

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 22/02/2021.



FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU  
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA (UNESP)

**Priscila Zacarias de Azevedo Carazatto**

**Dinâmica de emergência e disseminação de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE) e *Acinetobacter baumannii* multidroga-resistente no Brasil e no Estado de São Paulo: revisão sistemática e estudo de bases secundárias governamentais.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), para obtenção do título de Doutora.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Botucatu

2019

**Priscila Zacarias de Azevedo Carazatto**

**Dinâmica de emergência e disseminação de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE) e *Acinetobacter baumannii* multidroga-resistente no Brasil e no Estado de São Paulo: revisão sistemática e estudo de bases secundárias governamentais.**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), para obtenção do título de Doutora.**

**Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza**

**Botucatu**

**2019**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Carazatto, Priscila Zacarias de Azevedo.

Dinâmica de emergência e disseminação de enterobactérias (CRE) e *Acinetobacter baumannii* multidroga-resistente no Brasil e no Estado de São Paulo : revisão sistemática e estudo de bases secundárias governamentais / Priscila Zacarias de Azevedo Carazatto. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Capes: 21200009

1. Infecções por *Acinetobacter*. 2. Enterobactérias. 3. Pesquisa. 4. Revisão. 5. Resistência microbiana a medicamentos.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*; Enterobactérias; Epidemiologia espacial; Resistência aos carbapenêmicos; Revisão sistemática.

*Episgrafe*

"SEM SONHOS, A VIDA NÃO TEM BRILHO. SEM METAS, OS SONHOS NÃO TÊM ALICERCES. SEM PRIORIDADES, OS SONHOS NÃO SE TORNAM REAIS."

**(AUGUSTO CURY)**

# *Dedicatória*

Aos meus pais, **Leirton e Neide**, pelo amor incondicional, por sempre estarem ao meu lado e acreditarem em mim.

*“Ainda que eu falasse a língua dos homens e dos anjos, sem amor eu nada seria. Agora pois, permanecem a fé, a esperança e o amor, estes três, mas o maior destes é o amor”. AMO VOCÊS!! (1 Coríntios, 13)*

Ao meu amado esposo **Henrique**, por estar em todos os momentos ao meu lado e me fazer acreditar que tudo dará certo. Obrigada pela paz que você me traz, pela paciência, pelo apoio e principalmente por seu companheirismo. Te amo!!

A minha irmã **Patrícia** e meu cunhado **Francisco**, por todo carinho recebido. Amo vocês!

Ao meu orientador Prof. Dr. **Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza**, obrigada pelo grande aprendizado, pela dedicação, por conselhos e amizade.

*“Ser mestre não é apenas ensinar. Ensinar não é apenas transmitir o conhecimento.*

*Ser mestre é ser instrutor e amigo, guia e companheiro. Ser mestre é ser exemplo.*

*Exemplo de dedicação, de doação, de dignidade pessoal e, sobretudo, de amor.”*



# Agradecimientos

*Agradeço a DEUS e a Nossa Senhora, por sempre estarem ao meu lado.*

*A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de estudo.*

Pela linda amizade que nasceu no início desse projeto, a minha querida *Mariana Fávero Bonesso*, obrigada pelo aprendizado, pelos puxões de orelha, pela sua disponibilidade em me ajudar e atenção. Você tem um lugarzinho em meu coração!!

A equipe do Laboratório de Microbiologia do IBB, *Nathália, Tháís, Ana Cláudia, Lucas e Elka* obrigada pelo companheirismo e por terem me ajudado nessa caminhada, vocês ficarão para sempre em meu coração.

A Prof<sup>a</sup>. *Dra. Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha*, do Departamento de Microbiologia do Instituto de Biociências de Botucatu (IBB), obrigada por ter me recebido em seu laboratório para aprimorar meus conhecimentos.

Ao *Felipe Francischeti Calil*, obrigada por ter me ajudado a organizar os dados do projeto e colocar em planilhas aliás, quantas planilhas em Felipe? Mas, valeu a pena!!

A Prof<sup>a</sup> *Líciara Vaz de Arruda Silveira* e Dr. *Thiago Santos Mota* obrigada pela disponibilidade e atenção em nos ajudar nas análises estatísticas para realização desse projeto.

Ao Prof. Dr. *Cassiano Victória*, obrigada pela disponibilidade e atenção em nos ajudar com a análise espacial e geoprocessamento desse projeto.

A Prof<sup>a</sup>. *Alexandrina Sartori*, sempre disponível e atenciosa com seus alunos. Obrigada pela dedicação e carinho que teve comigo.

A minha querida *Marlúci Betini*, bibliotecária da FMB, obrigada por ter me ajudado a “descobrir” o Mendeley, não foi fácil, foram dias, horas, meses, mas no final “bases de dados, ok”! Até apelido eu ganhei: “olha quem está chegando, a Priscila Mendeley”, adorei. Obrigada pela sua disponibilidade e atenção.

A *Dra. Denise Brandão de Assis*, do Controle de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo (CVE/SP), obrigada pelo fornecimento dos dados de pesquisa para a realização desse projeto.

A *Bruna Quirino Jorgetto* e aos funcionários da Pós-Graduação e do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem, obrigada pelo auxílio e atenção.

À coordenadoria e ao programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, pela confiança em meu trabalho.

## SUMÁRIO

RESUMO .....	13
Palavras-chave .....	14
ABSTRACT .....	15
Key-words .....	16
INTRODUÇÃO .....	18
Panorama das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde .....	18
Resistência Microbiana.....	24
Enterobactérias Resistentes aos Carbapenêmicos (CRE) .....	31
Acinetobacter baumannii Resistente aos Carbapenêmicos (CRAB).....	38
Disseminação de microrganismos MDR em redes assistenciais.....	41
Bases secundárias para estudos de epidemiologia da resistência bacteriana.....	46
Justificativa destes estudos .....	48
OBJETIVOS.....	50
Objetivos Gerais .....	50
Objetivos específicos .....	50
METODOLOGIA.....	52
Estudo 1: Tendências espaço-temporais e fatores associados à incidência de CRAB e CRE em UTIs no Estado de São Paulo .....	52
Delineamento e Unidades de pesquisa .....	52
Procedimentos operacionais do Estudo.....	52
Georreferenciamento .....	53
Modelo de análise de preditores.....	55
Estudo 2: Revisão sistemática da disseminação de CRAB e CRE no território brasileiro. ....	56
Programa e Gerenciamento das bases de dados. ....	56
Revisão sistemática de relatos de CRE e CRAB no Brasil .....	58
Procedimentos operacionais e análise .....	62
RESULTADOS .....	65

Estudo 1 .....	65
Georreferenciamento de hospitais .....	65
Estatística descritiva dos desfechos de interesse .....	69
Análise de preditores .....	74
Estudo 2.....	78
DISCUSSÃO .....	85
CONCLUSÃO .....	97
REFERÊNCIAS .....	100
Apêndice 1 .....	121
Apêndice 2.....	128
Apêndice 3.....	136
Apêndice 4.....	141
Apêndice 5.....	144

## RESUMO

A resistência microbiana causa grande número de mortes todos os anos. Sua emergência e disseminação são fenômenos complexos, que devem ser compreendidos no contexto de redes de assistência. Entre os microrganismos multidroga-resistentes (MDR), causam especial preocupação os bacilos Gram-negativos, especialmente *Acinetobacter baumannii* e Enterobactérias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp e *Enterobacter* spp) resistentes aos carbapenêmicos (CRAB e CRE, respectivamente). Nós realizamos dois estudos com o objetivo de descrever o comportamento espaço-temporal de CRAB e CRE. O primeiro deles teve delineamento ecológico e se baseou em notificações de agentes de infecção da corrente sanguínea em Unidades de Terapia Intensiva do Estado de São Paulo. O segundo foi uma revisão sistemática de literatura científica e “literatura cinzenta” para identificar relatos de ocorrência de infecções por CRAB e CRE no Brasil. Nossos resultados no Estado de São Paulo demonstraram tendências temporais opostas para CRAB (redução) e CRE (crescimento). Em ambos os casos a incidência é maior nas Regiões Metropolitanas de São Paulo e Campinas, a partir de onde os microrganismos parecem espalhar-se para outras áreas. Infecções foram mais frequentes em hospitais públicos e naqueles com menor proporção de leitos de UTI. Fatores socio-econômicos e demográficos apresentaram associações variáveis, porém plausíveis, com a incidência dos microrganismos de interesse. Os resultados da revisão sistemática apontam para uma concentração inicial dos relatos de CRAB e CRE no Sudeste Brasileiro, seguida de uma dispersão pelo país. De forma interessante, a imprensa leiga abordou CRE de forma desproporcional a sua incidência. Em conclusão, constatamos que microrganismos multidroga-resistentes emergem em áreas mais populosas, sofrendo disseminação centrífuga a partir desses pontos. A vulnerabilidade de hospitais está associada a fatores como a gravidade

dos pacientes atendidos, a complexidade da assistência e à inserção em redes de referência e contra-referência.

#### PALAVRAS-CHAVE

*Acinetobacter baumannii*, Enterobactérias, Resistência aos Carbapenêmicos, Epidemiologia Espacial, Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

Antimicrobial resistance causes great numbers of deaths every year. Its emergence and dissemination are complex phenomena, which must be understood in the context of healthcare networks. Among multidrug-resistant microorganisms (MDR), carbapenem-resistant Gram-negative bacilli, especially *Acinetobacter baumannii* (CRAB) and Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp and *Enterobacter* spp; CRE) are of special concern. We performed two studies with the objective of describing the space-time behavior of CRAB and CRE. The first study had an ecological design and was based on reports of microorganisms causing bloodstream infections in Intensive Care Units in the São Paulo State, Brazil. The second was a systematic review of scientific literature and "gray literature" to identify reports of CRAB and CRE infections in Brazil. Our results in the State of São Paulo showed opposite temporal trends for CRAB (reduction) and CRE (growth). In both cases the incidence is higher in the Metropolitan Regions of São Paulo and Campinas, from where the microorganisms seem to spread to other areas. Infections were more frequent in public hospitals and in those with a lower proportion of ICU beds. Socio-economic and demographic factors presented variable but plausible associations with the incidence of microorganisms of interest. Results of the systematic review point to an initial concentration of CRAB and CRE reports in the Brazilian Southeast, followed by a dispersion in the country. The press media reports focused disproportionately on CRE. In conclusion, we found that multidrug-resistant organisms emerge in populated areas and disseminate centrifugally. The vulnerability of hospitals to those agents is associated with the severity of patients cared for, the complexity of care and the intensity of insertion in reference/counter-reference networks.



## KEY-WORDS

*Acinetobacter baumannii*, Enterobacteriaceae, Resistance to Carbapenems, Spatial Epidemiology, Systematic Review.

## References

1. Chatterjee, A., et al. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* **18** (12), e368-378 (2018).
2. Aslam, B. et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect. Drug Resist.* **11**, 1645-165 (2018).
3. Theuretzbacher, U. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. *Curr. Opin. Microbiol.* **39**, 106-112 (2017).
4. Prestinaci, F., Pezzotti, P. & Pantosti, A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog. Glob. Health.* **109**(7), 309-318 (2015).
5. Mutters, N.T., Günther, F., Sander, A., Mischnik, A. & Frank, U. Influx of multidrug-resistant organisms by country-to-country transfer of patients. *BMC Infect. Dis.* **15**, 466 (2015).
6. Schwartz, K.L. & Morris, S.K. Travel and the Spread of Drug-Resistant Bacteria. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **20**(9), 29 (2018).
7. Won, S.Y. et al. Emergence and rapid regional spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin. Infect. Dis.* **53**(6), 532-540 (2011).
8. Zhou, K. et al. Use of whole-genome sequencing to trace, control and characterize the regional expansion of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing ST15 *Klebsiella pneumoniae*. *Sci. Rep.*, **6**, 20840 (2016).
9. Grundmann, H., et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect. Dis.* **17**(2), 153-163 (2017).

10. Ciccolini, M., Donker, T., Grundmann, H., Bonten, M.J. & Woolhouse, M.E. Efficient surveillance for healthcare-associated infections spreading between hospitals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **111**(6), 2271-2276 (2014).
11. Labarca, J.A., Salles, M.J. & Seas, C., Guzmán-Blanco, M. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit. Rev. Microbiol.* **42**(2), 276-292 (2016).
12. Logan, L.K. & Weinstein, R.A. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J. Infect. Dis.* **215** (suppl\_1), s28-36 (2017).
13. Rossi, F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis.* **52**(9), 1138-1143 (2011).
14. Martins, N, Dalla-Costa, L., Uehara, A.A., Riley, L.W. & Moreira, B.M. Emergence of *Acinetobacter baumannii* international clone II in Brazil: reflection of a global expansion. *Infect. Genet. Evol.* **20**, 378-80 (2013).
15. Camargo, C.H. et al. Population Structure Analysis of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from Brazil Reveals Predominance of Clonal Complexes 1, 15, and 79. *Antimicrob. Agents Chemother.* **60**(4), 2545-2547 (2016).
16. Monteiro, J., Santos, A.F., Asensi, M.D., Peirano, G. & Gales, A.C. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**(1), 333-334 (2009)
17. Pavez, M., Mamizuka, E.M. & Lincopan, N. Early dissemination of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**(6), 2702 (2009).

18. Pfeiffer D. et al. *Spatial analysis in epidemiology* (Oxford University Press, 2008).
19. Holmes, A.H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* **387**(10014), 176-187 (2016).
20. Chatterjee, A. et al. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* **18**(12), e-368-378 (2018|).
21. Safdar, N. & Maki, D.G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann. Intern. Med.* **136**(11), 833-844 (2002).
22. Donker, T., Wallinga, J., Slack, R., & Grundmann, H. Hospital networks and the dispersal of hospital-acquired pathogens by patient transfer. *PLoS One.* **7**(4), e35002 (2012).
23. da Silva, K.E. et al. A high mortality rate associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ST79 and ST25 carrying OXA-23 in a Brazilian intensive care unit. *PLoS One.* **13**(12), e0209367 (2018).
24. McConville, T.H., Sullivan, S.B., Gomez-Simmonds, A. & Whittier. S., Uhlemann A.C. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One.* **12**(10), e0186195 (2017).
25. Nelson, R.E. et al. Costs and Mortality Associated With Multidrug-Resistant Healthcare-Associated *Acinetobacter* Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Oct;37(10):1212-8.

26. Otter, J.A. et al. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. *Clin. Microbiol. Infect.* **23**(3), 188-196 (2017).
27. Premanandh, J., Samara, B.S. & Mazen, A.N. Race Against Antimicrobial Resistance Requires Coordinated Action - An Overview. *Front. Microbiol.* **6**, 1536 (2016).
28. Tacconelli, E. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* **18**(3), 318-327 (2018).
29. Martins, M., Blais, R., Leite, I.C. Hospital mortality and length of stay: comparison between public and private hospitals in Ribeirão Preto, São Paulo State, Brazil. *Cad. Saúde Pública* **20** (suppl\_2), s268-282 (2004).
30. Nogueira, L.S., de Sousa, R.M.C., Padilha, K.G., Koike, K.M. Clinical characteristics and severity of patients admitted to public and private ICUs. *Text Context Nursing* **21** (1), 59-67 (2012).
31. Juliani, C.M., Ciampone, M.H. Counter-reference and reference system organization in the health system context: perception of nurses. *Rev. Esc. Enferm. USP.* **33**(4), 323-33 (1999).
32. Paim, J., Travassos, C., Almeida, C., Bahia, L. & Macinko, J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet.* **377**(9779), 1778-1797 (2011).
33. Padoveze, M.C. et al. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. *Am. J. Infect. Control.* **44**(1), 74-79 (2016).

34. Allegranzi, B. et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. **377**(9761), 228-241(2011).
35. Jeon, C.Y. et al. Burden of present-on-admission infections and health care-associated infections, by race and ethnicity. *Am. J. Infect. Control*. **42**(12), 1296-302 (2014).
36. Packer, S.J., Cairns, S., Robertson, C., Reilly, J.S. & Willocks, L.J. Determining the effect of social deprivation on the prevalence of healthcare-associated infections in acute hospitals: a multivariate analysis of a linked data set. *J. Hosp. Infect.* **91**(4), 351-357 (2015).
37. Lim, C. et al. Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country. *Elife*. **5**, pii: e18082 (2016).
38. Grundmann, H. Towards a global antibiotic resistance surveillance system: a primer for a roadmap. *Ups. J. Med. Sci.* **119**(2). 87-97 (2014).
39. Vilches, T.N. et al. The role of intra and inter-hospital patient transfer in the dissemination of healthcare-associated multidrug-resistant pathogens. *Epidemics*. (Epub ahead of print), 10.1016/j.epidem.2018.11.001 (2018).
40. Kouyos, R.D., Wiesch, P.A. & Bonhoeffer, S. On being the right size: the impact of population size and stochastic effects on the evolution of drug resistance in hospitals and the community. *PLoS Pathog.* **7**(4), e1001334 (2011).
41. Donker, T., Wallinga, J. & Grundmann, H. Dispersal of antibiotic-resistant high-risk clones by hospital networks: changing the patient direction can make all the difference. *J. Hosp. Infect.* **86**(1), 34-41 (2014).