gene was found in 20 (14.3%) cases and both genes bla_{KPC} and bla_{NDM-1} were
 142 simultaneously identified in 16 cases (11.5%) (Table 1).

143

144 Table 1. Distribution of microorganisms and carbapenemase-producing genes among 139
 145 carbapenemase-resistant enterobacteria obtained from rectal cultures from patients at
 146 Hospital Santa Rita, January-December 2017

Microorganism	<i>blaKPC</i> (%)	<i>blaNDM-1</i> (%)	<i>blaKPC</i> + <i>blaNDM-1</i> (%)	Total (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	78 (75.7)	3 (15.0)	12 (75.0)	93 (66.9)
<i>Enterobacter spp</i>	13 (12.6)	11 (55.0)	1 (6.3)	25 (18.0)
Other	12 (11.7)	6 (30.0)	3 (18.7)	21 (15.1)
Total	103 (100)	20 (100)	16 (100)	139 (100)

147

148

149 Table 2 shows the demographic and clinical characteristics of cases and controls. The
 150 univariate analysis showed that the variables significantly associated with differences in cases
 151 and controls were age (p = 0.036), male sex (p = 0.007), topography of the tumor (p = 0.027),
 152 surgical hospitalization (p = 0.012), number of intra-hospital transfers since hospitalization (p =
 153 <0.001), hospitalization time >30 days (p = <0.001), ICU hospitalization in the last 30 days (p =
 154 <0.001), ICU time of more than 15 days (p=<0.001), surgical procedure in the last 30 days (p =
 155 0.024), use of antimicrobial in the last 30 days (p= <0.001), presence of tumor wound (p =
 156 0.015), and a subsequent KPC infection (p<0.001).

157

158 Table 2 - Univariate analysis and multivariate Logistic Regression Analysis of factors associated
 159 with carbapenem-resistant enterobacteria from patients at Santa Rita Hospital, January-
 160 December 2017.

Variables	Univariate analysis		p	Multivariate Logistic Regression Analysis	
	Cases (n=139)	Controls (n=278)		OR (IC 95%)	p
Age (years) – mean ± DP	60.8 ± 17.3	64.4 ± 14.0	0.036		
Sex – n (%)			0.007		
Female	50 (36.0)	140 (50.4)			
Male	89 (64.0)	138 (49.6)		2.18 (1.35-3.53)	0.001
Diagnosis – n (%)			0.166		
Solid tumor	112 (80.6)	240 (86.3)			
Hematologic	27 (19.4)	38 (13.7)			
Topography of the tumor – n (%)			0.027		
Hematological	27 (19.4)	39 (14.0)			
Respiratory tract	26 (18.7)	36 (12.9)			
Neurological	3 (2.2)	2 (0.7)			
Urinary tract	3 (2.2)	13 (4.7)			
Reproductive tract	23 (16.5)	58 (20.9)			
Integumentary	3 (2.2)	12 (4.3)			
Digestive tract	43 (30.9)	111 (39.9)			
Endocrine	3 (2.2)	2 (0.7)			
Bone	8 (5.8)*	5 (1.8)			
Type of hospitalization n (%)			0.012		
Surgical	60 (43.2)	84 (30.2)		2.23 (1.08-4.59)	0.030
Clinical	79 (56.8)	194 (69.8)			
Number of swab collections - median (P25-P75)	3 (2 – 5)	3 (1 – 4)	0.200		
Number of intra-hospital transfer – median (P25-P75)	2 (1 – 3)	1 (1 – 2)	<0.001		
Hospitalization in the last 3 months – n (%) – n (%)	79 (56.8)	178 (64.0)	0.188		
Hospitalization time – n (%)			<0.001		
<30 days	51 (36.7)	190 (68.3)			
≥30 days	88 (63.3)	88 (31.7)		3.25 (2.01-5.25)	<0.001
ICU in the last 30 days – n (%)	59 (42.4)	49 (17.6)	<0.001	2.33 (1.31-4.14)	0.004
ICU time (days) – n (%)			<0.001		
<5 days	12 (20.7)	25 (51.0)*			
5-15 days	31 (53.4)	22 (44.9)			
>15 days	15 (25.9)*	2 (4.1)			
Surgical procedure in the last 30 days – n (%)	62 (44.6)	91 (32.7)	0.024		
Use of antimicrobial in the last 30 days – n (%)	111 (79.9)	153 (55.0)	<0.001	2.48 (1.41-4.35)	0.002
Wounds – n (%)			0.015		
No wounds	76 (54.7)	191 (68.7)*		1.00	
Operative	46 (33.1)	71 (25.5)		0.83 (0.38-1.79)	0.632
Tumor	13 (9.4)*	10 (3.6)		4.11 (1.50-11.2)	0.006
Wound Pressure	4 (2.9)	6 (2.2)		1.39 (0.34-5.69)	0.645
Radiotherapy – n (%)	13 (9.4)	33 (11.9)	0.543		
Chemotherapy – n (%)	41 (29.5)	86 (30.9)	0.851		

161

162 *Variable with significance in the category

163

164 Table 3 presents antibiotic use in cases and controls in the previous 30 days. The use of the
 165 following antimicrobial agents was significantly associated with CRE: piperacillin/tazobactam
 166 (p=0.003), carbapenems (p=0.039), linezolid (p=0.019), and aminoglycosides (p<0.001).

167 Table 3 - Case-control comparison of antibiotic use by class from patients at Santa Rita
 168 Hospital, January-December 2017

Variables	Cases (n=139)	Controls (n=278)	p
Piperacillin-tazobactam	70 (50.4)	96 (34.5)	0.003
Fluoroquinolones	14 (10.1)	22 (7.9)	0.579
Carbapenem	32 (23.0)	40 (14.4)	0.039
Vancomycin	13 (9.4)	23 (8.3)	0.853
Cephalosporin	23 (16.5)	40 (14.4)	0.663
Polymyxin B	10 (7.2)	9 (3.2)	0.115
Ampicillin + Sulbactam	11 (7.9)	30 (10.8)	0.450
Linezolid	6 (4.3)	2 (0.7)	0.019
Daptomycin	2 (1.4)	1 (0.4)	0.259
Aminoglycosides	20 (14.4)	4 (1.4)	<0.001
Clindamycin	7 (5.0)	5 (1.8)	0.115

169

170 Infections occurred in 80 (57.5%) of the cases, with infections of the bloodstream in 23
 171 (28.7%), of the urinary tract in 23 (28.7%); soft tissues and operative wounds 17 (21.2%), of the
 172 respiratory tract in 10 (12.5%), and infections in two sites simultaneously in 7 (8.75%) cases.
 173 Microbiological samples with KPC were described only in colonized patients, in 25 of them
 174 (18%). All differences between groups were statistically significant (p < 0.05).

175 In a subsequent multivariate analysis (Table 4), male sex (OR = 2.18, 95% CI: 1.35-3.534.38, p =
 176 0.001), surgical hospitalization (OR = 2,23, 95% CI: 1.08-4.59, p = 0,030), hospital stay longer
 177 than 30 days (OR = 3,25, 95% CI: 2,01-5.25, p = <0.001), ICU in the last 3 months (OR=2,33,95%
 178 CI: 1,31-4,14); p=0.004, antibiotic use in the last 30 days (OR = 2,48, 95% CI: 1,41-4,35; p =
 179 0.002), and presence of tumor wound (OR = 4,11, 95% CI:1.50-11.2, p=0.006), remained as
 180 factors significantly associated with CRE colonization. The following antibiotics were found to
 181 be statistically significant after adjustment for each type of antibiotic: aminoglycosides (OR =
 182 7.95, 95% CI: 2.44-25.9, p = 0.001), and linezolid (OR = 3 .95, 95% CI: 1.12-13.9, p = 0.032).

183 DISCUSSION

184

185 *Enterobacteria* resistant carbapenemase are increasingly prevalent in health institutions and
 186 their worldwide dissemination contributes to morbidity and mortality, leading to the need for
 187 active surveillance to identify and investigate associated factors ⁽¹²⁾. Our study demonstrates

188 the marked capacity of dissemination of carbapenemases among different bacterial species,
189 which is consistent with previous studies⁽¹³⁾. Although most cases occurred due to colonization
190 by KPC-producing *K. pneumoniae*, a wide variety of enterobacteria was described. It is
191 interesting to note that *bla*KPC production was mostly related to *K. pneumoniae* (in only three
192 cases the enzyme was not detected in carbapenem-resistant isolates of this species), whereas
193 the occurrence of NDM-producing isolates was more related to *Enterobacter* spp. This fact
194 corroborates reports of worrisome dissemination at both national and international levels^{(3, 5,}
195 ¹⁴⁾.

196
197 The univariate analysis indicated different factors potentially associated with colonization by
198 CRE and allowed us to deeply investigate the influence of such factors. Surgery has been
199 reported as a risk factor for colonization by CRE,^(24, 25). Thus, our study strengthens this
200 association with surgical procedures, and patients undergoing surgery are usually hospitalized
201 in the long term, which could increase the risk of exposure. In the multivariate analysis, we
202 identified length of hospital stay as a factor associated with colonization due to CRE, as
203 described in other studies^(15, 24). Since our hospital is a tertiary reference center for oncological
204 care in the region, most patient on oncological disease treatment undergo prolonged medical
205 treatment and are exposed to multiple and prolonged hospitalizations, and to extensive use of
206 broad-spectrum antimicrobials^(7, 16). We believe this may explain the high proportion of CRE
207 among these patients. Hospitalization in ICU is also typically associated with resistance
208 development, what was confirmed in our study.

209
210 Previous antibiotic use was significantly associated with CRE colonization; previous studies
211 have shown that recent antimicrobial use may be a risk factor for colonization due to CRE^{(15, 17-}
212 ¹⁹⁾. The antimicrobials that stood out were piperacillin/tazobactam, carbapenems, linezolid and
213 aminoglycosides. Treatment with carbapenems prior to colonization correlates with previous
214 reports⁽²⁰⁾. Therefore, in some studies, the use of carbapenems has been reported as an
215 independent risk factor for infection by CRE^(18, 21). These discrepancies among the studies merit
216 careful analysis, but may be related to different definitions of antimicrobial exposure and the
217 possibility of uncontrolled confounders in retrospective studies⁽²²⁾. Piperacillin/tazobactam is
218 widely used in our institution, what represents a cause for concern, since it has been
219 associated with colonization by CRE. We have not identified the association of the use of
220 aminoglycosides with colonization by CRE in previous studies. Linezolid is selectively used in
221 our hospital and its role as suppressor of gram-positive microbiota seems to confer advantages
222 for survival of enterobacteria in the intestinal environment.

223 Wounds influence the outcome of clinical treatment. Oncological lesions merit a specific
224 approach to each patient ⁽²⁶⁾. In our study, oncological wounds were identified as a factor
225 associated with colonization, raising a specific discussion not yet explored in studies.

226

227 In a previous study, the use of chemotherapy and that of radiotherapy were identified as
228 significant risk factors for KPC infection. This observation was not found in our study. More in-
229 depth studies on the subject will be important to better understand the risk of patients
230 exposed to these treatments, both in hospital and outpatient settings ⁽²³⁾.

231

232 Our study has limitations because the data are collected in a single center and because it was a
233 retrospective analysis, so we may not be able to control all possible confounding factors. Many
234 studies on the subject have been identified in the literature, but few focused exclusively on
235 CRE colonization, instead of on infection. External validation of oncological patients
236 hospitalized in large tertiary hospitals with high levels of CRE may be useful to evaluate the
237 reproducibility of our results.

238

239 CONCLUSION

240

241 The present study addressed an unexplored issue in the literature: the influence of factors
242 associated with CRE colonization in cancer patients. We identified factor associated with
243 transmission (surgical hospitalization, hospital stay (including ICU) and presence of a tumor
244 wound. We emphasize the association with previous antimicrobial use, which may serve as a
245 basis for the adoption of strategies for better use of antimicrobials. The results obtained allow
246 the adoption of measures to minimize the possibility of colonization by CRE.

REFERÊNCIAS

1. **Savard P, Perl TM.** Combating the spread of carbapenemases in Enterobacteriaceae: a battle that infection prevention should not lose. *Clinical Microbiology and Infection.* 2014;20(9):854-61.
2. **Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J et al.** The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America, The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections, *CID* 2008;46,155–164.
3. **Lee C-R, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH.** Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Frontiers in Microbiology.* 2016;7:895.
4. **Guidry CA, Davies SW, Metzger R, Swenson BR, Sawyer RG.** Whence resistance? *Surgical Infections.* 2015;16(6):716-20.
5. **Nordmann P, Poirel L.** The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clinical Microbiology and Infection.* 2014;20(9):821-30.
6. **Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P.** Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2004;48(1):15-22.
7. **Ting S-W, Lee C-H, Liu J-W.** Risk factors and outcomes for the acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacillus bacteremia: A retrospective propensity-matched case control study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2018;51(5):621-8.
8. **ANVISA.** Nota Técnica Nº 01/ 2013. Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes. Brasília, 2013.
9. **Patrice N, Laurent P, Laurent D.** Rapid Detection of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Disease journal.* 2012;18(9):1503.
10. **Monteiro J, Widen RH, Pignatari ACC, Kubasek C, Silbert S.** Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2012;67(4):906-9.
11. **ANVISA.** Critérios Diagnósticos de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, 2017.
12. **De Rosa FG, Corcione S, Pagani N, Di Perri G.** From ESKAPE to ESCAPE, From KPC to CCC. *Clinical Infectious Diseases.* 2015;60(8):1289-90.
13. **Wilson H, Török ME.** Extended- spectrum β - lactamase- producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Microbial Genomics.* 2018;4(7).
14. **Zhang R, Liu L, Zhou H, Chan EW, Li J, Fang Y, et al.** Nationwide Surveillance of Clinical Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Strains in China. *EBioMedicine.* 2017;19:98-106.
15. **Madueño A, González García J, Ramos MJ, Pedroso Y, Díaz Z, Oteo J, et al.** Risk factors associated with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* fecal carriage: A

case-control study in a Spanish tertiary care hospital. American Journal of Infection Control. 2017;45(1):77-9.

16. **Thomas Howe M, Sean Berger S, Angela G-S, Susan W, Anne-Catrin U.** Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90- day mortality in critically ill patients, an observational study. PLoS ONE. 2017;12(10):e0186195.

17. **Kanerva M, Skogberg K, Ryyänen K, Pahkamäki A, Jalava J, Ollgren J, et al.** Coincidental detection of the first outbreak of carbapenemase- producing klebsiella pneumonia colonisation in a primary care hospital, Finland, 2013. Eurosurveillance. 2015;20(26):1-7.

18. **Schwartz-Neiderman A, Braun T, Fallach N, Schwartz D, Carmeli Y, Schechner V.** Risk Factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) Acquisition Among Contacts of Newly Diagnosed CP-CRE Patients. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2016;37(10):1219-25.

19. **McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, Qi C, Bolon M, Scheetz MH.** Correlations of Antibiotic Use and Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2013;57(10):5131.

20. **Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Niembro-Ortega MD, Leal-Vega F, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, et al.** Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem- Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital.(Report). 2015;10(10).

21. **Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Martín-Funke C, et al.** Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: A retrospective study. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2017;35(6):333-7.

22. **Schechner V, Temkin E, Harbarth S, Carmeli Y, Schwaber MJ.** Epidemiological Interpretation of Studies Examining the Effect of Antibiotic Usage on Resistance. Clinical Microbiology Reviews. 2013;26(2):289.

23. **Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al.** Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. Clinical Microbiology and Infection. 2014;20(12):1357-62.

24. **da Silva KE, Maciel WG, Sacchi FP, Carvalhaes CG, Rodrigues Costa F, da Silva AC, et al.** Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: watch out for surgery. J Med Microbiol. 2016.; 65 (6): 547-53.

25. **Kofiteridis D.P. , Valachis A. , Dimoupoulou D. , Maraki S. , Mantadakis E. , Mantadakis E. , Samonis G.** Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization: A case-case-control study . J Infect Chemother. 2014.20 : 293- - 297.

26. **Zhou C, Chen X, Wu L, Qu J.** Distribution of drug-resistant bacteria and rational use of clinical antimicrobial agents. Exp Ther Med 2016; 11:2229-2232.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo mostram a importância do conhecimento dos fatores associados colonizados por ERC nos pacientes oncológicos. Esta distinção é importante ser considerada nas decisões sobre o plano de tratamento de saúde, prescrição de profilaxias e esquemas antimicrobianos empíricos, algumas vezes guiados pela experiência de uma população institucional, com validação interna, na tentativa de melhorar a qualidade do atendimento.

Este trabalho identificou fatores associados importantes a colonizações por ERC, muitas já descritas em outros estudos, principalmente de outras populações, reforçando assim a importância e relevância dos mesmos. Vale enfatizar que poucos estudos foram feitos dirigidos à população oncológica. Olhando por este ponto, sabemos com o que estamos e me questiono: Estamos indo para o caminho certo? De qual forma estamos agindo para que esta epidemia mundial declarada seja controlada?

As interações inerentes entre à disseminação de enterobactérias multirresistentes ao uso de antimicrobianos nessa população devem ser considerada. A população oncológica, em especial, se depara nos últimos tempos com novas drogas, tecnologias e tratamentos para a cura das doenças, porém ao mesmo tempo em que estamos declarando “guerra” contra o câncer, estamos expondo esses mesmos pacientes à bactérias, colonizações e infecções... e no fim, quem está ganhando forças? Novos anticorpos monoclonais e antimicrobianos esgotados?

Entre as limitações deste estudo, destaca-se a realização da investigação em um único centro, a ausência de alguns registros de informação clínica no prontuário eletrônico, e que poderiam ter contribuído mais significativamente para a coleta das informações. Outros estudos prospectivos com maior número de pacientes podem contribuir sobre a influência dos fatores associados a colonizações ao impacto da morbi-mortalidade.

O rastreio de colonização por bacilos de Gram negativo multirresistentes aos antimicrobianos na população oncológica, parece representar uma medida importante para controle de infecção na prestação de cuidados de saúde. Observa-se a necessidade de redução e prevenção da disseminação de microrganismos resistentes, além da implementação de práticas que possam subsidiar o planejamento das ações do cuidado, para identificação prévia de pacientes com fatores de risco associado à colonização e o direcionamento da sistematização de condutas que previnam infecções relacionadas à assistência a saúde, a fim de oferecer uma assistência segura no ambiente hospitalar.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo revelou fatores associados à colonização por ERC. Pela natureza de seu delineamento, cabe futuramente a realização de estudos prospectivos com maior poder para melhor definir a influência de fatores de risco para colonização por ERC em pacientes oncológicos. Sugere-se também uma investigação sobre medidas de educação e conscientização para a equipe de enfermagem, no desenvolvimento da autonomia e identificação de fatores de riscos de germes multirresistente, pois a realização de cuidados de enfermagem abrange um amplo campo de atuação tanto para a prevenção das infecções quanto para o tratamento das mesmas. Também, estudos dirigidos para avaliar o efeito do controle do uso de antimicrobianos sobre colonização e desenvolvimento de infecções são necessários.

9. ANEXOS

9.1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES DE RISCO PARA COLONIZAÇÃO POR ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE CARBAPENEMASES EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Pesquisador: Cicero Armidio Gomes Dias

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 70083017.1.0000.5335

Instituição Proponente: ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.157.743

Apresentação do Projeto:

Introdução: As infecções são um problema globalmente reconhecido no que se refere a sua prevalência e relevância, estando associadas ao aumento do tempo de hospitalização, dos custos para os serviços de saúde e dos índices de morbidade e mortalidade. A resistência bacteriana frente aos antimicrobianos, em especial o desenvolvimento de carbapenemases, constitui-se em um grave problema de saúde pública. Estas enzimas são capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenêmicos, acarretando em alta morbimortalidade para os pacientes infectados, pela restrição de opções terapêuticas e necessidade de associações que potencializam efeitos adversos. Pacientes oncológicos, que por vezes se tornam imunologicamente comprometidos são altamente susceptíveis às infecções hospitalares por enterobactérias que decorrem, geralmente, da colonização por cepas ambientais ou endógenas após a quebra da integridade cutânea e mucosa e exposição a tratamentos como quimioterapias e radioterapia. **Objetivo:** Descrever a associação entre fatores de risco pela colonização de Enterobactérias

Endereço: R. Prof Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

Continuação do Parecer: 2.157.743

produtoras de carbapenemases em pacientes oncológicos. Método: Estudo caso controle deverá ser desenvolvido no Hospital Santa Rita, (HSR)

unidade referência em oncologia pertencente à Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) no período de julho de 2016 a maio de 2017.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever a associação entre fatores de risco pela colonização e não colonização de Enterobactérias produtoras de carbapenemases em pacientes oncológicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estão assim descritos no projeto de pesquisa:

Riscos:

Esta pesquisa possui análise de prontuários será riscos mínimos, referente a confidencialidade do sujeito.

Benefícios:

- Contribuir para o conhecimento dos fatores de risco para a colonização por Enterobactérias produtoras de carbapenemases em um hospital de Porto Alegre – RS
- Divulgação do conhecimento científico em eventos.
- Publicação de artigos científicos em periódicos especializados na temática.
- Formação profissional especializada da equipe técnica envolvida no desenvolvimento deste estudo, bem como dos profissionais de saúde que poderão contribuir com o seu desenvolvimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A população de estudo será constituída por pacientes com diagnóstico de câncer em internação clínica/cirúrgica. Devido a essa grande disseminação de Enterobactérias multirresistentes nos últimos anos, faz-se necessário reconhecer a incidência deste patógeno e sua relevância clínica, através da avaliação dos fatores de riscos associados à colonização de pacientes colonizados. Apesar de haver estudos internacionais relacionados ao tema, é considerável a necessidade de aprofundar o conhecimento, principalmente nessa população, como forma de alcançar os

Endereço: R. Prof Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

Continuação do Parecer: 2.157.743

profissionais de saúde e a população em geral a respeito da relevância do tema. O desenvolvimento desta pesquisa poderá colaborar para a identificação de fatores de risco em pacientes oncológicos para a colonizados por EPC em um hospital de referência e o aperfeiçoamento do conhecimento técnico e científico na atenção oncológica. Considerando o impacto financeiro de tratamento de infecções em pacientes oncológicos para o sistema de saúde, justifica-se o investimento em pesquisas relacionadas ao controle dessa problemática a fim de oferecer a essa população uma assistência baseada em um referencial científico que utilize parâmetros que traduzam as reais necessidades assistenciais. A contextualização apresentada a cerca do tema em estudo conduziu à seguinte questão de pesquisa: Existe relação entre os fatores de riscos expostos aos pacientes oncológicos com a colonização por enterobactérias produtoras de carbapenemases?

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Este projeto de pesquisa está de acordo com as normas e resoluções do CNS para pesquisa com seres humanos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há recomendações. Este projeto de pesquisa está de acordo com as normas e resoluções do CNS para pesquisa com seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA, Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.157.743

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_927487.pdf	21/06/2017 20:47:52		Aceito
Orçamento	orcamentoassinado.pdf	21/06/2017 20:47:27	Cicero Armidio Gomes Dias	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	brochura.pdf	06/06/2017 22:47:16	Cicero Armidio Gomes Dias	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	06/06/2017 22:48:17	Cicero Armidio Gomes Dias	Aceito
Outros	incricaoomitedeeticaiscspa.pdf	06/06/2017 22:46:14	Cicero Armidio Gomes Dias	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termodeanuencia.pdf	31/05/2017 19:57:40	Cicero Armidio Gomes Dias	Aceito
Outros	DECLARACAODEISENCAODEONUSINSTITUICAO.pdf	31/05/2017 19:53:15	Cicero Armidio Gomes Dias	Aceito
Outros	ENTREGARELATORIOSEMESTRALUFCSPA.pdf	31/05/2017 19:51:24	Cicero Armidio Gomes Dias	Aceito
Outros	UTILIZACAODEDADOSDEMATERIAL.pdf	31/05/2017 19:48:48	Cicero Armidio Gomes Dias	Aceito
Outros	CONFIDENCIALBILIDADEDOSUJEITO.pdf	31/05/2017 19:46:59	Cicero Armidio Gomes Dias	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAOCHEFIA.pdf	31/05/2017 19:45:38	Cicero Armidio Gomes Dias	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	MATERIALBIOLOGICO.pdf	31/05/2017 19:44:30	Cicero Armidio Gomes Dias	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	31/05/2017 19:35:34	Cicero Armidio Gomes Dias	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
 Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.lche.br

9.2 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
COMISSÃO DE PESQUISA

Atestado

Atestamos que o projeto de pesquisa intitulado "*Fatores de risco para colonização por enterobactérias em carbapenemases em pacientes oncológicos*" está registrado na Comissão de Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre com o número 061/2019, sob responsabilidade de Cícero Armídio Gomes Dias.

Salientamos que este registro **não autoriza o pesquisador a coletar ou analisar dados oriundos de sujeitos de pesquisa.**

Salientamos ainda que este registro **não garante a concessão de recursos financeiros por parte da UFCSPA a este projeto de pesquisa.**

Porto Alegre, 09 de maio de 2019.

Dinara Jaqueline Moura
Coordenadora
Comissão de Pesquisa
UFCSPA

Página 1 de 1

Rua Sarmento Leite, 245 • Porto Alegre, RS • CEP 90050-170 • Fone: 0 xx 51 3303 9000 • Fax: 0 xx 51 3303.8810 • www.ufcspa.edu.br

9.3 APÊNDICE - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS PARA A PESQUISA

Nº paciente:	Data:	RH:
Idade:		
Sexo: (1) Feminino (2) Masculino		
Caso (1) Controle (2)		
Data swab positivo:		
Data de admissão hospitalar:		
Quantidade de coletas de swab:		
Microorganismo: (1) <i>Klebsiella</i> (2) <i>Enterobacter</i> (3) Outras		
Gene: (1) KPC (2) NDM (3) KPC+NDM		
Procedência: (1) emergência (2) Residência (3) hospital externo		
Diagnóstico oncológico: (1) tumor sólido (2) onco-hematológico		
Número de transferência intra-hospitalares:		
Tratamentos associados: (1) quimioterapia (2) radioterapia		
Hospitalizações nos últimos 3 meses: (1) sim (2) não		
Internação UTI últimos 30 dias: (1) sim (2) não		
Cirurgia nos últimos 30 dias: (1) sim (2) não		
Antibióticos utilizados últimos 30 dias: Piperacilina + tazobactam: (1) sim (2) não Quinolonas: (1) sim (2) não Carbapenêmicos: (1) sim (2) não Glicopeptídicos: (1) sim (2) não Cefalosporinas: (1) sim (2) não Polimixina B: (1) sim (2) não Ampicilina + Sulbactam: (1) sim (2) não Linezolidas: (1) sim (2) não Lipopeptídicos: (1) sim (2) não Aminoglicosídeos: (1) sim (2) não Lincosamidas: (1) sim (2) não		

9.4 RESUMO APRESENTADO EM CONGRESSO

29TH ECCMID 2019 (European Congress of Clinical Microbiology & Infections Diseases) 13 a 16 de junho de 2019, Amsterdam, Holanda.

Category: Nosocomial infection surveillance & epidemiology

Background: Colonization and infections caused by carbapenemase producing enterobacteria (CPE) are a global problem, being associated with an increase in hospitalization time, costs for health services, and morbidity and mortality rates. Oncologic patients represent a group of special interest and there are few studies involving CPE colonization among these patients. Therefore, we aimed to investigate factors associated with colonization in oncologic patients.

Materials/methods: Case-control study developed in a tertiary reference hospital in cancer treatment in Porto Alegre, Brazil, from January to December 2017. The population consisted of patients diagnosed with cancer in clinical or surgical hospitalization.

Results: 139 cases were included, the most commonly identified CPE were *Klebsiella pneumoniae*=93 (66.9%), followed by *Enterobacter* spp=25(18.0%). Resistance was attributed to carbapenemase production in all 139 isolates, 103 (74.1%) with *bla*KPC gene, 20 (14.4%) with *bla*NDM-1, and 16 (11.5%) with both genes. The univariate analysis showed that variables associated with colonization by CPE were age, male sex, tumors with bone type of surgical hospitalization, number of intra-hospital transfers since hospitalization, hospitalization time >30 days, ICU hospitalization in the last 30 days, ICU time more than 15 days, surgical procedure in the last 30 days, use of antimicrobial in the last 30 days, presence of tumor wound, and KPC infection. After multivariate analysis, male sex (OR = 2.63, 95%CI: 1.58-4.38, p = <0.001), external hospital as origin (OR = 23.7, 95%CI: 7.53-74.7, p = <0.001), hospital stay longer than 30 days (OR = 2.71, 95%CI: 1.63-4.49, p = <0.001), antibiotic use in the last 30 days (OR = 3.18, 95%CI: 1,76-5.75; p = <0.001), and presence of tumor wound (OR = 3.75, 95%CI:1.35-10.4, p=0.011), remained associated with EPC colonization. Use of aminoglycosides (OR = 7.95, 95%CI: 2.44-25.9, p = 0.001), and linezolid (OR = 3.95, 95%CI: 1.12-13.9, p = 0.032) were associated with CPE colonization.

Conclusions: We identified variables associated with CPE colonization in oncologic patients. Our results may indicate actions to prevent CPE colonization and consequent development of infections.