



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.

Epigrafe

"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, Thaís, Ana Cláudia, Lucas e Elka* obrigada pelo companheirismo e por terem me ajudado nessa caminhada, vocês ficarão para sempre em meu coração.

A Prof^a. *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 Francischetti 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^a *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^a. *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 disproportionally 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.

Introdução

INTRODUÇÃO

PANORAMA DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

A constatação de que procedimentos de assistência à saúde (e a internação hospitalar em particular) podem causar danos a pacientes precede o advento da “teoria dos germes” de Louis Pasteur. De fato, no auge da “teoria miasmática”, havia relatos de grande incidência de “febres malignas”, “pestilências” e “supurações” no interior dos hospitais.¹ O cirurgião britânico James Y. Simpson denominou esse fenômeno “hospitalismo”.²

O conceito miasmático foi aplicado com êxito por Florence Nightingale, que realizou medidas sanitárias e padronizou o cuidado de feridas de militares feridos durante a Guerra da Criméia, no séc. XIX.³ Esse é considerado um dos atos fundadores do controle de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS, anteriormente denominadas “Infecções Hospitalares”).⁴

Outro “ato fundador” foi o *quasi-experimento* de Ignaz Semmelweis, que demonstrou que a lavagem das mãos com solução de clorina pelos médicos antes de realizar partos reduzia substancialmente a mortalidade por febre puerperal (**Figura 1**).⁵ Mais de 150 anos depois, a higiene das mãos continua a ser um dos maiores desafios para controle de IRAS em todo o mundo.⁶

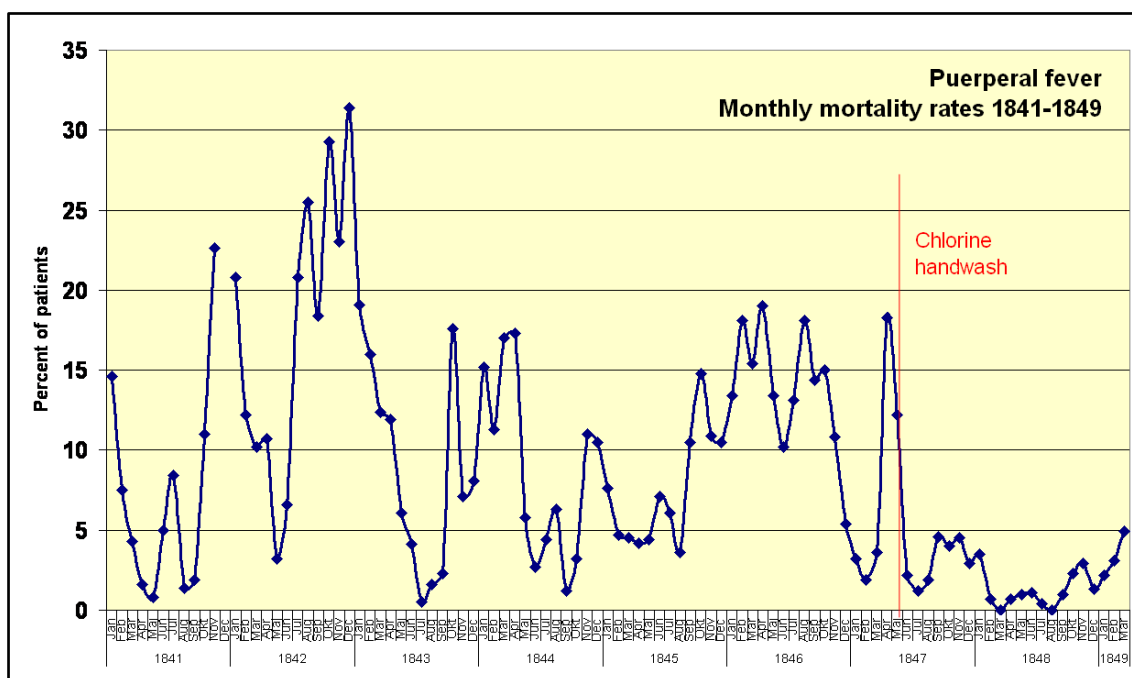


Figura 1. Mortalidade por febre puerperal no *Allgemeines Krankenhaus* (Hospital Geral de Viena, Áustria), antes e após instituição da higiene das mãos de médicos com solução de clorina (fonte: <https://hackaday.com/2018/08/28/publish-or-perish-the-sad-genius-of-ignaz-semmelweis/>).

Após a chamada “revolução pasteuriana”, com o advento da teoria infecciosa, o fenômeno das IRAS passou a ser melhor compreendido.⁷ Foram estabelecidos processos de antisepsia que tornaram os procedimentos cirúrgicos mais seguros, abrindo espaço para grandes modificações na prática médica e de enfermagem.⁸

Como desdobramento tardio da teoria dos germes ou infecciosa, o séc. XX testemunhou a descoberta dos antibióticos.⁹ Tamanho foi o sucesso e o impacto dessas drogas sobre morbidade e mortalidade, que os historiadores da medicina caracterizam a segunda metade daquele

século como “era dos antibióticos”.¹⁰ Outros desenvolvimentos do séc. XX, tais como o surgimento das Unidades de Terapia Intensiva¹¹, a criação de dispositivos invasivos, as cirurgias de grande porte, transplantes e quimioterapia, determinaram novos fatores de vulnerabilidade a infecções.¹² Multiplicaram-se os desafios. A **Tabela 1** lista as mais frequentes síndromes de IRAS e alguns de seus principais determinantes.

Tabela 1. Síndromes mais incidentes de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e seus principais fatores de risco.

Síndromes de IRAS	Determinantes
Pneumonias	Ventilação mecânica Grandes cirurgias
Infecções da Corrente Sanguínea	Cateteres Venosos Centrais
Infecções do Trato Urinário	Sondas Vesicais de Demora
Infecções do Sítio Cirúrgico	Procedimentos cirúrgicos
Diarréias por <i>Clostridium difficile</i>	Uso de antibióticos
Infecções de Pele/Partes Moles	Restrição ao leito

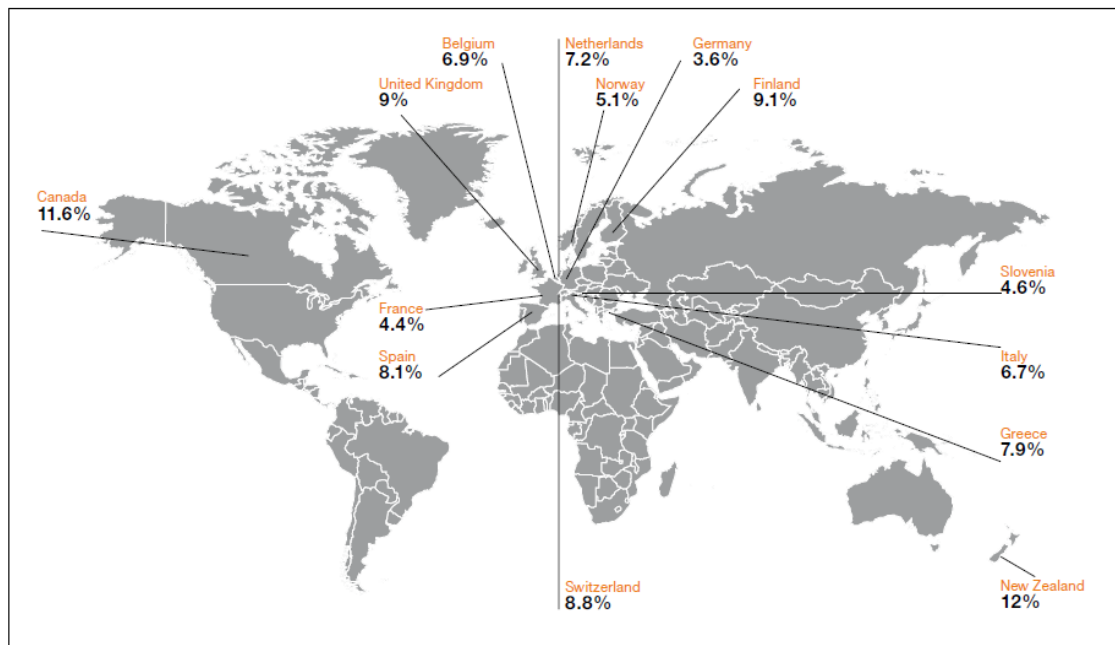
Nos primeiros anos do séc. XXI, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu – um tanto tardiamente – o controle de IRAS como uma prioridade global.¹³ De fato, estima-se que as IRAS causem cerca de 100.000 mortes por ano nos Estados Unidos¹⁴, e número semelhante nos

países da União Européia.¹⁵ Um estudo recente abordando apenas os seis tipos mais comuns de IRAS identificou para estes uma carga (*burden*) de doença de 2,5 milhões de anos potenciais de vida perdidos ou com deficiências (DALYs).¹⁶ Essa carga supera a de doenças como Aids, Tuberculose e Meningites.

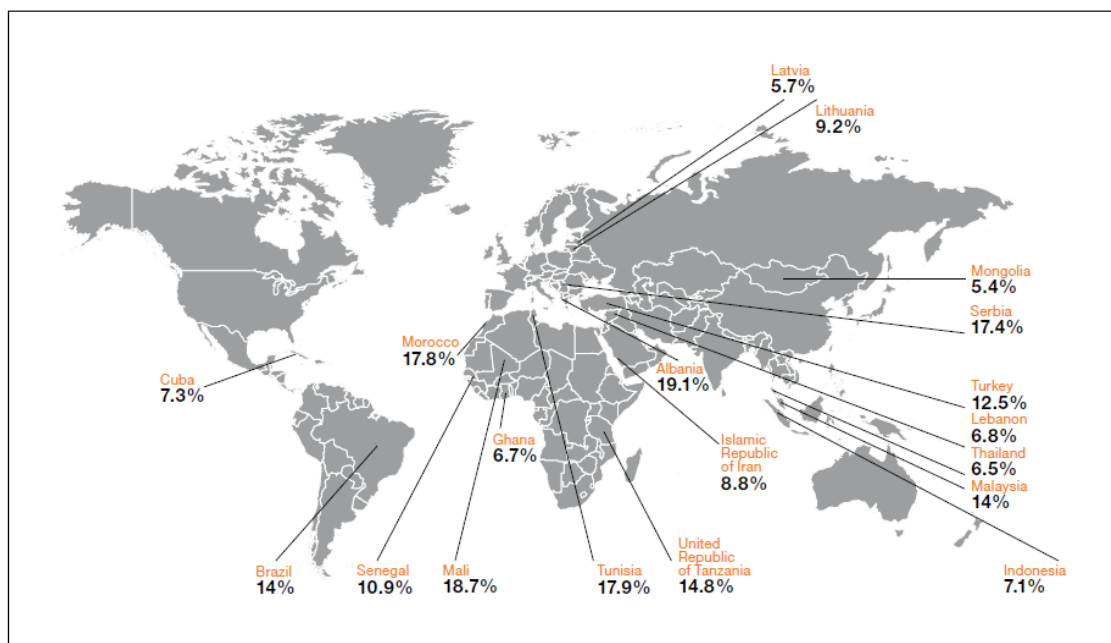
Uma das consequências do interesse da OMS pelas IRAS foi a realização de revisões sistemáticas para identificar a magnitude dessas infecções em todo o mundo. Estas identificaram que a carga de IRAS é substancialmente maior nos países em desenvolvimento.^{17,18} As **Figuras 2 e 3** apresentam resultados de inquéritos nacionais de prevalência realizados, respectivamente, nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. A diferença entre as duas figuras é notável.

Entre 2011 e 2013, Fortaleza *et al*¹⁹ realizaram inquérito de prevalência em vários Estados do Brasil, e identificaram taxa global de 10,8%, com pequena variação entre as Macrorregiões do país (**Figura 4**). Eram especialmente prevalentes as pneumonias e infecções do sítio cirúrgico (ISC). Em outra etapa desse mesmo inquérito, Padoveze *et al*²⁰ constatarem graves déficits na estrutura para prevenção e controle de IRAS, especialmente nos hospitais de pequeno porte. Mais recentemente, Armede *et al* abordaram a incidência de ISC nesses pequenos hospitais, e estimaram uma magnitude de 20.000 casos por mês no Brasil.²¹

Prevalence of health care-associated infection in high-income countries, 1995-2010*

**Figura 2.** Resultados de inquéritos de prevalência de IRAS em países de alta renda (Fonte: OMS, 2011).¹⁸

Prevalence of health care-associated infection in low- and middle-income countries, 1995-2010

**Figura 3.** Resultados de inquéritos de prevalência de IRAS em países de baixa e média renda (Fonte: OMS, 2011).¹⁸

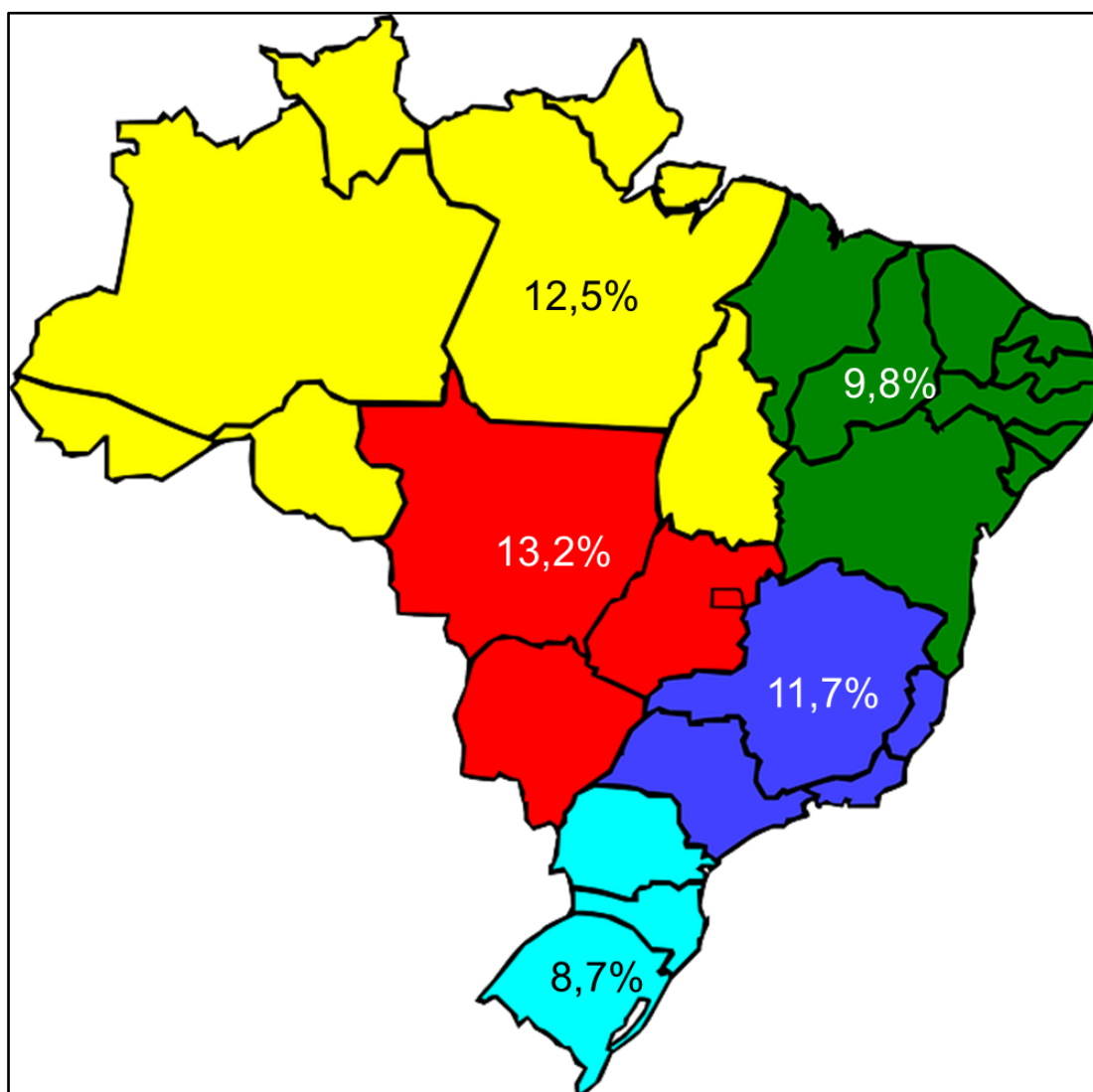


Figura 4. Prevalências globais de IRAS nas Macrorregiões Brasileiras (Fonte: Fortaleza *et al*, 2017).¹⁹

Esse é o panorama global e nacional das IRAS: doenças de elevada incidência, com impacto sobre mortalidade e sequelas ainda não completamente estimado, mas certamente alto.²² Assim como a OMS, o Ministério da Saúde começou tardiamente as ações

programáticas de prevenção e controle de IRAS – cerca de 20 anos após o Reino Unido.²³

Não fossem as IRAS por si só já graves problemas de saúde pública, elas ainda apresentam grande intercessão com o fenômeno da resistência a antimicrobianos.²⁴ Hospitais e outros serviços de saúde são cenários predominantes da emergência e disseminação de microrganismos multidroga-resistentes (MDR). Infecções por MDR apresentam mortalidade elevada e opções mais restritas para o tratamento. São, portanto, desafios adicionais para políticas de prevenção e controle de IRAS.

RESISTÊNCIA MICROBIANA

O fenômeno da Resistência Microbiana (RM) precede em muito a descoberta dos antimicrobianos. Recentemente, foram identificadas bactérias portadoras de genes de resistência em lugares nunca frequentados por humanos, tais como o *permafrost* (solo localizado abaixo das camadas de gelo no Ártico)²⁵ e cavernas profundas.²⁶ Constata-se que tanto a produção de antimicrobianos quanto o desenvolvimento de resistência são fenômenos naturais desencadeados pela luta de microrganismos pelo domínio de seu *habitat*.²⁷

No entanto, a produção de antimicrobianos em escala industrial e seu uso intensivo, somados ao já referido surgimento de populações de alta vulnerabilidade (imunossuprimidos, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, etc.) amplificaram de forma drástica a emergência e disseminação de agentes MDR.^{28,29} Note-se que esse fenômeno não tem apenas determinantes humanos, já que 70% do uso global de antimicrobianos se dá na pecuária – como promotores de crescimento e otimizadores de ganho de peso em animais de corte.³⁰ Portanto a resistência microbiana deve ser abordada no contexto hoje chamado de *One Health*, que propõe intervenções unificadas para saúde humana, animal e ambiental.³¹

O reconhecimento da crise da RM foi amplamente divulgado por um documento da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA, *Infectious Diseases Society of America*) denominado “*Bad bugs. No drugs, No ESKAPE*” (bichos maus – sem droga – sem esKape).³² Segundo a IDSA, a resistência cresce exponencialmente, enquanto a capacidade de descoberta/desenvolvimentos de novos antimicrobianos vem se reduzindo de forma importante desde a década de 1980.

Uma força tarefa coordenada pelo economista britânico Jim O’Neil estimou que em 2050 haverá 10 milhões de mortes diretamente ligadas à RM, superando os números para câncer, diabetes e acidentes de trânsito (**Figura 5**).³³ Como esperado, o impacto será mais intenso em

países em desenvolvimento, especialmente aqueles localizados na Ásia e África.³⁴

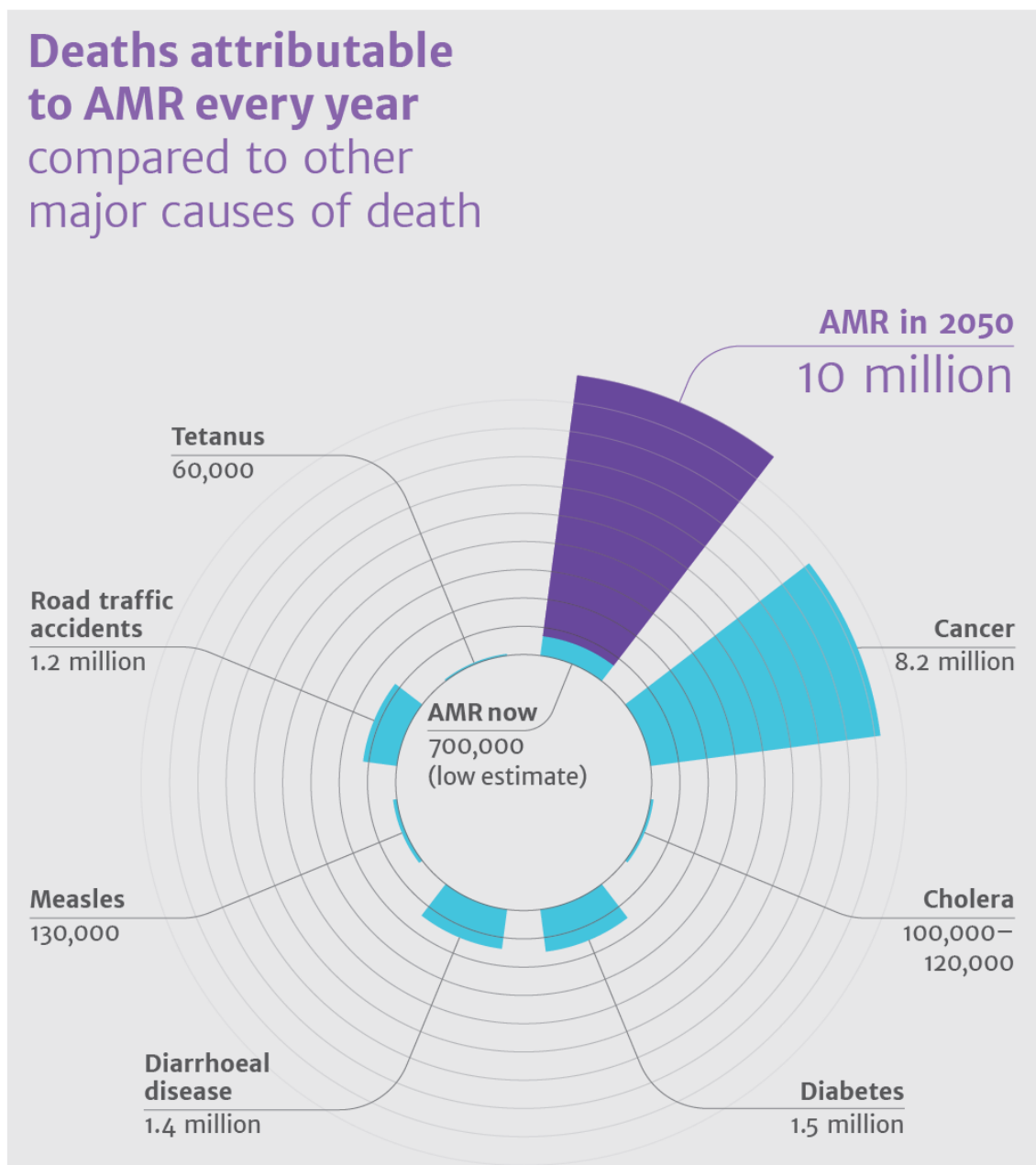


Figura 5. Número anual de mortes por causas diretas em 2050 (Estimativa de O’Neil, 2014).³³ AMR, *Antimicrobial resistance* (resistência microbiana).

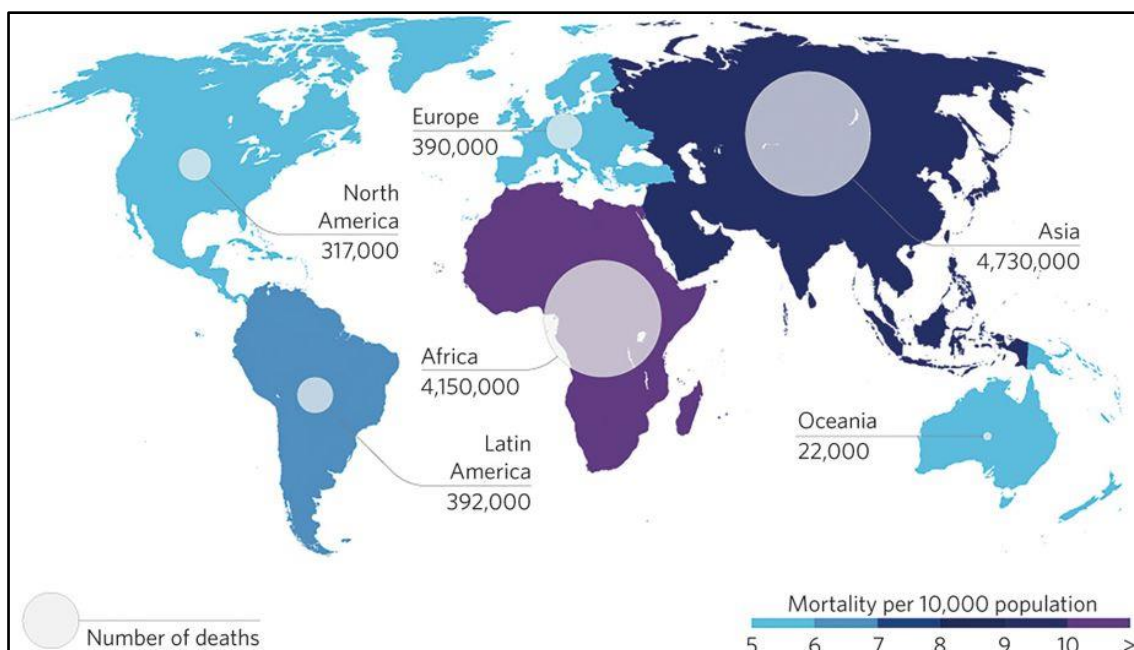


Figura 6. Número de mortes anuais diretamente ligadas à resistência microbiana por continentes (estimativa para 2050) (Fonte: Sugden et al, 2016).³⁴

O acrônimo ESKAPE designa as bactérias de maior preocupação.³² Estas são apresentadas na **Tabela 2**, em conjunto com seus mais preocupantes padrões de resistência. Não por acaso, todos esses agentes são associados a IRAS (ou seja, emergem e se disseminam em serviços de saúde).

Tabela 2. Microrganismos MDR de grande preocupação atual (patógenos ESKAPE) e padrão de resistência mais relevante.

Inicial	Bactérias	Padrão de resistência
E	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina
S	<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina/Oxacilina
K	<i>Klebsiella spp</i> *	Cefalosporinas Carbapenêmicos
A	<i>Acinetobacter baumannii</i> *	
P	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	
E	<i>Enterobacter spp</i> *	

*Bacilos Gram-negativos.

Dentre esses agentes, os bacilos Gram-negativos (BGN) sobressaem pela grande incidência no Brasil³⁵ e resistência simultânea a múltiplas classes de antimicrobianos. Um número menor de novos antibióticos tem surgido com ação contra BGN, se comparados àqueles direcionados aos cocos Gram-positivos (estafilococos e enterococos).³⁶

A OMS liberou recentemente uma lista de microrganismos MDR prioritários para controle e desenvolvimento de novos antimicrobianos (**Tabela 3**). Nessa lista são considerados três níveis de prioridade. Enquanto os cocos Gram-positivos são prioridade 2, os BGN – *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias

(grupo que reúne *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp e *Escherichia coli*) – resistentes a carbapenêmicos tem prioridade 1/máxima.

Tabela 3. Classificação da Organização Mundial da Saúde de microrganismos multidroga-resistentes (MDR) prioritários para desenvolvimento de novos antimicrobianos e ações de prevenção/controle.

Prioridade	Classificação	Microrganismos
1	Crítica	<i>Acinetobacter baumannii</i> *, carbapenem-resistentes <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *, carbapenem-resistentes Enterobactérias*, carbapenem-resistentes
2	Alta	<i>Enterococcus faecium</i> *, vancomicina-resistentes <i>Staphylococcus aureus</i> *, meticilina-resistentes, vancomicina-intermediários ou resistentes <i>Helicobacter pylori</i> , claritromicina-resistentes <i>Campylobacter</i> spp., fluoroquinolona-resistentes <i>Salmonellae</i> , fluoroquinolona-resistentes <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , cefalosporina-resistentes, fluoroquinolona-resistentes
3	Média	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , penicilina-resistentes <i>Haemophilus influenzae</i> , ampicilina-resistentes <i>Shigella</i> spp., fluoroquinolona-resistentes

Fonte: OMS ((<http://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>))

*Bactérias do grupo ESKAPE.

Se nos ativermos ao panorama brasileiro (**Figura 7**), percebemos que esses BGN tem desenvolvido cada vez mais resistência aos carbapenêmicos, drogas que eram até pouco tempo consideradas “agentes de última linha” para tratamento de infecções graves no hospital.

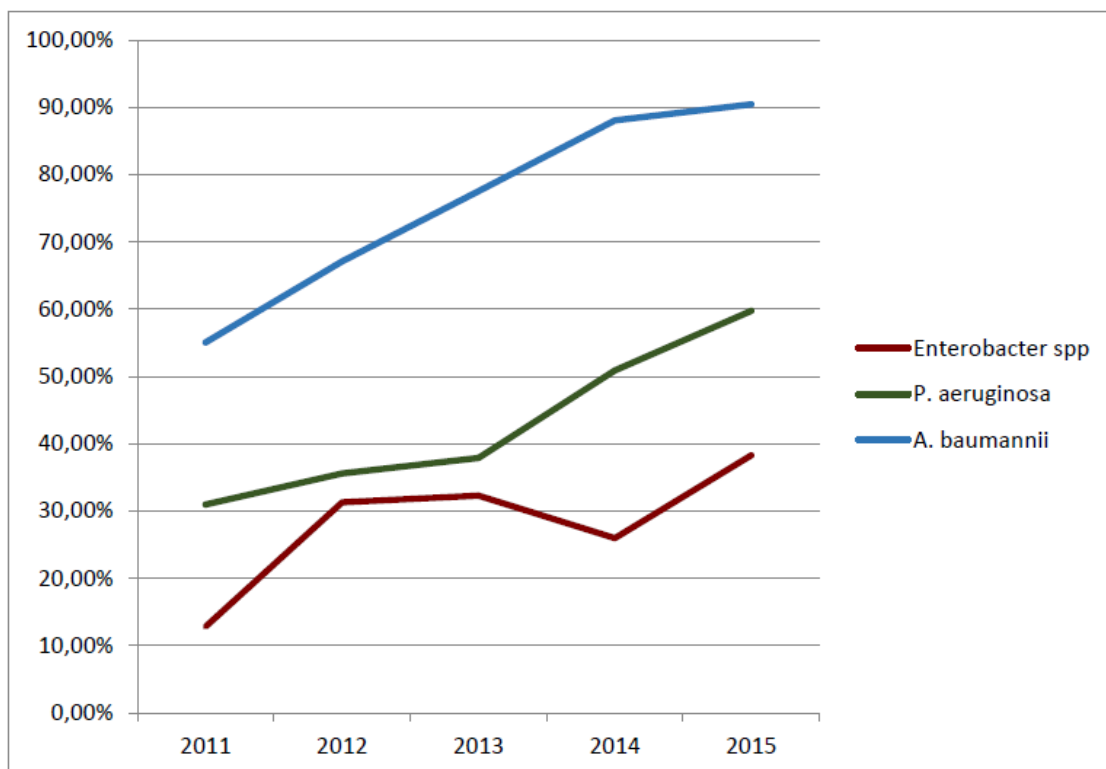


Figura 7. Proporção de resistência a carbapenêmicos em bacilos Gram-negativos ao longo dos anos. Gráfico montado pelo orientador a partir de dados do Sistema de Vigilância de Resistência dos Laboratórios de Saúde Pública do Brasil (GAL-LACENs).

Dados do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CVE-SP) apontam para o *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos (CRAB, *carbapenem-resistant A. baumannii*) e as enterobactérias com perfil de resistência semelhante (CRE, *carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*) como os BGN MDR de maior incidência nas UTIs de hospitais do Estado (http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/infeccao-hospitalar/aulas/ih18_apresentacao_dados2017.pdf).

Por essa razão, consideramos especialmente relevante o emprego de métodos epidemiológicos para identificar determinantes de incidência e oportunidades de ações de prevenção e controle de CRE e CRAB.

ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS (CRE)

As enterobactérias são BGN da família Enterobacteriaceae, que inclui grande variedade de bactérias patogênicas. São isoladas com frequência em amostras biológicas e são amplamente distribuídas na natureza: no solo, água, plantas e, no trato gastrointestinal de seres humanos e animais.³⁷ Características importantes dos membros desta família incluem: (i) a capacidade de disseminar facilmente entre humanos, por transmissão cruzada através das mãos, bem como de alimentos e águas contaminadas; (ii) a facilidade de adquirir material genético através de transferência horizontal de genes, mediada por plasmídeos e transposons.^{38,39}

Entre as diversas enterobactérias de importância médica, sobressaem-se aquelas envolvidas na etiologia das IRAS: *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. (**Figura 8**) e *Escherichia coli*.



Figura 8. Imagem de microscopia eletrônica de *Klebsiella pneumoniae* (Fonte: Imagem Google).

Em serviços de saúde, as enterobactérias são agentes etiológicos frequentes das principais síndromes: pneumonias e infecções da corrente sanguínea, do trato urinário e de sítio cirúrgico.⁴⁰ As cepas resistentes a carbapenêmicos (CRE) são especialmente preocupantes devido à virulência e à escassez de opções terapêuticas.^{40,41} Vale lembrar que os carbapenêmicos (Imipenem, Meropenem e Ertapenem) são antimicrobianos de amplo espectro extensamente utilizados para o tratamento de infecções graves no hospital. A resistência a esses agentes traz consigo um substancial impacto negativo sobre o prognóstico de infecções adquiridas nos serviços de saúde.^{41,42,43}

Entre as CRE, tem especial relevância aquelas produtoras da “carbapenemase da *Klebsiella pneumoniae* (KPC)” – enzima que inativa todas as penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos. Esse fenótipo foi inicialmente detectado na bactéria da qual recebe o nome, mas posteriormente se disseminou para outras espécies.^{43,44,45,46}

As CRE são exemplos característicos do potencial de disseminação global da resistência microbiana. O fenótipo KPC foi detectado primeiramente na Carolina do Norte (EUA) em 1996. Após o primeiro isolamento, houve disseminação no nordeste dos EUA, com surtos em Nova Iorque e Nova Jersey. O transporte de pacientes para outros países levou as KPC até a Grécia e Israel.⁴³ Em poucos anos esse fenótipo já era endêmico em diversos países (EUA, Israel, Grécia, Itália, Brasil, Colômbia, China e Polônia), causando grande número de IRAS e mortes hospitalares.^{41,43}

A resistência KPC está distribuída em diversas espécies de Enterobactérias (*Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, etc.) e mais recentemente foi identificada também em *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*.⁴⁴ A disseminação do gene de resistência bla-KPC é dada pela transferência genética horizontal (**Figura 9**), por plasmídeos e dispersão clonal facilitando a disseminação da resistência em ambientes hospitalares.⁴⁵ O gene codificante da KPC está presente em elementos genéticos móveis chamados de *transposons*, o Tn 4401 e

podem estar simultaneamente presentes em cepas com outras resistências antimicrobianas.^{41,46}

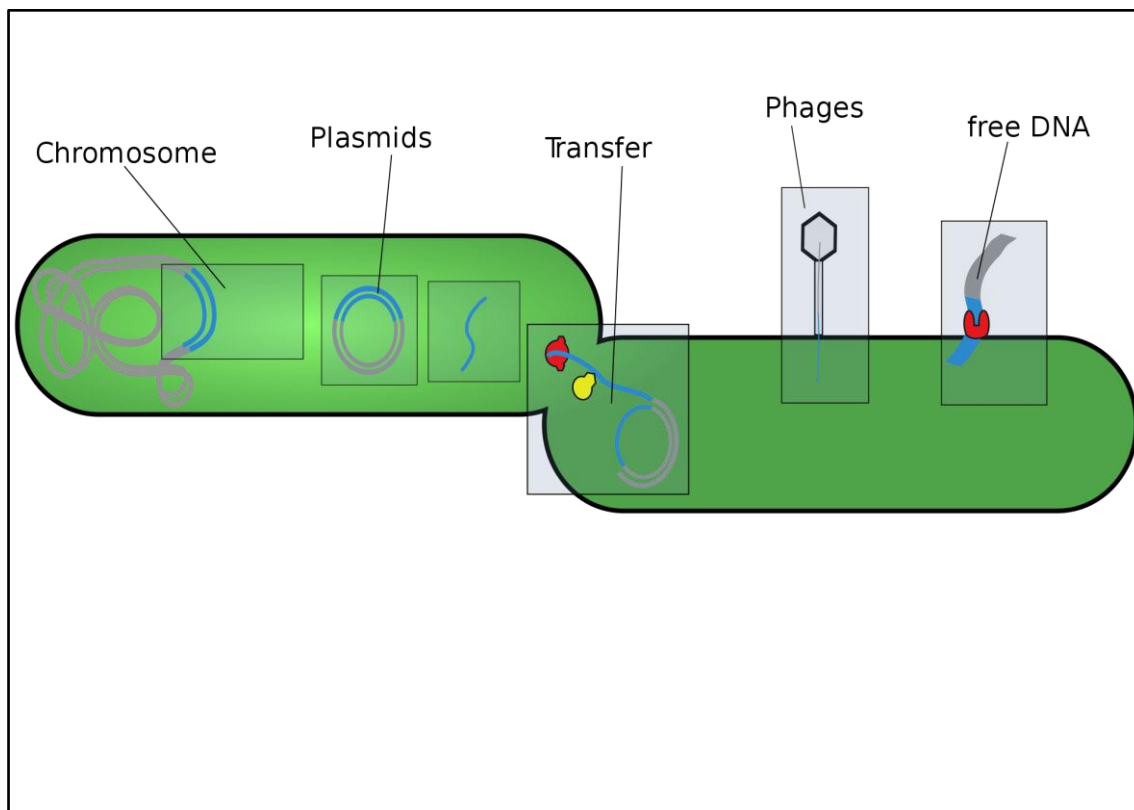


Figura 9. Mecanismo de transferência de genes de resistência, como *bla*-KPC, entre diferentes espécies de enterobactérias (Fonte: <https://reflectionsipc.com/tag/kpc/>).

A presença da resistência KPC está associada a um único clone ST258 em *K. pneumoniae*, distribuída também em suas variantes.⁴⁸ O clone ST258 é extremamente bem-sucedido e disseminado mundialmente. Ainda não se conhecem os fatores genéticos responsáveis por esse sucesso adaptativo. A multirresistência sem dúvida favorece a sobrevivência aos antibióticos, mas por si só não explica o sucesso desse clone.⁴¹

Nos últimos 7 anos foi relatado o aparecimento da KPC no Brasil em pelo menos dez estados, gerando comoção e alarde na sociedade em geral. A imprensa leiga as batizou de “superbactérias” (**Figura 10**). A primeira publicação relatava sua identificação em Recife (PE) em 2006.⁴⁹ No entanto, estudos posteriores em bactérias armazenadas do Estado de São Paulo encontraram KPC-2 em amostras coletadas em 2005.⁵⁰ A disseminação a partir desses dois Estados foi rápida e nos anos seguintes já havia níveis epidêmicos em todo o país.⁵¹



Figura 10. Imagem de artigo em jornal sobre as “superbactérias” produtoras de KPC (Fonte: Jornal O TEMPO, Belo Horizonte/MG).

Cabe referir aqui que as opções terapêuticas são restritas e de eficácia sub-ótima. O tratamento de infecções por enterobactérias produtoras de KPC pode ser realizado pela combinação de diferentes antimicrobianos incluindo polimixinas associadas a carbapenêmicos, aminoglicosídeos, Tigeciclina e/ou Fosfomicina. Essas combinações são preferíveis à monoterapia, que apresenta menor sucesso e pode aumentar a seleção de clones resistentes.⁴⁷

Outro fenótipo de resistência a carbapenêmicos com disseminação global é a produção da enzima denominada *New Delhi Metallo-beta-lactamase-1* (NDM-1). Como o nome sugere, bactérias com esse fenótipo foram inicialmente identificadas na Europa em pessoas com viagens recentes à Índia, sendo logo constatada sua extensa circulação naquele país.⁵² A disseminação em países Europeus se deu de forma bastante rápida.

Cepas positivas para NDM-1 mostram-se altamente capazes de inativar antibióticos da classe dos carbapenêmicos e outros beta-lactâmicos, que eram a principal escolha para o tratamento de microrganismos resistentes a outras classes.⁵² Microrganismos carreando esse plasmídeo são sensíveis a polimixinas e Tigeciclina. O plasmídeo NDM-1 é extremamente versátil, assim como o bla-KPC, sendo distribuído amplamente entre espécies enterobactérias e outros microrganismos gram-negativos não fermentadores. Muitos países já relataram a presença de microrganismos carreando o plasmídeo NDM-1.⁵³

Relatos de NDM no Brasil são recentes e estão principalmente localizados no Sul do país, em Rio Grande do Sul⁵⁴ e Paraná⁵⁵ em fevereiro de 2013. Suspeita-se da introdução de NDM no Brasil via Uruguai (onde se deu o primeiro relato do aparecimento da NDM na América do Sul⁵⁶) ou a partir de outros países que fazem fronteira com o Brasil como Paraguai e Colômbia.⁵⁷

A **Figura 11** mostra um mapa da disseminação global de CRE.

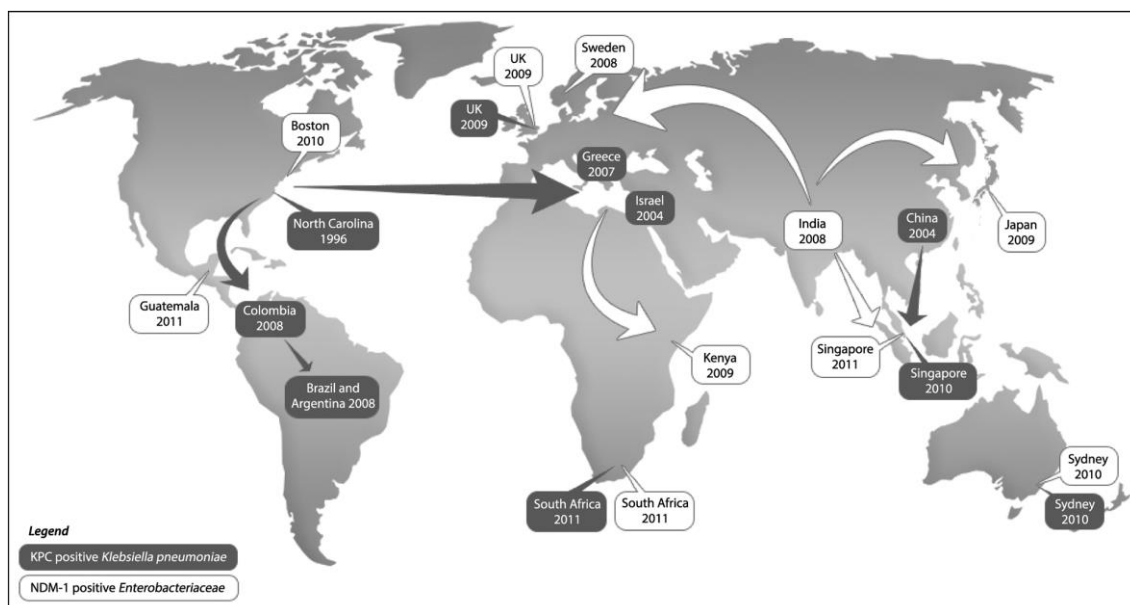


Figura 11. Dinâmica da dispersão da KPC e da NDM-1 no mundo e as datas da disseminação em cada continente estão mostradas na figura. Fonte: Molton et al 2013.⁴⁷

ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS (CRAB)

O *Acinetobacter* spp. são importantes patógenos oportunistas. A espécie responsável por causar surtos e infecções hospitalares é o *A. baumannii* (**Figura 12**), envolvido em infecções do trato urinário, endocardites, infecções em sítios cirúrgicos, sepse primária (infecção da corrente sanguínea) e pneumonia associada a ventilação entre pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI).⁵⁹ Este microrganismo, um cocobacilo (forma intermediária entre cocos e bacilos) Gram-negativo não fermentador de glicose, sobrevive a uma ampla gama de condições ambientais por longos períodos, tornando uma causa frequente de surtos.^{60,61}



Figura 12. *Acinetobacter baumannii* em microscopia eletrônica (Fonte: Google).

Até a década de 1970, as IRAS causadas por *A. baumannii* podiam ser satisfatoriamente tratadas com Gentamicina, Ampicilina/Sulbactam e outros antimicrobianos de uso corrente. Desde então, tem aumentado a prevalência de resistência não apenas a carbapenêmicos mas também a outros antimicrobianos, desde beta-lactâmicos a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos.^{63,64,65} De acordo, com relatos de estudo denominado *Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection* (MYSTIC) o *A. baumannii* foi o 4º patógeno isolado mais prevalente em pacientes hospitalizados em vinte centros brasileiros e apresentando altas taxas de resistência em todos os agentes antimicrobianos testados.⁶⁵ De fato, esse agente tem espalhando geograficamente não só pela América Latina, mas também na América do Norte e Europa ao longo dos últimos vinte anos.⁶⁴

No Brasil o primeiro relato de resistência a carbapenêmicos de *A. baumannii* com a enzima OXA-23 foi em 1999 em Curitiba (PR).⁶⁵ Após esse relato, os isolados clínicos da espécie de *Acinetobacter* produzindo enzimas de resistência de OXA-23 like⁶⁶ também foram identificadas em outras cidades como Porto Alegre (RS), Blumenau (SC), Rio de Janeiro (RJ), Niterói (RJ), Belo Horizonte (MG) e São Luis (MA). Nas décadas de 2000 e 2010, não somente estes mas também isolados produtores das enzimas OXA-143 like, OXA-72 e OXA-58 se disseminaram em todo o Brasil.^{66,67}

A relevância da resistência a carbapenêmicos é amplamente documentada em nível global⁶⁸ e no Brasil.³⁵ Os mecanismos de resistências envolvidos são: (i) inativação antimicrobiana de enzimas; (ii) redução da penetração dos antimicrobianos na membrana externa das bactérias; (iii) mutações que alteram o alvo intracelular dos agentes antimicrobianos. As espécies de *Acinetobacter* possuem uma grande variedade de enzimas (beta-lactamases) que inativam e conferem resistência às penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos. Algumas cepas de *Acinetobacter* expressam a metalo-beta-lactamases da classe (MBLs), como VIM e IMP, que hidrolisam uma variedade ampla de agentes antimicrobianos, incluindo os carbapenêmicos. Muitas vezes a produção de enzimas está combinada com redução de permeabilidade devido a perda de proteínas de membrana externa (porinas) utilizadas pelo antimicrobiano para penetrar nas bactérias.^{51,68,69,70}

Os fatores de riscos para colonização ou infecção com multidrogas resistentes para espécies de *Acinetobacter*, incluem a permanência prolongada no hospital (especialmente em UTIs), uso de antimicrobianos e exposição a pacientes carreadores desta bactéria.^{71,72,73} Mais recentemente, estudos conduzidos nos Estados Unidos⁷⁴ e no Brasil (estes pelo nosso grupo de estudo)^{75,76,77,78} demonstraram que infecções por *A. baumannii* são sazonais e predominam em períodos de alta temperatura. Em todos os cenários, a letalidade as infecções por *Acinetobacter* é elevadíssima, atingindo níveis próximos a 70%.⁷⁹

Percebe-se pela apresentação de nossos microrganismos MDR de interesse (CRE e CRAB) a velocidade com que se dispersam ao longo de extensas áreas geográficas. Esse fenômeno tem chamado a atenção de pesquisadores nos últimos anos. A maior parte dos estudos na área tem sido feita por um grupo coordenado por Hajo Grundmann, da Universidade de Freiburg (Alemanha). Nas palavras desses autores,

“A disseminação das IRAS tem sido estudada principalmente no interior de hospitais individuais e investigadores tem abordado os fatores de risco imediatos para sua aquisição (...) Mas há outra camada, pouco explorada no discurso científico recente. Hospitais trocam pacientes por referência/contra-referência por várias razões e esses pacientes podem transportar patógenos entre as diferentes instituições de assistência à saúde. Do ponto de vista epidemiológico, hospitais se conectam à medida que compartilham pacientes (...)”⁸⁰

A **Figura 13** exemplifica o racional teórico de Grundmann e seus colaboradores, através de um desenho esquemático das redes hospitalares da Inglaterra. Esses autores propõem uma abordagem

ampla: regional, nacional e até supra-nacional para o estudo da disseminação e delineamento de políticas para prevenção e controle de patógenos MDR causadores de IRAS.^{81,82}

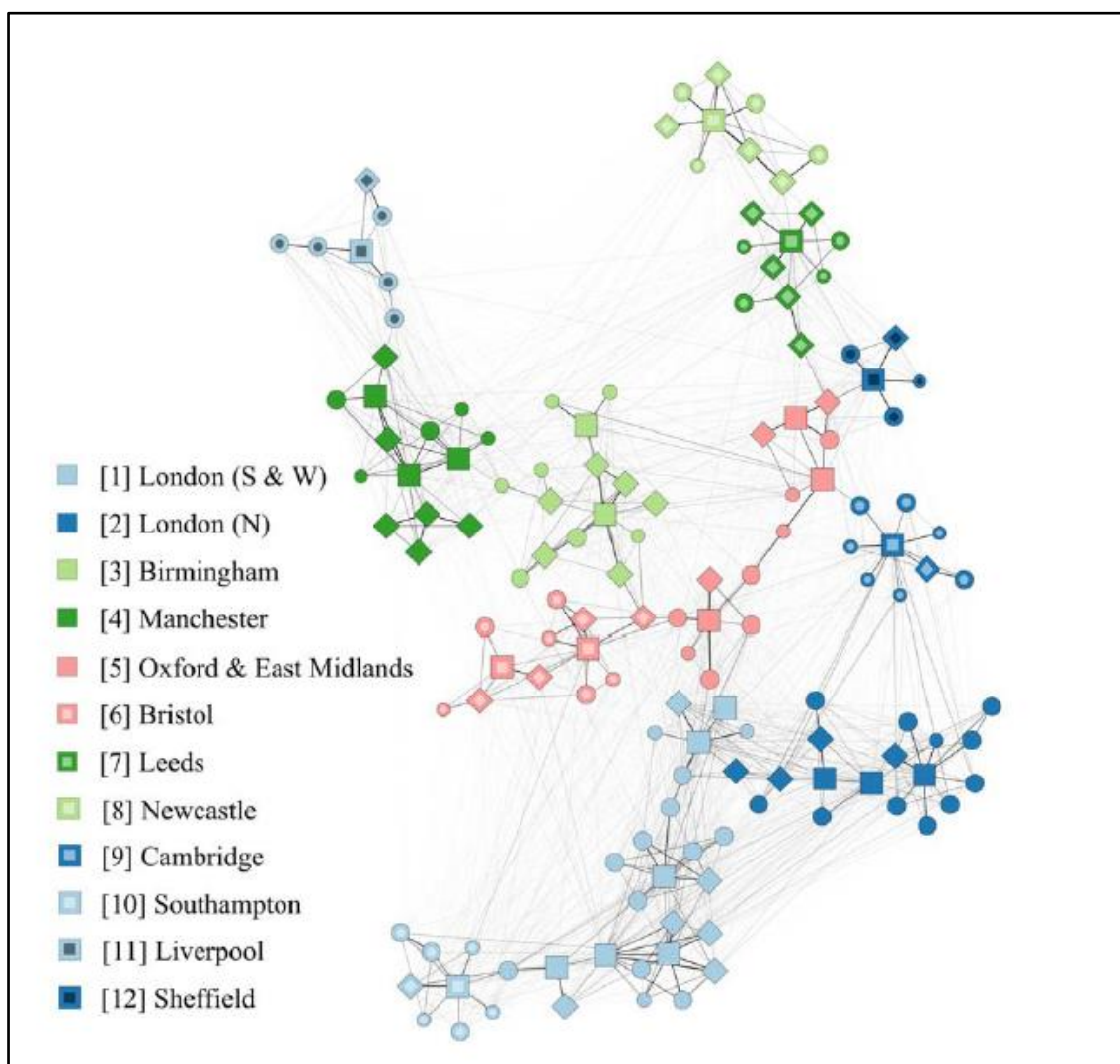


Figura 13. Desenho esquemático da rede hospitalar da Inglaterra. Os fios representam a intensidade da transferência de pacientes entre hospitais. (Fonte: Donker et al, 2012).⁸⁰

Dessa nova abordagem, inferem-se dois aspectos relevantes: (i) a vigilância de microrganismos multidroga-resistentes deve ter racional geográfico e de deslocamento de pessoas saudáveis, além de troca de

pacientes entre hospitais⁸³; (ii) é possível identificar “hospitais sentinela”, de grande suscetibilidade à entrada de novos agentes MDR, e que são estratégicos para o controle regional desses patógenos.⁸⁴

De acordo como o Regulamento Sanitário Internacional, são chamadas de “Emergências de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII)” agentes com grande impacto sobre a saúde e disseminação entre diferentes países e continentes.⁸⁵ Há ainda hoje uma grande controvérsia sobre se a resistência antimicrobiana deve ser declarada uma ESPII, tal como Zika Vírus e Ebola.^{86,87} Isso significaria a aplicação de restrições para mobilidade e comércio entre países afetados. No entanto, em que pese a OMS não ter ainda lançado decisão definitiva sobre esse aspecto, é amplamente reconhecida a disseminação de microrganismos MDR através de viagens internacionais.⁸⁸

Em nível nacional, sabemos que os Sistema Único de Saúde propõe redes de referência/contra-referência, geralmente com viés regional.⁸⁹ Estudo anterior do nosso grupo demonstrou a possibilidade de disseminação de microrganismo MDR (no caso, *Enterococcus* spp. Resistentes à Vancomicina) a partir de um pequeno hospital público para outro de maior porte.⁹⁰

Se levarmos em conta que o país possui mais de 6.500 hospitais amplamente distribuídos em seu território (**Figura 14**), podemos ter uma ideia da complexidade da rede assistencial no Brasil. Em estudo prévio⁹¹,

nosso grupo utilizou modelos matemáticos que sugeriram, como já apontado por Grundmann⁸², que intervenções sobre a lógica de referência/contra-referência podem ter impacto em reduzir a disseminação de microrganismos MDR (**Figura 15**).

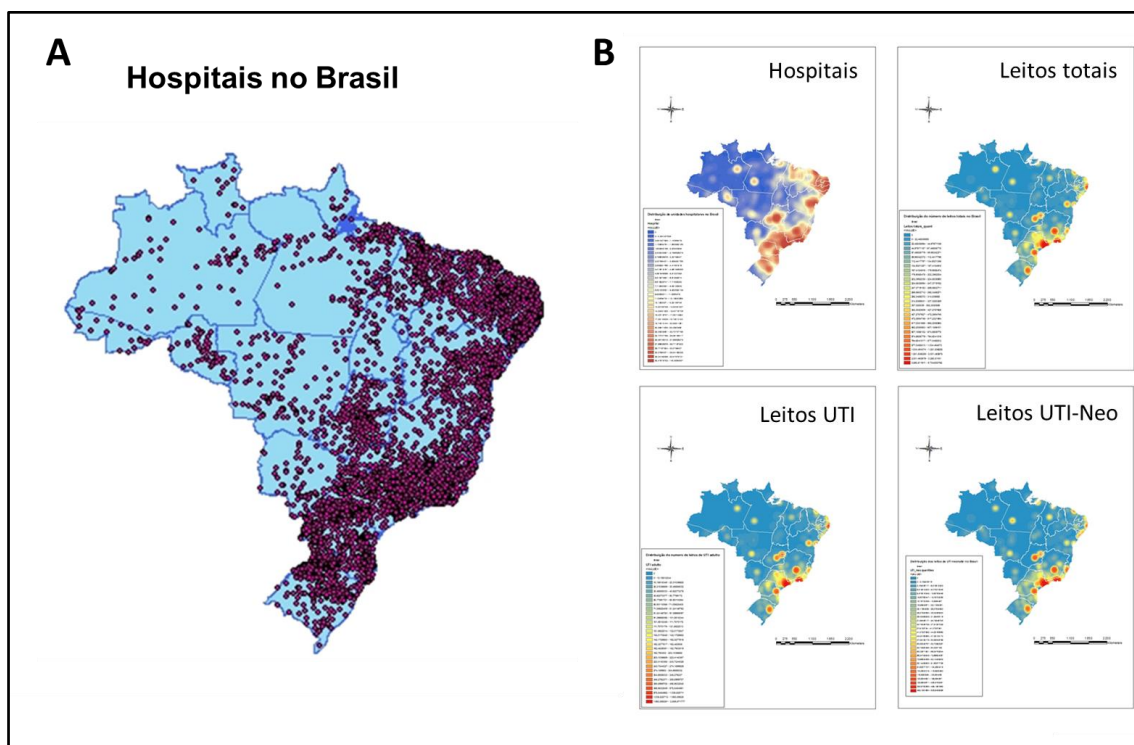


Figura 14. A – Georreferenciamento dos hospitais do Brasil. B – Mapas de densidade de Kernel para hospitais e leitos (Fonte: arquivos do orientador).

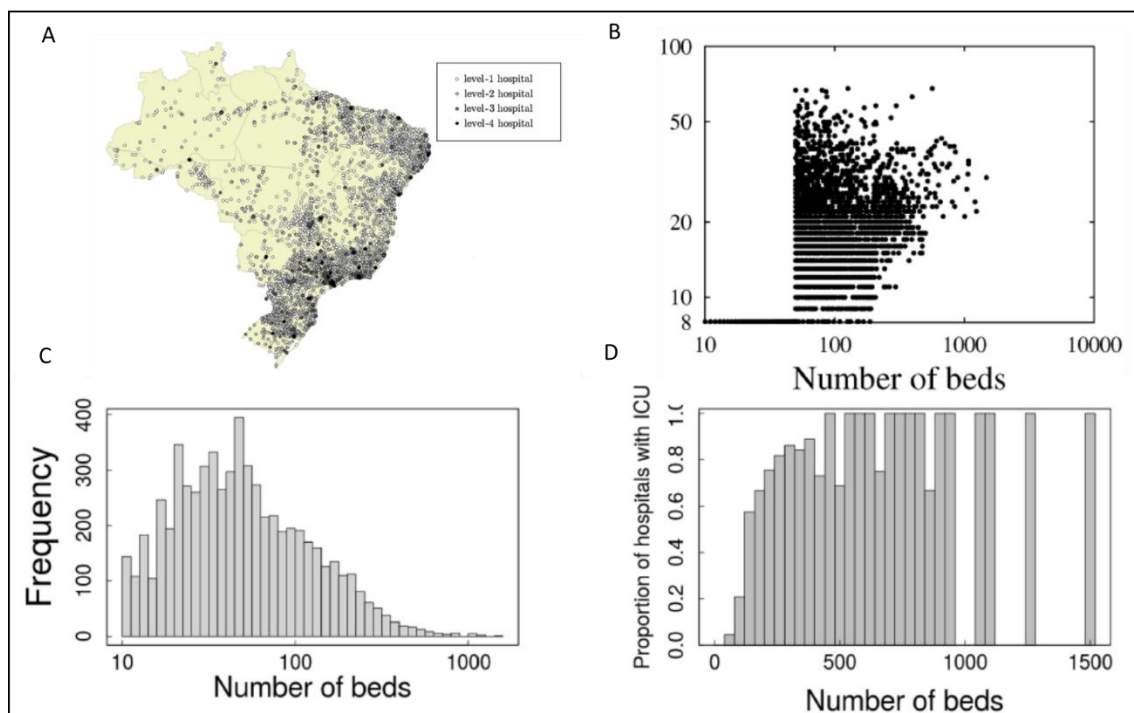


Figura 15. (A) Hospitais brasileiros classificados em níveis 1 (<50 leitos), 2 (50-199 leitos), 3 (200-499 leitos), 4 (500 ou mais leitos). (B) Número hipotético de conexões de referência/contra-referência de pacientes conforme número de leitos. (C) Distribuição de hospitais conforme tamanho; (D) proporção de hospitais com UTI conforme número de leitos. Dados da referência 91.

BASES SECUNDÁRIAS PARA ESTUDOS DE EPIDEMIOLOGIA DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

No complexo campo da epidemiologia aplicada à definição de políticas públicas, o estudo de dados de base secundária tem emergido como importante ferramenta metodológica.⁹² A definição de “dados secundários” nem sempre é clara. Nesse caso, vale o comentário de Boslaugh:

*“Nas áreas de epidemiologia e saúde pública, a **distinção entre dados primários e secundários depende a relação entre o grupo que coleta um conjunto de dados e a pessoa que os analisa.***

*Esse é um conceito importante porque um mesmo banco de dados pode ser primário em uma análise e secundário em outra. Se os dados foram coletados pelo pesquisador (ou pelo grupo do qual ele faz parte) para o objetivo específico dessa análise, tratam-se de dados primários. **Se foram coletados por outras pessoas para outros objetivos, são dados secundários.**”⁹³*

(grifo nosso)

Dados secundários podem ser obtidos de bases governamentais. No Brasil, exemplos de fontes importantes desses dados são o Instituto

Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE) e os diversos sistemas de informação do Ministério da Saúde.⁹⁴ Apesar de bastante utilizados em estudos epidemiológicos de doenças infecciosas,⁹⁵ muito raramente tem sido utilizados para abordar as IRAS ou a resistência bacteriana.⁹⁶

Por outro lado, há crescente uso de outra forma de dados secundários, colhida em literatura científica. As *Revisões Sistemáticas* (RS) são procedimentos sistematizados de busca de informação em bancos de dados, em geral nos periódicos científicos. Embora geralmente utilizadas para abordar eficácia de intervenções terapêuticas, elas são cada vez mais utilizadas para agregar dados de estudos epidemiológicos, inclusive de patógenos multidroga-resistentes.^{96,97} É importante notar que, embora sejam revisões da literatura, as RS constituem artigos originais, pois usam abordagem metodologicamente rigorosa para coleta, processamento e análise de dados – muitas vezes culminando com procedimento estatístico de abordagem conjunta dos dados de estudos individuais, denominado meta-análise".⁹⁸

JUSTIFICATIVA DESTES ESTUDOS

A resistência microbiana é uma emergência de saúde pública e precisa ser controlada. O seu rastreo por sistemas de vigilância é essencial para prevenção e controle. No entanto, o desenvolvimento da vigilância epidemiológica da resistência no Brasil é ainda desigual, e só nos últimos dois anos a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) iniciou a publicação de relatórios nacionais sobre o tema.⁹⁹ Por outro lado no Estado de São Paulo, há vigilância instituída para microrganismos MDR em UTIs desde 2004 (com a inclusão de CRE na vigilância em 2011).

Além da vigilância, a identificação de determinantes hospitalares e regionais para a incidência de agentes MDR pode fornecer informações valiosas para instituição de medidas preventivas.

Mapear a disseminação de CRE e CRAB no país por fontes não usuais (como artigos científicos e publicações na imprensa) é uma alternativa que, a nosso ver, pode complementar informações obtidas por sistemas de vigilância. Por outro lado, os dados obtidos nos sistemas mais maduros (como o do Estado de São Paulo) necessitam de abordagem mais pormenorizada, para esclarecimento de dúvidas sobre a epidemiologia desses microrganismos. Esses são os desafios enfrentados pelo nosso estudo.

Objetivos

OBJETIVOS

OBJETIVOS GERAIS

- Determinar, a partir de informações de Sistema de Vigilância Epidemiológica, a expansão de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (CRAB) e Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (CRE) no Estado de São Paulo.
- Investigar associações da incidência de CRAB e CRE nesse Estado com características dos hospitais e indicadores socioeconômicos e demográficos do município sede.
- Identificar e mapear a dispersão desses patógenos no território brasileiro a partir de artigos científicos e “literatura cinza”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a evolução da resistência a carbapenêmicos em *A. baumannii* e Enterobactérias no Estado de São Paulo.
- Identificar tendências temporais e espaciais da incidência de CRAB e CRE em Unidades de Terapia Intensiva de Hospitais do Estado de São Paulo.
- Estudar tendências temporais e espaciais da incidência de CRAB e CRE no território Brasileiro a partir de relatos na literatura científica.
- Estudar tendências temporais e espaciais da incidência de CRAB e CRE no território Brasileiro a partir de relatos na imprensa escrita.

Metodologia

METODOLOGIA

ESTUDO 1: TENDÊNCIAS ESPAÇO-TEMPORAIS E FATORES ASSOCIADOS À INCIDÊNCIA DE CRAB E CRE EM UTIS NO ESTADO DE SÃO PAULO

DELINEAMENTO E UNIDADES DE PESQUISA

Realizou-se um estudo ecológico, baseado em dados da Divisão de Infecção Hospitalar do Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo (CVE-SP). Foram obtidos os dados do módulo “microbiológico”, no qual são notificados agentes etiológicos de infecção da corrente sanguínea (ICS) em UTIs. Foram obtidas as incidências globais de *A. baumannii* e Enterobactérias, e dentre essas as incidências de CRAB e CRE. Nesse período foram incluídos 395 hospitais que realizaram notificações por período variável de um a seis anos. Ao todo, foram incluídos 1883 hospitais-ano.

PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS DO ESTUDO

Após construção do banco de dados de hospitais-ano, foram identificadas em base de domínio público do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNE; cnes.datasus.gov.br) características

dos hospitais como: natureza da gestão (pública, privada ou filantrópica); número de leitos; proporção de leitos de UTI de adultos; endereço.

Dados do município sede dos hospitais foram obtidos no CENSO 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE; ibge.gov.br) e incluíram: população, produto interno bruto, índice de desenvolvimento humano (IDH), índice de Gini de desigualdade de renda, presença de aeroportos internacionais.

Dados obtidos no CVE-SP incluíram: taxa de ocupação e denominadores anuais (pacientes-dia) de cada UTI; incidência anual bruta de: *A. baumannii*, CRAB, Enterobactérias (*Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp. e *E. coli*) e CRE.

GEORREFERENCIAMENTO

Os hospitais foram georreferenciados com base em seus endereços. Para isso, utilizamos o processo de geocodificação em um software online (GPS Visualizer [www.gpsvisualizer.com], com o algoritmo Bing Maps). Os dados foram então importados para o ArcGIS 10.5 (ESRI, Redlands, CA) usando o Sistema de Coordenadas Geográficas (SIRGAS 2000) com dados planimétricos D_SIRGAS_2000.

A incidência anual de CRAB e CRE por hospital foi plotada no mapa do Estado de São Paulo. Em uma segunda etapa, separamos as Áreas Metropolitanas (São Paulo e Campinas) do resto do estado, a fim de contrabalançar a grande concentração de hospitais nessas áreas. Mapas de Kernel para densidade anual dos microrganismos de interesse foram gerados.^{100,101} Para a geração desses mapas, foi utilizado o interpolador de Kernel quadrático com raio adaptativo, distâncias planas, saída expressa em densidade e extensão cobrindo todo o estado de São Paulo.

Para identificar preditores independentes da incidência dos microrganismos de interesse (*A. baumannii* total, CRAB, Enterobactérias totais e CRE) foram construídos modelos de Regressão Binomial Negativa com ajustes para medidas repetidas (análises do mesmo hospital em diferentes anos). Nesses modelos incluímos:

- Características do hospital: natureza administrativa (público, privado, filantrópico); número de leitos; proporção de leitos de UTI; taxa de ocupação das UTIs.
- Características do município sede: população, produto interno bruto (PIB), índice de desenvolvimento humano (IDH), índice de Gini para desigualdade de renda, presença de aeroporto internacional.
- Outras variáveis: Foi incluído no modelo o ano de notificação. Para ajuste inserimos também duas variáveis: uma dicotômica, correspondente a pertencer ou não a Região Metropolitana (de São Paulo ou Campinas); outra categórica, relacionada à Região de Vigilância (Grupo de Vigilância Epidemiológica – GVE).

A seleção de variáveis para inclusão nesses modelos foi realizada por estratégia *stepwise forward*.

ESTUDO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA DA DISSEMINAÇÃO DE CRAB E CRE NO TERRITÓRIO BRASILEIRO.

PROGRAMA E GERENCIAMENTO DAS BASES DE DADOS.

Para realização do estudo de revisão sistemática foi necessário um programa para gerenciar e compartilhar os documentos de pesquisa, o Mendeley (www.mendeley.com), um repositório digital online, sendo assim bibliotecas digitais foram integradas, personalizadas e projetadas.

MENDELEY

O software para download "Mendeley Desktop" pode ser usado para extração automática de detalhes do documento (autores, títulos, etc), de cópias digitais de trabalhos acadêmicos em um banco de dados. Uma pesquisa de texto completo para todos os artigos no banco de dados pessoal está disponível e pode ser filtrada por autores, periódicos ou palavras-chave. A organização dos trabalhos pode ser ajustada com o uso de notas e *tags* e os detalhes do documento podem ser exportados em diferentes estilos de citação. Uma biblioteca pessoal auto-organizada pode ser compartilhada com outras pessoas e sincronizada.¹⁰²

O Mendeley Web, complementa o Mendeley Desktop, oferecendo uma série de recursos baseados na web. Há um backup online da

biblioteca que ajuda a armazenar e recuperar documentos de praticamente qualquer lugar por meio de um navegador. A popularidade e as estatísticas detalhadas de qualquer publicação podem ser rastreadas à medida que o público evolui em números. A frequência dos documentos que estão sendo baixados e lidos, o tipo de pessoas que. Um mecanismo de recomendação sugere documentos relevantes que não estão na biblioteca pessoal, mas que podem ser adicionados ao repositório.¹⁰²

Mendeley reconhece dados de uma ampla variedade de bancos de dados de artigos online (incluindo PubMed, ScienceDirect, CiteULike, Google Scholar, JSTOR). Um *plug-in* de navegador adicional para download facilita a captura de um artigo de citação, resumo ou até mesmo um artigo completo.¹⁰³

O Mendeley é um programa inovador, com uma interface simples e uso intuitivo. Os resultados são instantâneos. O status da pesquisa pode ser descoberto quase em tempo real e não é preciso esperar que um artigo seja publicado para ser citado.¹⁰³

REVISÃO SISTEMÁTICA DE RELATOS DE CRE E CRAB NO BRASIL

REVISÃO DE LITERATURA CIENTÍFICA (PERIÓDICOS E CONGRESSOS DE ESPECIALIDADES)

Foi realizado um estudo da revisão sistemática da literatura dos casos de CRE e CRAB no Brasil, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2017. As revisões envolveram critérios metodológicos pré-definidos, incluindo locais de busca, termos utilizados e procedimentos de análise. Em nosso estudo, as bases de dados utilizadas para pesquisa das referências publicadas foram: PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, LILACS e SciELO. Foram buscados estudos apresentados nos congressos nacionais e estaduais das principais sociedades de especialistas nas áreas de microbiologia, doenças infecciosas, medicina tropical e saúde pública. Os termos utilizados na busca de artigos científicos nas bases de dados foram:

A- Embase e Scopus

((Carbapenem resistance) OR (Carbapenem resistant) OR KPC OR Carbapenemase OR (imipenem resistance)) AND (Brazil or Brasil) AND ((*Acinetobacter baumannii*) OR (*Proteus*) OR (*Escherichia coli*) OR (*Klebsiella*) OR (*Enterobacter*) OR (*Serratia*) OR (*Providencia*) OR (Gram Negative bacteria) OR (Gram Negative bacilli) OR (Enterobacteria) OR (Enterobacteriaceae))

B- PubMed/MEDLINE, Scielo e Lilacs

(Carbapenem resistance) OR (Carbapenem resistant OR (KPC) OR Carbapenemase OR imipenem resistance) AND (Brazil or Brasil) AND (Acinetobacter baumannii) OR (Proteus) OR (Escherichia coli) OR (Klebsiella) OR (Enterobacter) OR (Serratia) OR (Providencia) OR (Gram Negative bacteria) OR (Gram Negative bacilli) OR (Enterobacteria) OR (Enterobacteriaceae).

A estratégia de busca seguiu os parâmetros propostos no *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement*.¹⁰⁴

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão: a) critérios de inclusão: infecção e colonização por CREs e CRABs, ou seja relacionados a resistências a carbapenêmicos; localidade (cidade, estado e/ou hospital brasileiros); estudos observacionais e intervenção, incluindo relatos de casos e surtos; taxas epidemiológicas (prevalência e incidência); b) critérios de exclusão: artigo não brasileiro, fatores ambientais, fora do escopo, outras espécies, doenças e resistências não listadas na pesquisa de busca, terapia antimicrobiana e artigos exclusivamente baseados em virulência.

O presente trabalho foi cadastrado no PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) em março de 2017.

REVISÃO DE "LITERATURA CINZA"

"Literatura cinza" (*grey literature*) é um termo definido na *4th International Conference on Grey Literature (GL'99, Washington DC, USA)* como "toda literatura produzida em todos os níveis governamentais, acadêmicos, de negócios ou indústria disponível em formato eletrônico ou impresso, não controlados por editoras comerciais".¹⁰⁵ Outra definição comum e mais abrangente é "literatura não formalmente publicada em fontes como livros ou artigos científicos".¹⁰⁶ Como se vê, as definições variam em escopo e podem inclusive incluir o item anterior (trabalhos apresentados em congresso). Existem grupos dedicados a montar bases de dados de literatura cinza, como o *Grey Literature Report* da New York Academy of Medicine (www.greylit.org), o *European Association for Grey Literature Exploitation* (EAGLE, endereço www.opensigle.inist.fr) e vários outros, com abordagem geral ou restrita a áreas de estudo específicas (psicologia, saúde pública, etc.).¹⁰⁶

Em nosso estudo a "literatura cinza" incluiu: (1) artigos que estão disponíveis em formato de pôster nas bases de dados pesquisadas acima; (2) Teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso em universidades públicas, através do site <http://catalogodeteses.capes.gov.br/catalogo-teses/#/> ; (3) dados de meios de comunicação em massa, desde que acessíveis em formato eletrônico ou impresso, <https://g1.globo.com/ciencia-e-saude/> .

O acesso a literatura cinza foi mais complexo e envolveu menos objetividade do que as buscas em bases científicas. Nossa ferramenta de busca geral foi o GOOGLE com bases de notícias nos jornais dos sites de maior público e confiabilidade do país, no caso utilizamos o G1.GLOBO.

As ferramentas de busca foram semelhantes às descritas para revisão da literatura, com as adaptações necessárias, como no caso do G1, utilizamos os termos: *Acinetobacter baumannii* E *Klebsiella pneumoniae* E enterobactérias.

Com relação ao catálogo de teses, todas as universidades e bibliotecas cadastradas no portal da CAPES foram pesquisadas.

Os critérios de inclusão foram: rigorosa análise de elegibilidade de fontes, incluindo critérios de confiabilidade (fontes oficiais) e coerência (uso adequado de termos científicos). Os critérios de exclusão foram: todos os documentos que não preencherem esse critério.

Com base nessa pesquisa totalizamos 1265 artigos encontrados no Mendeley, como demonstra o fluxograma (figura 16):

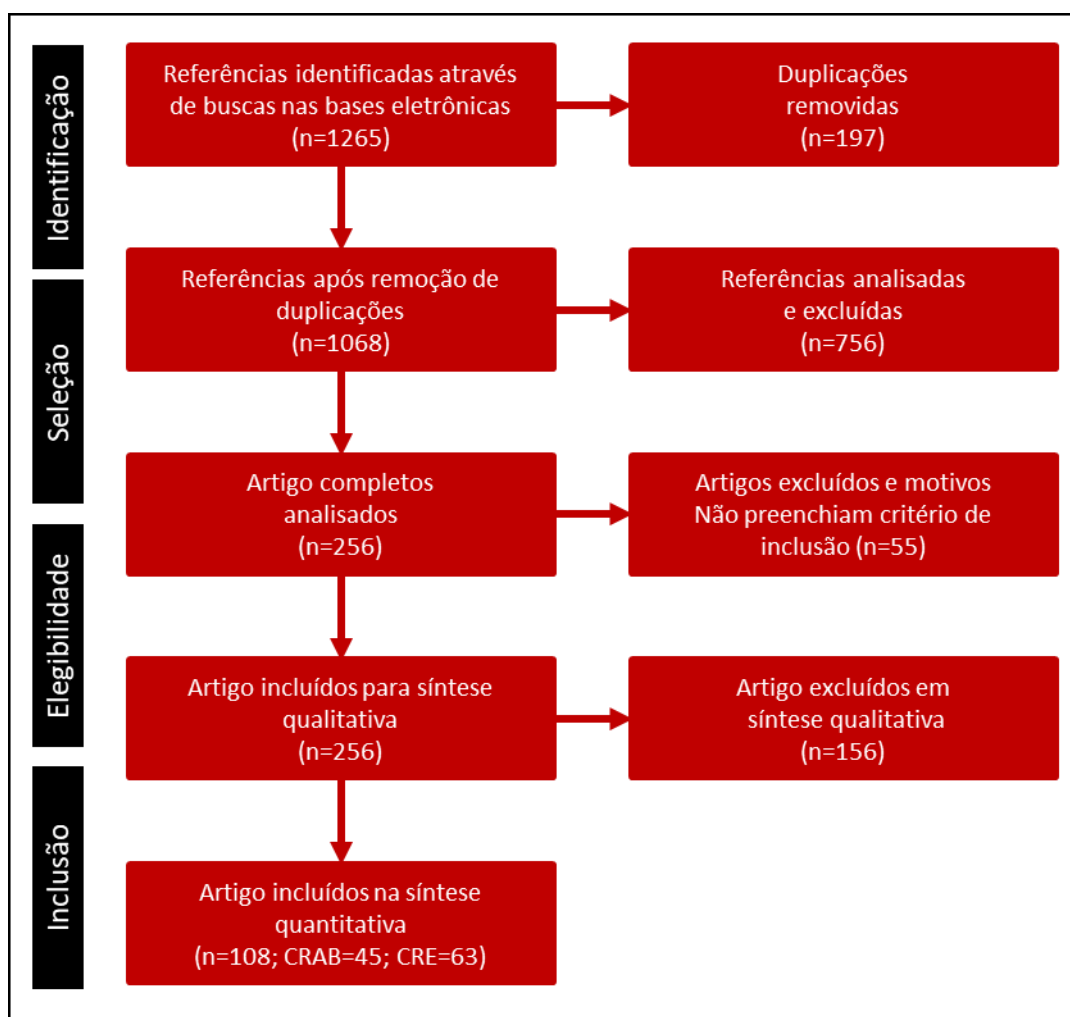


Figura 16. Fluxograma da seleção de artigos da revisão sistemática. AB – *Acinetobacter baumannii*. CRE – enterobactérias.

PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS E ANÁLISE

Uma vez consolidados os mecanismos de busca da Revisão Sistemática, as bases foram acessadas individualmente e separadamente por duas pesquisadoras (a doutoranda e Mariana Fávero Bonesso, pós-doutoranda). Os artigos e documentos elegíveis

foram selecionados por ambas. Situações discordantes foram resolvidas por terceiro pesquisador, o orientador deste estudo.

Os resultados foram agrupados em tabela explicativa, uma vez que a diversidade de metodologias não permitiu meta-análise. Além disso, sempre que a informação foi disponível, georreferenciamos os artigos, conforme procedimento já descrito acima. Nesses casos, foram utilizadas as coordenadas dos centroides dos municípios para geocodificação de dados.

Resultados

RESULTADOS

ESTUDO 1

GEORREFERENCIAMENTO DE HOSPITAIS

O Georreferenciamento pontual dos hospitais do estudo é mostrado na **Figura 17**. Como se pode constatar, há densidade maior de hospitais nas Regiões Metropolitanas de São Paulo e Campinas.

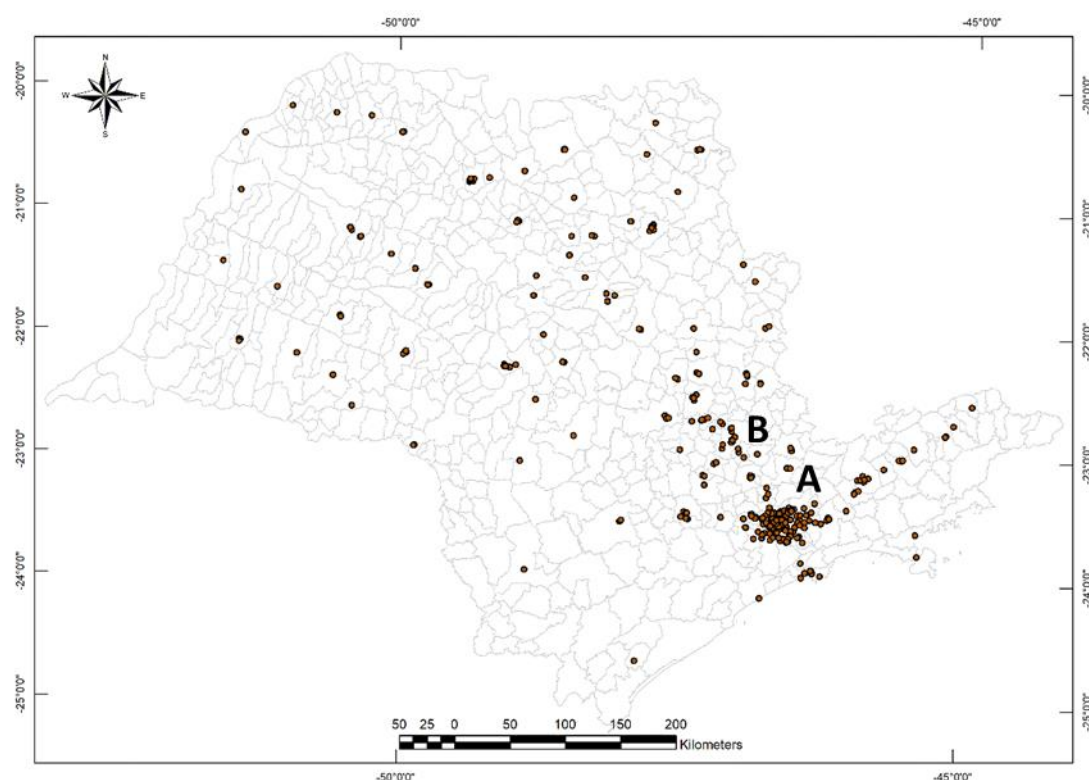


Figura 17. Georreferenciamento dos hospitais do estudo. Notar concentração de serviços nas regiões metropolitanas de São Paulo (A) e Campinas (B).

As **Figuras 18 e 19** apresentam mapas de georreferenciamento de incidência e densidade de CRAB e CRE ao longo do período do estudo.

Pode-se constatar que há uma progressiva dispersão tanto para CRAB quanto para CRE no período de 2011 a 2016. De forma interessante, a dispersão de CRAB se deve a redução da incidência em áreas centrais (ex.: Regiões Metropolitanas) com estabilidade em regiões periféricas. Quanto a CRE, há de fato um progressivo aumento de dispersão em direção ao interior e à periferia do mapa.

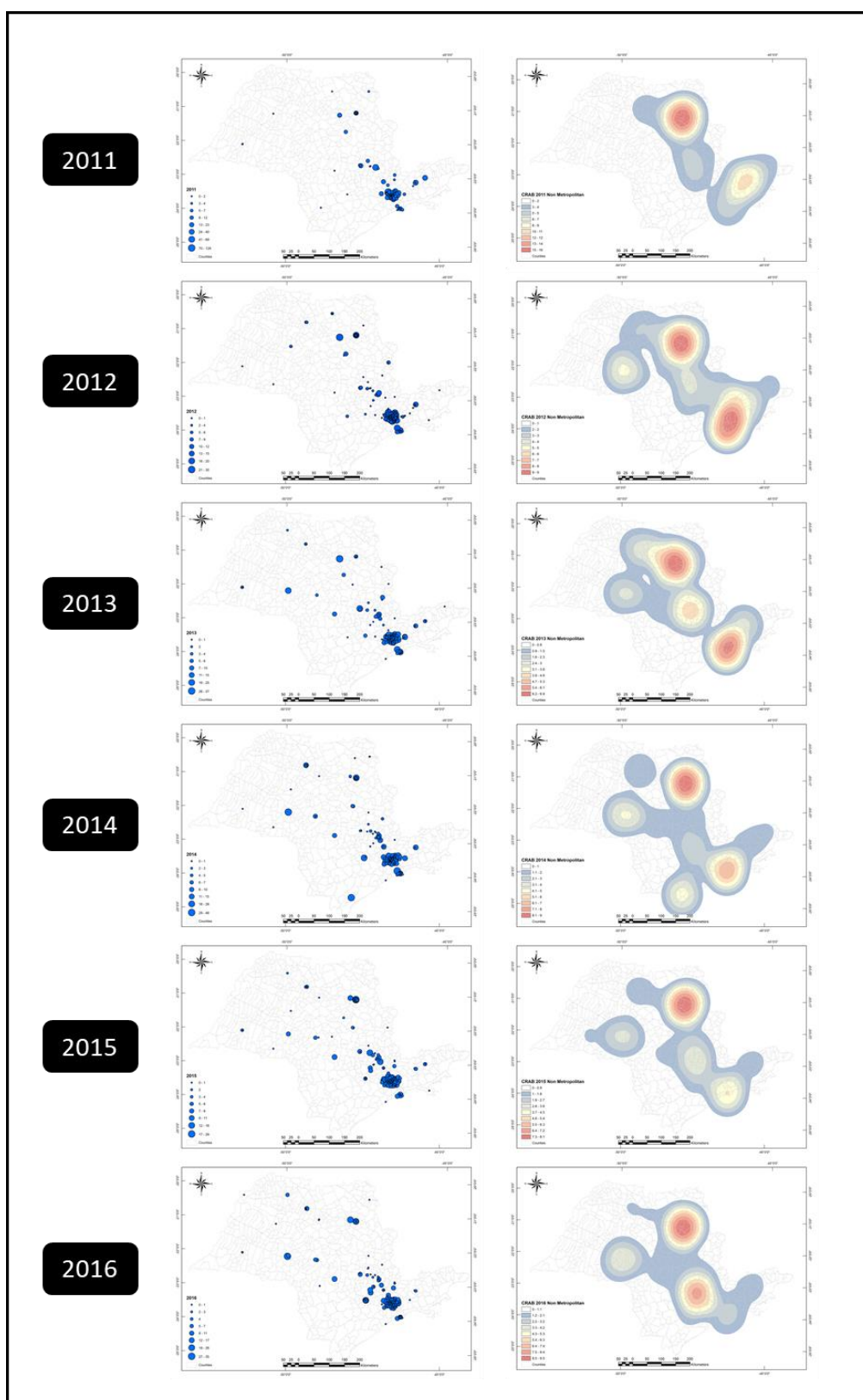


Figura 18. Mapas de georreferenciamento de incidência (esquerda) e densidade de Kernel (direita) de CRAB em UTIs do Estado de São Paulo. Notar que, para evitar viés da concentração de hospitais, as regiões metropolitanas foram excluídas dos mapas de Kernel.

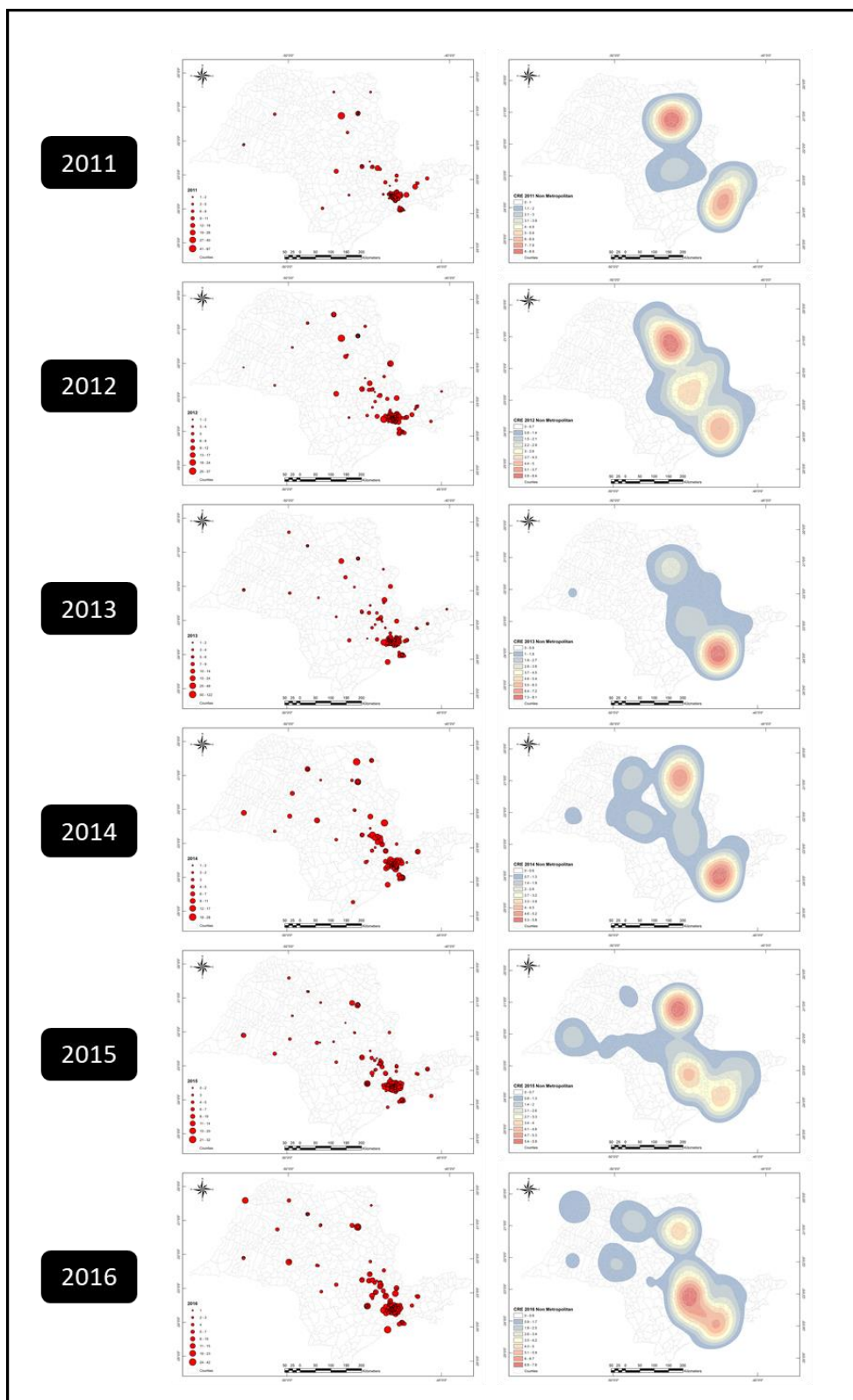


Figura 19. Mapas de georreferenciamento de incidência (esquerda) e densidade de Kernel (direita) de CRE em UTIs do Estado de São Paulo. Notar que, para evitar viés da concentração de hospitais, as regiões metropolitanas foram excluídas dos mapas de Kernel.

 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DESFECHOS DE INTERESSE

No período do estudo observou-se um total de 9.172.260 pacientes-dia. As taxas cumulativas de densidade de incidência para *A. baumannii* e Enterobactérias foram de 5,15 e 8,42 por 10.000 pacientes-dia, respectivamente. Taxas para isolados resistentes aos carbapenêmicos foram: CRAB, 4,15 (80,5% dos *A. baumannii*) e CRE, 3,17 (34,7% das Enterobactérias) por 10.000 pacientes-dia. As **Figuras 20 e 21** apresentam a evolução da incidência e da proporção de isolados resistentes aos carbapenêmicos.

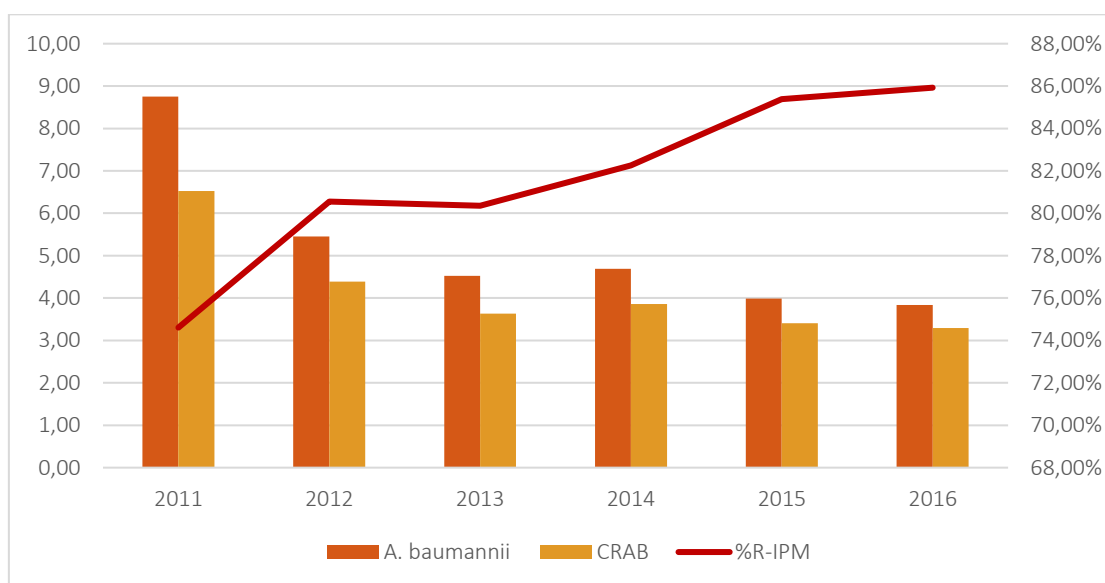


Figura 20. Evolução anual da incidência de *A. baumannii* total e resistente a carbapenêmicos (CRAB). A linha mostra a evolução na proporção de isolados resistentes aos carbapenêmicos.

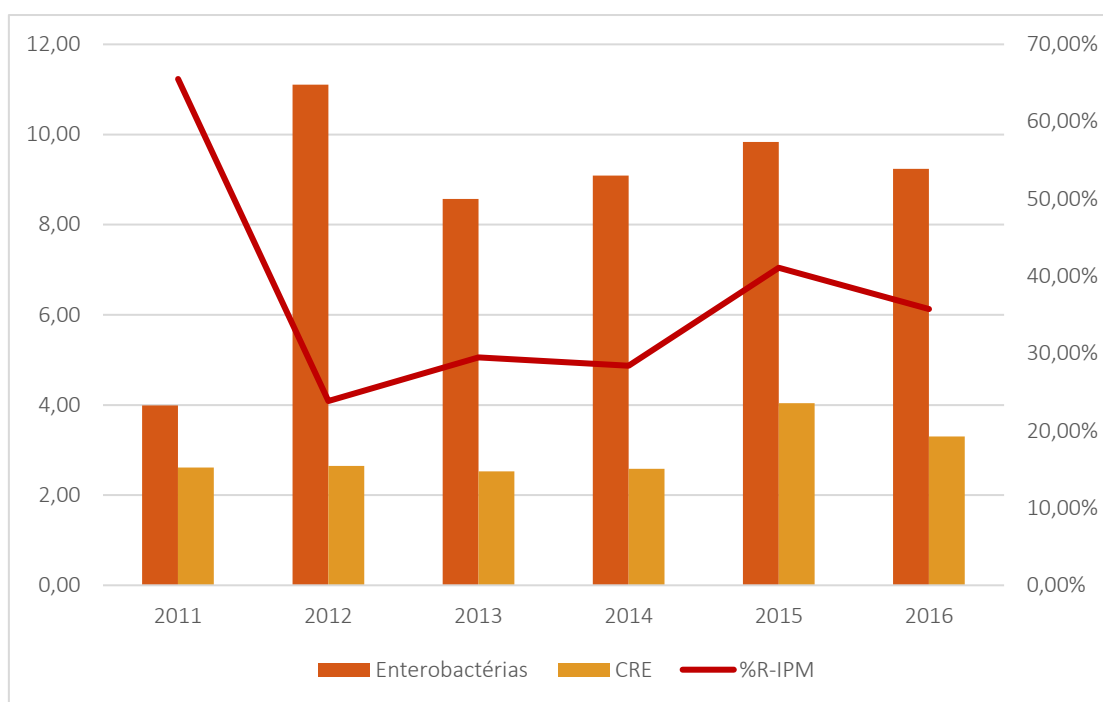


Figura 21. Evolução anual da incidência de Enterobactérias totais e resistente a carbapenêmicos (CRE). A linha mostra a evolução na proporção de isolados resistentes aos carbapenêmicos.

Podemos observar que, apesar de a incidência de CRAB e CRE terem tendências opostas (a primeira, redução; e segunda, aumento), de modo geral a proporção de isolados resistentes aos carbapenêmicos aumenta ao longo do tempo. Uma exceção é o ano de 2011, no qual, talvez por um viés de notificação (era o primeiro ano em que a notificação era realizada), identificou-se proporção elevada de resistência em enterobactérias.

Analisamos a evolução da dispersão de CRAB e CRE nas Regiões Metropolitanas (São Paulo e Campinas) e demais áreas do Estado. As **Figuras 22 e 23** mostram a evolução da proporção de hospitais afetados anualmente por CRAB e CRE.

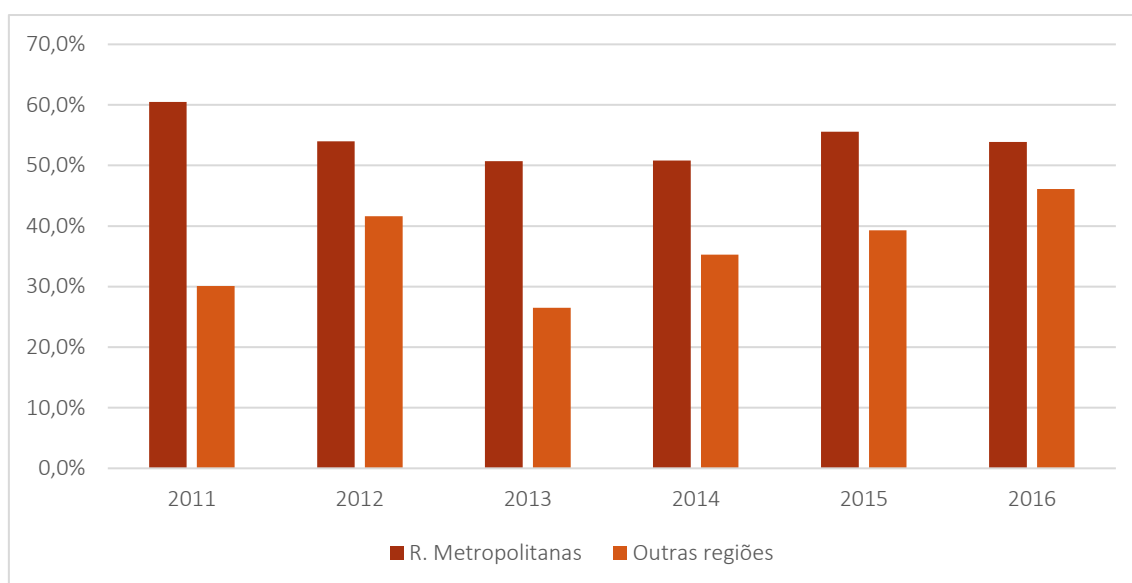


Figura 22. Proporção de hospitais notificantes que reportaram CRAB nas Regiões Metropolitanas e outras áreas do Estado. Em todos os anos, as diferenças entre proporções apresentavam $p < 0,05$ (teste do Chi-quadrado).

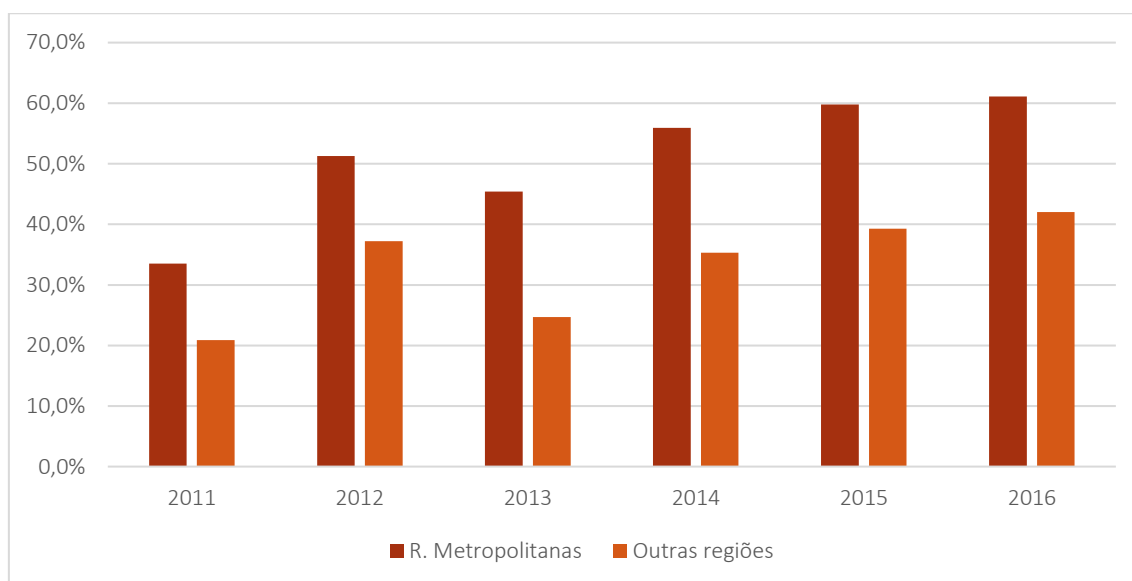


Figura 23. Proporção de hospitais notificantes que reportaram CRE nas Regiões Metropolitanas e outras áreas do Estado. Em todos os anos, as diferenças entre proporções apresentavam $p < 0,05$ (teste do Chi-quadrado).

De forma interessante, o acometimento de hospitais por CRE mostrou-se inversamente associado à presença de CRAB (RR=0,52; IC95%=0,47-0,57; $p<0,001$). Esse achado, já sugerido pelas séries temporais, pode significar que CRE competem com CRAB e eventualmente substituem esse agente.

Quanto à magnitude do acometimento dos serviços, ela também diverge entre Regiões Metropolitanas e demais áreas do Estado. A **Tabela 4** mostra a evolução temporal dessa divergência.

Tabela 4. Medianas e quartis de taxas de incidência de CRAB e CRE (por 10.000 pacientes-dia) reportadas por hospitais das Regiões Metropolitanas e outras áreas do Estado.

Ano	CRAB		CRE	
	R. Metropolitanas	Outras	R. Metropolitanas	Outras
2011	3,33 (0,00-9,88)	0,00 (0,00-2,98)	0,00 (0,00-2,89)	0,00 (0,00-0,00)
2012	2,04 (0,00-7,23)	0,00 (0,00-5,30)	0,81 (0,00-4,85)	0,00 (0,00-3,45)
2013	0,80 (0,00-5,39)	0,00 (0,00-1,99)	0,00 (0,00-4,40)	0,00 (0,00-0,00)
2014	0,56 (0,00-5,94)	0,00 (0,00-3,68)	1,43 (0,00-5,67)	0,00 (0,00-3,27)
2015	1,48 (0,00-6,32)	0,00 (0,00-3,48)	2,15 (0,00-5,72)	0,00 (0,00-3,40)
2016	1,03 (0,00-5,67)	0,00 (0,00-4,27)	2,21 (0,00-7,45)	0,00 (0,00-3,69)

Taxas com diferenças significantes (teste de Mann-Whitney; $p<0,05$) são mostradas em negrito.

É possível constatar a redução das taxas de CRAB, ao mesmo tempo que há crescimento de CRE. Note-se especialmente a elevação do percentil 75 (quartil superior) nas áreas não metropolitanas.

ANÁLISE DE PREDITORES

Foram construídos modelos multivariados para os quatro desfechos de interesse: *A. baumannii*, CRAB, Enterobactérias, CRE. Os resultados são apresentados nas **Tabelas 5, 6, 7 e 8**.

Tabela 5. Modelo multivariado (Regressão Binomial Negativa) de preditores de incidência de *Acinetobacter baumannii*.

Fatores	RT	IC95%		p
Ano				
2011 (referência)	...	...	...	...
2012	0,63	0,54	0,75	<0,0001
2013	0,48	0,40	0,57	<0,0001
2014	0,49	0,40	0,60	<0,0001
2015	0,44	0,36	0,54	<0,0001
2016	0,45	0,36	0,57	<0,0001
Características do hospital				
Gestão				
Privado (referência)	...	...	...	...
Filantropico	0,95	0,70	1,28	0,738
Público	2,78	2,21	3,54	<0,0001
Proporção de leitos em UTI	0,98	0,97	0,99	0,0019
Características do município				
PIBx1000	0,99	0,98	1,00	0,0301
GINI100	1,01	1,00	1,02	0,0985

Resultados com $p < 0,05$ são mostrados em negrito. RT, Razão de Taxas; IC, Intervalo de Confiança.

Tabela 6. Modelo multivariado (Regressão Binomial Negativa) de preditores de incidência de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (CRAB).

Fatores	RT	IC95%		p
Ano				
2011 (referência)	...	...	...	...
2012	0,72	0,59	0,88	0,0012
2013	0,54	0,45	0,66	<0,0001
2014	0,56	0,45	0,70	<0,0001
2015	0,54	0,43	0,68	<0,0001
2016	0,56	0,45	0,71	<0,0001
Características do hospital				
Gestão				
Privado (referência)	...	...	...	...
Filantropico	0,80	0,59	1,10	0,1706
Público	2,87	2,22	3,72	<0,0001
Proporção de leitos em UTI	0,98	0,96	0,99	0,0028
Características do município				
PIBx1000	0,99	0,98	1,00	0,0724
GINI100	1,01	1,00	1,02	0,1029

Resultados com $p < 0,05$ são mostrados em negrito. RT, Razão de Taxas; IC, Intervalo de Confiança.

Tabela 7. Modelo multivariado (Regressão Binomial Negativa) de preditores de incidência de Enterobactérias totais.

Fatores	RT	IC95%		p
Ano				
2011 (referência)	...	...	...	...
2012	4,53	3,32	6,14	0,0012
2013	3,16	2,39	4,18	<0,0001
2014	3,32	2,39	4,61	<0,0001
2015	3,56	2,58	4,91	<0,0001
2016	3,60	2,55	5,07	<0,0001
Características do hospital				
Gestão				
<i>Privado (referência)</i>	...	...	...	...
<i>Filantropico</i>	1,03	0,78	1,35	0,8502
<i>Público</i>	1,60	1,28	2,00	<0,0001
Proporção de leitos em UTI	0,99	0,97	1,00	0,0461
Características do município				
Aeroporto internacional	1,36	1,03	1,80	0,0316
GINI100	1,01	1,00	1,02	0,0396

Resultados com $p < 0,05$ são mostrados em negrito. RT, Razão de Taxas; IC, Intervalo de Confiança.

Tabela 8. Modelo multivariado (Regressão Binomial Negativa) de preditores de incidência de Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (CRE).

Fatores	RT	IC95%		p
Ano				
2011 (referência)	...	...	...	...
2012	1,05	0,79	1,41	0,7194
2013	0,87	0,67	1,13	0,3088
2014	1,08	0,76	1,52	0,6797
2015	1,29	0,93	1,78	0,1219
2016	1,50	1,08	2,10	0,0169
Características do hospital				
Gestão				
Privado (referência)	...	...	...	...
Filantropico	0,99	0,71	1,40	0,9754
Público	1,86	1,42	2,43	<0,0001
Proporção de leitos em UTI	0,98	0,96	0,99	0,0079
Características do município				
Habitantes (x100 mil)	1,003	1,001	1,005	0,0064
GINI100	1,01	1,00	1,02	0,0577

Resultados com $p < 0,05$ são mostrados em negrito. RT, Razão de Taxas; IC, Intervalo de Confiança.

Resumidamente, constatamos que hospitais públicos estão associados a taxas maiores para todos os desfechos, enquanto a proporção de leitos de UTI teve associação inversas. Enquanto há uma tendência a redução de *A. baumannii* e CRAB, observa-se achado contrário em enterobactérias/CRE. Outros fatores variam, mas é relevante assinalar associação negativa entre PIB e *A. baumannii* e positiva entre Índice de Gini e enterobactérias. Estas últimas também estiveram associadas à presença de aeroporto internacional.

ESTUDO 2

O processo de seleção de artigos foi apresentado na **Figura 16** (na seção de metodologia). Ao todo, foram selecionados 108 artigos no período de 2005 a 2017, sendo 45 sobre CRAB e 63 sobre CRE. A **Figura 24** mostra a distribuição dos artigos por ano de publicação. Devido à grande variedade de metodologias, não foi possível meta-análise. Porém a descrição dos artigos é apresentada nos **Apêndices 1 e 2**.

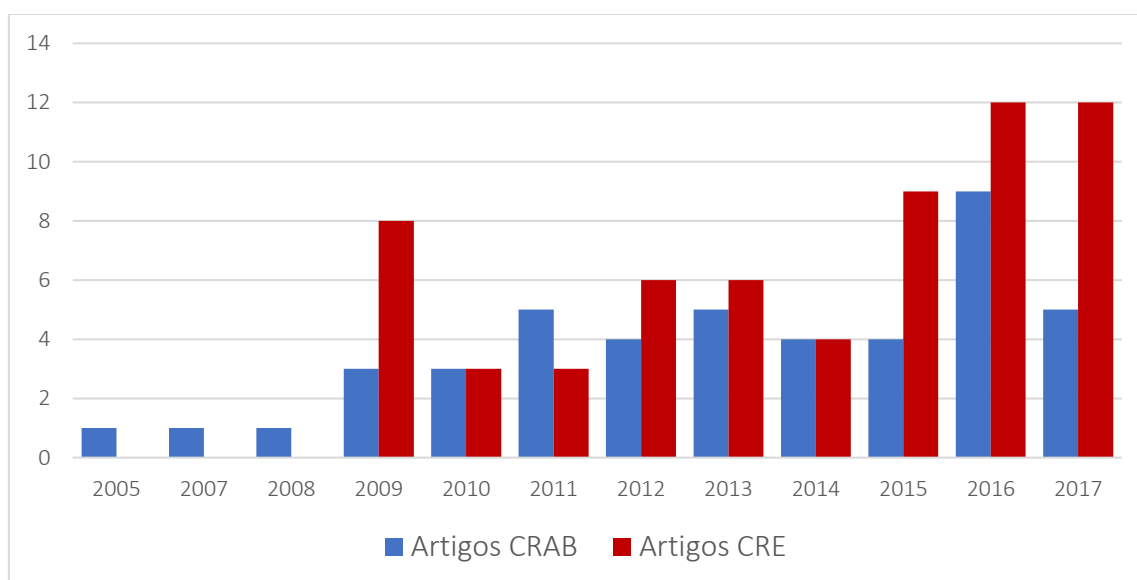


Figura 24. Distribuição dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre CRAB e CRE no Brasil, conforme ano de publicação.

Na **Figura 25** podemos observar a distribuição de número de casos por artigos ao longo dos anos. A média de casos relatados foi de 58,07 para CRAB (desvio padrão=61,067) e 43,48 para CRE (desvio padrão=62,366), sem diferença significativa entre ambos (Teste T de Student, $p=0,22$).

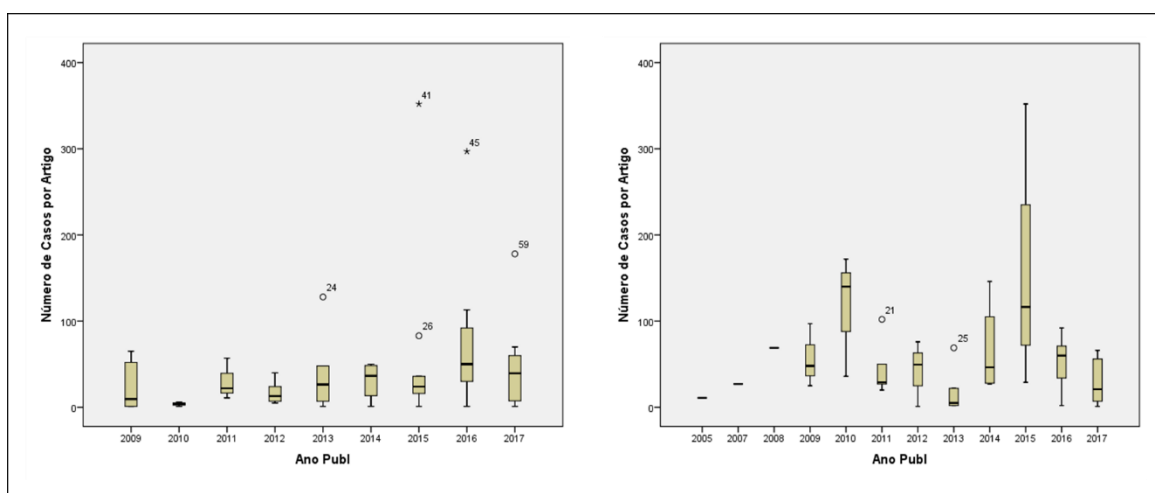


Figura 25. Distribuição do número de casos por artigos para CRE (esquerda) e CRAB (direita) ao longo dos anos.

O georreferenciamento das publicações de CRAB e CRE no Brasil é mostrado nas **Figuras 26** e **27** (com magnitude expressa em número de casos) e na **Figura 28** (com magnitude expressa em números de artigos). Podemos observar que, em que pese a concentração de publicações em regiões que albergam grandes universidades (Estados de São Paulo e Rio de Janeiro), há uma progressiva disseminação dos locais em que os casos são relatados, com pico no período de 2012 a 2015.

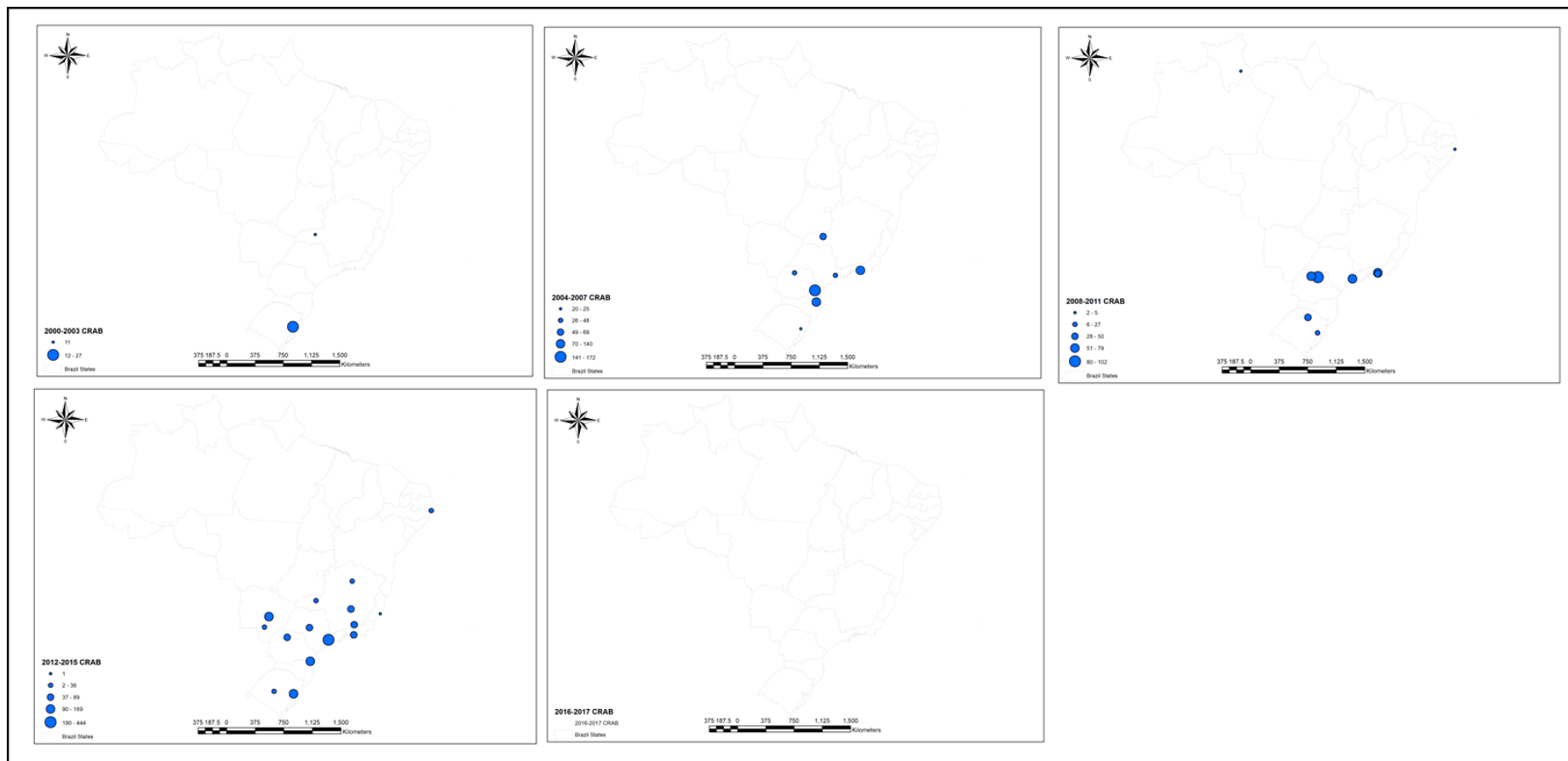


Figura 26. Georreferenciamento dos casos brasileiros de CRAB publicados conforme período de ocorrência. A magnitude dos pontos representa o total de casos descritos.

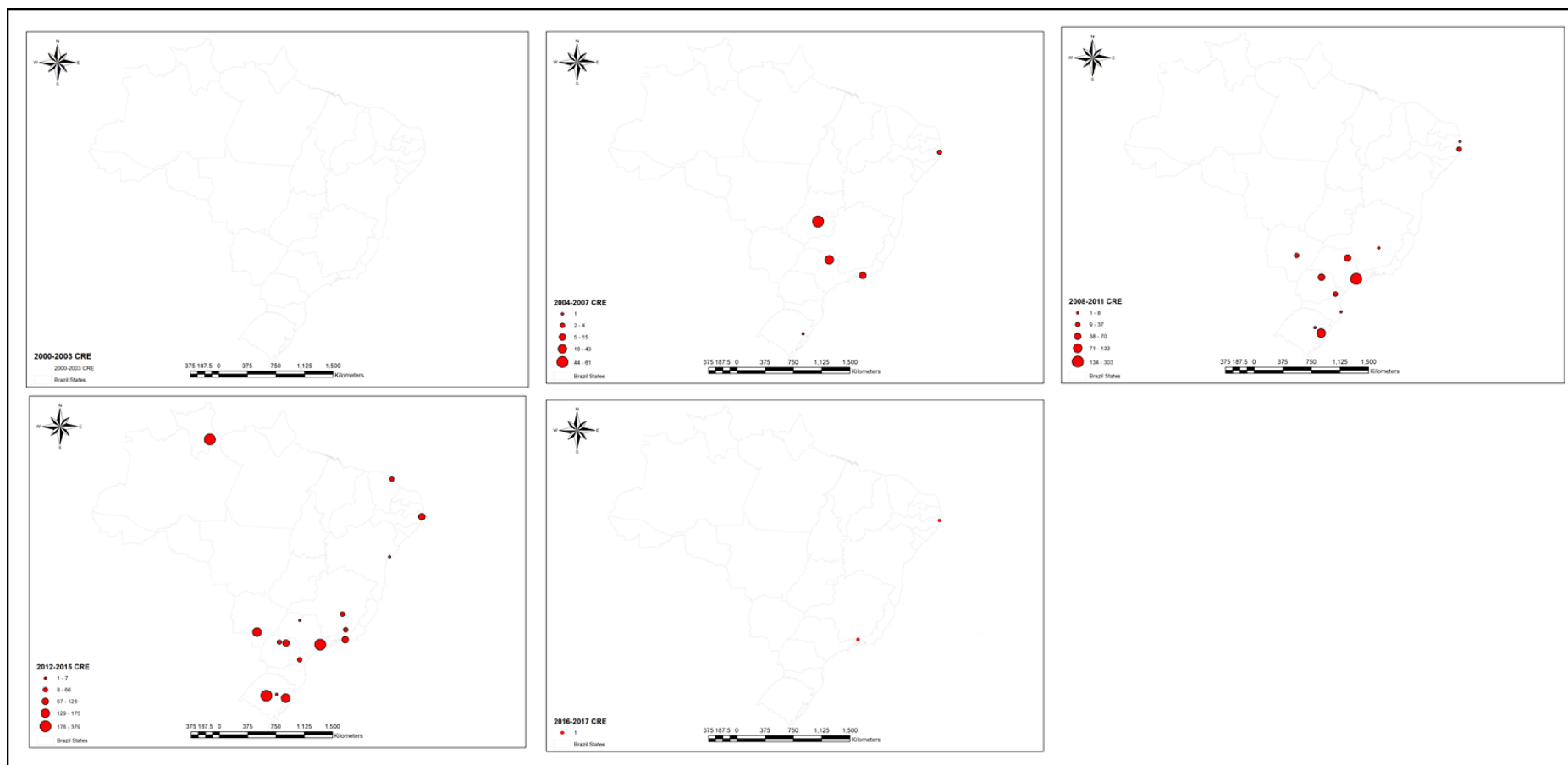


Figura 27. Georreferenciamento dos casos brasileiros de CRE publicados conforme período de ocorrência. A magnitude dos pontos representa o total de casos descritos.

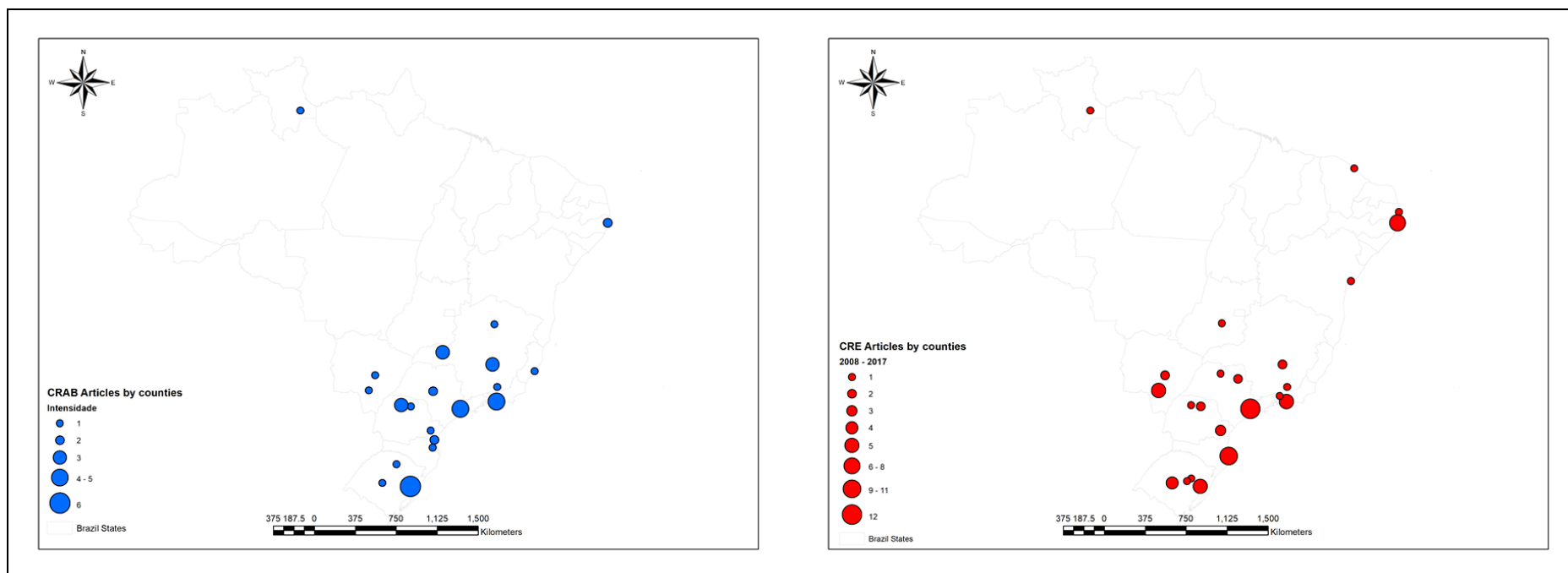


Figura 28. Georreferenciamento de artigos publicados sobre CRAB (esquerda) e CRE (direita) no Brasil no período de 2008 a 2017. A magnitude dos pontos representa o número de artigos.

No quesito “literatura cinzenta”, a busca de teses recuperou um número muito pequeno (7 mestrados e 1 doutorado) que atendia aos critérios iniciais de inclusão, sendo destas diversas excluídas em etapa posterior por tratarem-se de estudos ambientais (2) ou *in vitro* (1) ou ainda dados não caracterizados como série de casos (3). Houve também grande variação na disponibilidade dos documentos para análise e duplicação com os resultados publicados em artigos. Por essa razão, não prosseguimos com a análise. De forma análoga, a busca de trabalhos apresentados em congresso foi impossibilitada pela grande variação na disponibilidade de resumos para análise (em geral não recuperáveis pela internet).

Realizamos a busca no arquivo de imprensa leiga (sistema G1/Globo) e identificamos um total de 9 artigos sobre CRAB e 76 sobre CRE, evidenciando a maior relevância atribuída a este último grupo (**Tabela 9**).

Tabela 9. Distribuição de artigos abordando CRAB e CRE na imprensa leiga (G1/Globo) por período de publicação e Macro-Região do Brasil.

	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul	Total
CRAB						
2006-2010	...	...	...	...	...	...
2011-2015	...	1	4	4	...	9
2016-2018	...	...	...	...	...	...
CRE						
2006-2010	...	2	2	2	4	10
2011-2015	...	13	8	19	13	53
2016-2018	...	4	4	5	...	13

Discussão

DISCUSSÃO

A resistência crescente dos microrganismos a múltiplas drogas pode ser um fenômeno global com diversos determinantes.¹⁰⁷ Um desses determinantes é a exposição dos pacientes à assistência à saúde.¹⁰⁸ Múltiplas internações hospitalares e transferência entre diferentes serviços de saúde estão envolvidas na disseminação de agentes MDR.^{80,109} Um vez que patógenos como CRAB e CRE estão associados a alta mortalidade^{110,111} e custos associados^{112,113}, sua emergência e disseminação podem ser considerados um grave problema de saúde pública. Portanto, políticas públicas são necessárias para prevenção e controle de infecções causadas por tais patógenos.¹¹⁴

Como já referido pelo grupo de Grundmann, a análise da epidemiologia das IRAS (e dos microrganismos MDR em particular) restrita ao interior de um único serviço pode é uma abordagem limitada.^{80,81,82} Hospitais não são ilhas, e sim nós de uma rede complexa de conexões com outros serviços de saúde e com a comunidade. Nosso estudo parte desse princípio, e da ideia de que a vigilância e o controle da resistência microbiana podem se beneficiar de uma visão “ecológica” do fenômeno.

Escolhemos como alvo microrganismos MDR considerados de alta prioridade pela OMS.¹⁸ Um deles, CRAB, já hiperendêmico nos hospitais brasileiros desde a virada do milênio.¹¹⁵ O outro grupo, composto pelas

CRE, de emergência mais recente (segunda metade da década de 2010).^{49,50} Nosso interesse particular era analisar o quanto esses dois agentes se dispersavam pelos hospitais (do Brasil ou do Estado de São Paulo), e como essa dispersão poderia ser aferida de bancos de dados governamentais, artigos publicados na literatura e mesmo de fontes não convencionais, tais como a imprensa escrita.

Nosso estudo permite alguns *insights* sobre a disseminação de microrganismos MDR. Em Regiões Metropolitanas, os hospitais são mais concentrados e se espera que compartilhem pacientes intensamente. Não é de surpreender que CRAB e CRE apresentaram maior incidência (e também maior proporção de hospitais acometidos) nessas Regiões. Apesar disso, as tendências temporais de incidência dos dois patógenos são quase inversas.

Para CRAB, tanto a incidência global quanto a proporção de hospitais acometidos se reduziram nas Regiões Metropolitanas ao longo dos anos. No entanto, esse agente continuou a se disseminar para áreas do interior do Estado de São Paulo. Ao final observou-se uma convergência, não havendo mais diferenças estatísticas entre taxas reportadas no interior e nas metrópoles. Por outro lado, CRE apresentou um leve crescimento tanto nas Regiões Metropolitanas quanto no restante do Estado. Para ambos (CRAB e CRE), constatamos uma tendência de descentralização. Esses achados são reforçados pela

análise espacial, em especial pelos mapas de densidade de Kernel, nos quais se observa um número crescente de *hot spots* ao longo dos anos.

Em conjunto, resultados da análise descritiva e epidemiologia espacial sugerem movimentos de emergência (CRE) e retração (CRAB) ocorrem inicialmente em Regiões Metropolitanas, com resposta mais tardia no interior do Estado. De fato, pode ser inferido que esses patógenos se disseminam de forma centrífuga a partir da capital do Estado.

Ao mesmo tempo, CRE parece progressivamente substituir CRAB como agente de ICS em UTIs – uma tendência também percebida inicialmente nas Regiões Metropolitanas e posteriormente em outras áreas do Estado. É bastante plausível que haja competição ecológica por reservatórios (tanto ambientais quanto humanos) por parte dos dois patógenos. Um estudo anterior do nosso grupo encontrou fenômeno análogo em enfermarias de um hospital, nas quais havia associação inversa de incidência de ISC por *Staphylococcus aureus* e *A. baumannii*.¹¹⁶

Apesar de estarem de forma geral fortemente conectados no interior de uma “rede” de assistência à saúde, os hospitais variam em sua receptividade/vulnerabilidade a microrganismos MDR. Assumindo que a ocorrência de casos ao longo do tempo reflete essa vulnerabilidade, nós investigamos as características dos hospitais e os indicadores

socioeconômicos/demográficos do seu município sede potencialmente envolvidos na incidência dos patógenos de interesse.

Dois aspectos estiveram consistentemente associados com todos os desfechos. Em primeiro lugar, hospitais públicos tinham maior probabilidade de ser mais intensamente afetados. Esse é um achado que precisa ser interpretado com cuidado. Primeiro, porque estudos anteriores demonstraram que hospitais públicos brasileiros internam pacientes mais graves nos serviços em geral¹¹⁷ e nas suas UTIs¹¹⁸ – quando comparados a hospitais privados e filantrópicos. É também relevante o fato de que hospitais vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) estão mais inseridos em redes de transferência de pacientes. Essa mobilidade se dá por “referência” (transferência para hospitais de maior complexidade) e “contra-referência” (movimento em sentido contrário).^{119,120} Esses dois aspectos estão potencialmente envolvidos na maior incidência dos patógenos estudados em serviços públicos. É digno de nota que o Inquérito Nacional de Prevalência e Estrutura para Controle de IRAS não identificou deficiências maiores nos hospitais públicos que naqueles de natureza privada.²⁰

Um outro aspecto, a associação inversa com proporção de leitos em UTI, parece contraditório à primeira vista. Mas deve-se lembrar que essa proporção é uma medida aproximada (*proxy*) da complexidade do hospital. Hospitais com mais leitos de UTI cuidam de pacientes mais complexos e realizam maior quantidade de procedimentos invasivos. No

entanto, o já referido Inquérito Nacional²⁰ constatou que hospitais de maior complexidade também são aqueles com melhor estrutura para a prática do controle de infecção, tanto em constituição e atuação de Comissões de Controle, quanto na operacionalidade de Centrais de Material e Esterilização e de laboratórios de microbiologia. Acreditamos que a melhor aplicação de métodos de barreira (como higiene das mãos e precauções de isolamento), além de controle do uso de antimicrobianos (*antimicrobial stewardship*), podem tornar esses hospitais menos suscetíveis a agentes MDR.

Parâmetros socioeconômicos e demográficos exerceram impacto variável sobre os desfechos. É interessante que PIB menor e maior desigualdade de renda familiar (medida pelo Índice de Gini) foram associadas com incidência aumentada de *A. baumannii* e enterobactérias, respectivamente. A incidência de CRE foi associada com a população da cidade sede, e marginalmente com o Índice de Gini ($p=0,0577$). Por fim, a presença de um Aeroporto internacional (em teoria, um marcador da possibilidade de introdução de novos fenótipos de resistência microbiana a partir de outros países) foi associado às enterobactérias em geral.

Pouquíssimos estudos abordaram o impacto de fatores socioeconômicos e/ou demográficos sobre IRAS. Em nível supra-nacional, a revisão sistemática de Allegranzi *et al* encontrou maior incidência/prevalência desse desfecho em países de baixa a média

renda.¹⁷ Em abordagem individual, Jeon *et al*¹²¹ relataram maior risco de infecções do trato urinário associadas à sondagem vesical de demora em hispânicos e negros nos Estados Unidos. Um estudo realizado na Escócia encontrou associação entre prevalência de IRAS e pobreza.¹²² Nossa hipótese é que fatores socioeconômicos exercem tanto uma influência ecológica (impactando na qualidade da assistência à saúde e do controle de infecção) quanto individual (impactando no autocuidado e no acesso aos serviços de saúde). Esse é um ponto de partida interessante para futuros estudos.

Nossas revisões sistemáticas complementam de forma interessante esses achados. Em primeiro lugar, é bastante interessante que as publicações são de início geograficamente restritas, atingindo um pico numérico (tanto número de artigos quanto de sujeitos) e de disseminação espacial no período de 2011 a 2015. Esse achado é verificado tanto para CRE quanto para CRAB. Naturalmente, as publicações não refletem a incidência, e há um viés importante relacionado à localização de instituições de ensino e pesquisa. Representam, porém, um interessante complemento a achados de vigilância epidemiológica. Um achado interessante de nossa revisão de "literatura cinza" foi de que também os artigos de imprensa leiga (ao menos no portal pesquisado) atingiram o ápice no período de 2011-2015.

É interessante analisar o número de artigos científicos e leigos em comparação com dados de vigilância epidemiológica da resistência em

microrganismos causando ICS no Brasil. O último relatório disponível da ANVISA (2016) relatou 2.129 infecções por *A. baumannii*, sendo 945 (44,4%) causadas por CRAB. Já entre 4.997 infecções por enterobactérias, 1.636 (32,7%) eram relacionadas a CRE. A Tabela 10 traz razões entre número de publicações e número de casos de ICS por cada agente.

Tabela 10. Artigos científicos e na imprensa leiga no período 2005-2017, em relação ao número de casos de infecção da corrente sanguínea reportados à ANVISA em 2016.

Parâmetros	CRAB	CRE
Casos ICS* (CI)	945	1.636
Artigos científicos (AC)**	45	63
Artigos na imprensa leiga (AI)**	9	76
Razão AC:CI	47,6 para 1.000 casos	38,5 para 1.000 casos
Razão AI:CI	9,5 para 1.000 casos	46,5 para 1.000 casos

*Casos relatados ao sistema de vigilância em 2016.

**No período 2015-2016.

Tendo por base a tabela acima, observamos um predomínio não significativo na proporção de artigos de CRAB (Razão de Taxas^a [RT]=1,24; Intervalo de Confiança [IC]95%=0,84-1,81; p=0,28), talvez em razão do

^a As análises deste parágrafo foram baseadas no teste do Mid-P para taxas, realizado no software online de acesso livre OpenEpi (Emory University, Atlanta, GA, USA; www.openepi.com).

maior tempo de emergência desse fenótipo. É digno de nota o fato de que, logo após a emergência, o número de artigos sobre CRE sofreu rápido crescimento, enquanto aquele sobre CRAB estavam estáveis. Por outro lado, quando analisamos artigos na imprensa leiga, o predomínio de CRE é gritante ($RT=4,88$; $IC95\%=2,54-10,31$; $p<0,0001$). Isso dá uma ideia de quanto as CRE (e em particular o fenótipo KPC) foram eleitas pela imprensa como “um risco à saúde pública”.

A conscientização pública sobre as IRAS e RM tem sido descrita como objetivo principal das políticas de prevenção¹²³ e como um fator que influencia a prática da epidemiologia em serviços de saúde.¹²⁴ Além disso, a conscientização pública pode ampliar movimentos de massa e alcançar níveis mais elevados de compromisso político¹²⁵, que é primordial para o desenvolvimento de programas de prevenção e controle de infecção em âmbito nacional (e até mundial). Isso é especialmente relevante para os países de renda baixa a média, que apresentam maior incidência de IRAS e a maioria não incluiu controle de infecção na agenda de saúde pública.¹⁷

A mídia de massa (incluindo imprensa impressa e on-line) tem sido bem-sucedida na promoção de mudanças nos comportamentos de saúde em questões como o uso do tabaco e proteção contra infecções sexualmente transmissíveis.¹²⁷ Há muito menos evidências de que a mídia pode impactar favoravelmente nas políticas públicas de saúde. pode potencialmente aumentar a conscientização do público.¹²⁸ Com

relação às IRAS e à RAM, pode-se supor que ambos os impactos (no comportamento individual e nas políticas públicas) podem ter um papel na prevenção e no controle. A extensão de sua influência, no entanto, não é clara.

A mídia impulsiona a resposta do público e vice-versa. Ambos podem impactar nas políticas públicas. Neste caso, a preocupação do público com o surgimento das “superbactérias” (como os jornais referiram o CRE, especialmente para o fenótipo KPC) levou em 2010 as autoridades sanitárias a expedir a RDC44, uma resolução que proibia as vendas de antimicrobianos sem receita médica. Essa medida, focada em pacientes ambulatoriais, obviamente não teria sucesso em controlar a disseminação de CRE em hospitais. No entanto, houve um benefício geral para a luta contra a RM, obtida em resposta à opinião pública.

No período entre as primeiras infecções do CRAB e o surgimento do CRE, houve mudanças significativas na política nacional de controle de infecção e na disseminação dos dados de vigilância. Várias regulamentações para o controle de infecções em ambientes de saúde foram levantadas.¹²⁸ É provável que os jornalistas que cobrem a saúde estivessem cada vez mais interessados em questões de “segurança do paciente”. A conscientização pública provavelmente era tanto uma consequência quanto um incentivo de feedback para publicar no CRE.

Não realizamos análise quantitativa ou qualitativa do conteúdo dos artigos científicos ou de imprensa. Essas abordagens estavam além do nosso escopo e abrem espaços interessantes para investigação. De fato, nosso interesse foi de analisar publicações como um complemento à vigilância, fornecendo dados em momentos e áreas em que tais informações não fossem disponíveis em documentos oficiais. É evidente que os nossos resultados são condicionados por uma série de vieses de publicação (tanto científica quanto em imprensa leiga).

Embora nossos achados se refiram ao Brasil (e mais pormenorizadamente ao Estado de São Paulo), acreditamos que eles ajudam a elucidar padrões de disseminação geográfica de agentes MDR. Esses agentes emergem em municípios mais populosos que sediam grande número de hospitais, disseminando-se para regiões do entorno e mais tardiamente a longas distâncias. Um sistema de vigilância bem delineado¹²⁹ pode identificar rotas de disseminação de MDR e orientar a implementação de ações de controle. Isso tem sido sugerido por modelos matemáticos^{130,131} e é coerente com nossos achados. Estratégias de prevenção e controle de IRAS e MDR podem se beneficiar de um diagnóstico da vulnerabilidade de hospitais⁸⁰, levando em conta sua participação em “redes de transferência”, a gravidade dos seus pacientes, a complexidade da assistência prestada e a estrutura e prática do controle de infecção. Intervenções devem ser delineadas em

abrangência regional ou nacional, e não limitadas a hospitais individuais.^{81,82,83,84}

Conclusão

CONCLUSÃO

- Identificamos tendência de aumento na incidência de Enterobactérias Resistentes aos Carbapenêmicos (CRE) no Estado de São Paulo. Essa tendência se inicia nas Regiões Metropolitanas, com progressão para as demais áreas do Estado.
- De forma oposta, a incidência de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (CRAB) tende a se reduzir ao longo do tempo, até não haver diferença estatística entre acometimento de hospitais entre o interior e as Regiões Metropolitanas. Por outro lado, se consideramos o total de isolados de *A. baumannii*, a proporção de resistência aos carbapenêmicos cresce continuamente, atingindo cerca de 90% em 2016.
- De modo geral, observou-se que as tendências temporais de emergência e retração se iniciam nas Regiões Metropolitanas e se expandem de forma concêntrica em direção ao noroeste do Estado de São Paulo.
- Infecções por CRAB e CRE 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 de artigos científicos apontam para uma concentração inicial dos relatos de CRAB e CRE no

Sudeste Brasileiro, seguida de uma disseminação no país com pico no período de 2011 a 2015.

- A revisão de artigos em imprensa leiga constatou que as CRE foram consideradas um risco à saúde pública, ao mesmo tempo em que foram negligenciados os CRAB.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Ayliffe GA, English MP. Hospital infections: from miasmas to MRSA. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2003.
2. Simpson JY. Our Existing System of Hospitalism and Its Effects. *Edinb Med J*. 1869; 14: 816–830.
3. Nightingale F. Notes on nursing. New York: D. Appleton and Company, 1860.
4. Larson E. A retrospective on infection control. Part 1: Nineteenth century--consumed by fire. *Am J Infect Control*. 1997;25:236-41.
5. Jadraque PP, Carter KC. What happened at Vienna's Allgemeines Krankenhaus after Semmelweis's contract as Assistant in the First Maternity Division was terminated? *Epidemiol Infect*. 2017;145:2144-2151.
6. Vermeil T, Peters A, Kilpatrick C, Pires D, Allegranzi B, Pittet D. Hand Hygiene in hospitals: Anatomy of a revolution. *J Hosp Infect*. 2018 Sep 17. pii: S0195-6701(18)30482-1. doi: 10.1016/j.jhin.2018.09.003. [Epub ahead of print]
7. Larson B. Odilon Redon and the Pasteurian revolution: health, illness, and le monde invisible. *Sci Context*. 2004;17:503-24.
8. Nakayama DK. Celebrating the sesquicentennial of Lord Joseph Lister. *Bull Am Coll Surg*. 2017;102:39-40.

9. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *J Invest Surg.* 2012;25:67-77.
10. Mohr KI. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;398:237-272.
11. Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. *Clin Med (Lond).* 2014;14:376-9.
12. Wang RF, Shen SH, Yen AM, Wang TL, Jang TN, Lee SH, Wang JT, Chen HH. Risk factors for incidence and case-fatality rates of healthcare-associated infections: a 20-year follow-up of a hospital-based cohort. *Epidemiol Infect.* 2016;144:198-206.
13. Pittet D, Allegranzi B, Storr J, Bagheri Nejad S, Dziekan G, Leotsakos A, Donaldson L. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *J Hosp Infect.* 2008;68:285-92.
14. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Preventing Healthcare-Associated Infections. Atlanta, US: CDC, 2016.
15. EUROPEAN CENTRES FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe, 2008-2012. Stockholm: ECDC, 2018.
16. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank HP, Ducomble T, Haller S, Harder T, Klingenberg A, Sixtensson M, Velasco E, Weiß B, Kramarz P, Monnet DL, Kretzschmar ME, Suetens C. Burden of Six

- Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med.* 2016;13:e1002150
17. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011;377:228-41.
 18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. Geneva: WHO, 2011.
 19. Fortaleza CMCB, Padoveze MC, Kiffer CRV, Barth AL, Carneiro ICDRS, Giamberardino HIG, Rodrigues JLN, Santos Filho L, de Mello MJG, Pereira MS, Gontijo Filho PP, Rocha M, Servolo de Medeiros EA, Pignatari ACC. Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. *J Hosp Infect.* 2017;96:139-144.
 20. Padoveze MC, Fortaleza CM, Kiffer C, Barth AL, Carneiro IC, Giamberardino HI, Rodrigues JL, Santos Filho L, de Mello MJ, Pereira MS, Gontijo Filho P, Rocha M, de Medeiros EA, Pignatari AC. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. *Am J Infect Control.* 2016;44:74-9.

21. Armede VCB, Abraão LM, Fortaleza CMCB. Surgical site infections in very small hospitals in inner Brazil: Unveiling a relevant issue for developing countries. *Am J Infect Control*. 2017;45:935-936.
22. Padoveze MC, Fortaleza CM. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2014;48:995-1001
23. Padoveze MC, Melo S, Bishop S, Poveda VB, Fortaleza CMCB. Public policies on healthcare-associated infections: a Brazil and UK case study. *Rev Saude Publica*. 2017;51:119
24. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, Edwards JR, Sievert DM. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1288-1301.
25. Perry J, Waglechner N, Wright G. The Prehistory of Antibiotic Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6. pii: a025197.
26. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, Barton HA, Wright GD. *PLoS One*. 2012;7:e34953.
27. Perron GG, Whyte L, Turnbaugh PJ, Goordial J, Hanage WP, Dantas G, Desai MM. Functional characterization of bacteria isolated from ancient arctic soil exposes diverse resistance mechanisms to modern antibiotics. *PLoS One*. 2015;10:e0069533

28. Morehead MS, Scarbrough C. Emergence of Global Antibiotic Resistance. *Prim Care*. 2018;45:467-484
29. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016;387:176-87
30. Cuong NV, Padungtod P, Thwaites G, Carrique-Mas JJ. Antimicrobial Usage in Animal Production: A Review of the Literature with a Focus on Low- and Middle-Income Countries. *Antibiotics (Basel)*. 2018;7(3).
31. Gay N, Belmonte O, Collard JM, Halifa M, Issack MI, Mindjae S, Palmyre P, Ibrahim AA, Rasamoelina H, Flachet L, Filleul L, Cardinale E. Review of Antibiotic Resistance in the Indian Ocean Commission: A Human and Animal Health Issue. *Front Public Health*. 2017;5:162.
32. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1-12.
33. O'Neil J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. London, UK: AMR Review, 2016.
34. Sugden R, Kelly R, Davies S. Combatting antimicrobial resistance globally. *Nat Microbiol*. 2016;1:16187
35. Rossi, F. The challenges of microbial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(9): 1138-43.

36. Rizek C, Ferraz JR, Heidjen IM, Giudice M, Mostachio AK, Paez J, Carrilho C, et al. In vitro activity of potential old and new drugs against multidrug-resistant gram-negatives. *J. Infect Chemother.* 2015; 21(2):114-7.
37. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schereckenberger PC, Winn WC. *Diagnóstico Microbiológico Texto e Atlas Colorido*. 5ª ed. São Paulo: Medsi EMeC; 2001.
38. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med.* 2012;18(5):263-72.
39. Rood IGH, Li Q. Review: Molecular detection of extended spectrum- β -lactamase- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a clinical setting. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;89:245-250.
40. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect.* 2014;44:51-6.
41. Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol* 2014; 22:686-96.
42. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant

- strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1151-61.
43. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:821-30.
44. Cabral AB, Melo Rde C, Maciel MA, Lopes AC. Multidrug resistance genes, including bla(KPC) and bla(CTX)-M-2, among *Klebsiella pneumoniae* isolated in Recife, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45:572-8.
45. Cabral AB, Maciel MA, Barros JF, Antunes MM, Lopes AC. Detection of bla KPC-2 in *Proteus mirabilis* in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:94-5
46. Robilotti E, Deresinski S. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Prime Rep* 2014;6:80
47. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Healthcare epidemiology*. 2011; 53: 60-7.
48. Dalmolin TV, Bianchini BV, Rossi GG, Ramos AC, Gales AC, Trindade PA, Campos MMA. Detection and analysis of different interactions between resistance mechanisms and carbapenems in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Braz J Microbiol*. 2017;48:493-498.
49. Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:333-4.

50. Pavez M, Mamizuka EM, Lincopan N. Early dissemination of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:2702.
51. Pereira PS, de Araujo CF, Seki LM, Zahner V, Carvalho-Assef AP, Asensi MD. 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;68:312-6.
52. Liang Z, Li L, Wang Y, Chen L, Kong X, Hong Y, Lan L, Zheng M, Guang-Yang C, Liu H, Shen X, Luo C, Li KK, Chen K, Jiang H. Molecular Basis of NDM-1, a New Antibiotic Resistance Determinant. *PLoS One*. 2011; 6: e23606.
53. Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1310-8.
54. Rozales FP, Ribeiro VB, Magagnin CM, Pagano M, Lutz L, Falci DR, Machado A, Barth AL, Zavascki AP. Emergence of NDM-1-producing *Enterobacteriaceae* in Porto Alegre, Brazil. *Int J Infect Dis*. 2014; 79-81.
55. Pilonetto M, Arend L, Vespero EC, Pelisson M, Chagas TP, Carvalho-Assef AP, Asensi MD. First report of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* sequence type 25 in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:7592-4.

56. Carvalho-Assef AP, Pereira PS, Albano RM, Berião GC, Chagas TP, Timm LN, Da Silva RC, Falci DR, Asensi MD. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2956-7.
57. Escobar Pérez JA, Olarte Escobar NM, Castro-Cardozo B, Valderrama Márquez IA, Garzón Aguilar MI, Martínez de la Barrera L, Barrero Barreto ER, Marquez-Ortiz RA, Moncada Guayazán MV, Vanegas Gómez N. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 1957–60.
58. Molton JS¹, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1310-8.
59. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Antimicrobial resistance.* 2008; 46: 1254-63.
60. Warner WA, Kuang SN, Hernandez R, Chong MC, Ewing PJ, Fleischer J et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolates obtained from two hospital outbreaks in Los Angeles County, California, USA. *BMC Infectious Diseases.* 2016; 16: 1-13.
61. Dalla-Costa LM, Coelho JM, Souza HA, Castro ME, Stier CJ, Bragagnolo KL, Rea-Neto A, Penteado-Filho SR, Livermore DM, Woodford N. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter*

- baumannii producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. J Clin Microbiol. 2003;41:3403-6.
62. Bergogne-Berezin E. The increasing role of *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens. Curr Infect Dis Rep. 2007;3:440-4.
 63. Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME, Glover J, Woodford N, Warner M, Palepou MF, Pike R, Pitt TL, Patel BC, Livermore DM. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. J Clin Microbiol. 2006;44:3623-7.
 64. Peleg AY, de Breij A, Adams MD, Cerqueira GM, Mocali S, Galardini M, Nibbering PH, Earl AM, Ward DV, Paterson DL, Seifert H, Dijkshoorn L. The success of *acinetobacter* species; genetic, metabolic and virulence attributes. PLoS One. 2012;7:e46984
 65. Kiffer CR, Mendes C, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic comparisons of antimicrobials against nosocomial isolates of *escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae*, *acinetobacter baumannii* and *pseudomonas aeruginosa* from the MYSTIC surveillance program: the OPTAMA Program, South America 2002. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;49:109-16.
 66. Corrêa LL, Botelho LA, Barbosa LC, Mattos CS, Carballido JM, de Castro CL, Mondino PJ, de Paula GR, de Mondino SS, de Mendonça-Souza CR. Detection of bla(OXA-23) in *Acinetobacter* spp. isolated from patients of a university hospital. Braz J Infect Dis. 2012;16:521-6.

67. Takagi EH, Lincopan N, Cassettari VC, Passadore LF, Mamizuka EM, Martinez MB. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak at university hospital. *Braz J Microbiol.* 2009;40:339-41.
68. Clímaco EC, Oliveira ML, Pitondo-Silva A, Oliveira MG, Medeiros M, Lincopan N, da Costa Darini AL. Clonal complexes 104, 109 and 113 playing a major role in the dissemination of OXA-carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Southeast Brazil. *Infect Genet Evol.* 2013;19:127-33.
69. Martins HS, Bomfim MR, França RO, Farias LM, Carvalho MA, Serufo JC, Santos SG. Resistance markers and genetic diversity in *Acinetobacter baumannii* strains recovered from nosocomial bloodstream infections. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11:1465-78.
70. Cortivo GD, Gutberlet A, Ferreira JA, Ferreira LE, Deglmann RC, Westphal GA, França PH. Antimicrobial resistance profiles and oxacillinase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from hospitalized patients in Santa Catarina, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48:699-705.
71. Prates CG, Martins AF, Superti SV, Lopes FS, Ramos F, Cantarelli VV, Zavascki AP. Risk factors for 30-day mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in an intensive care unit. *Epidemiol Infect.* 2011;139:411-8.
72. Fortaleza CM, Moreira de Freitas F, da Paz Lauterbach G. Colonization pressure and risk factors for acquisition of imipenem-

- resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical surgical intensive care unit in Brazil. *Am J Infect Control*. 2013;41:263-5.
73. Cavalcante Rde S, Canet P, Fortaleza CM. Risk factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: An appraisal of the effect of colonization pressure. *Scand J Infect Dis*. 2014;46:593-8.
74. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1133-7.
75. Fortaleza CM, Caldeira SM, Moreira RG, Akazawa RT, Corrente JE, de Souza Ldo R, da Cunha AR. Tropical healthcare epidemiology: weather determinants of the etiology of bloodstream infections in a Brazilian hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:85-8.
76. Caldeira SM, Cunha AR, Akazawa RT, Moreira RG, Souza Ldo R, Fortaleza CM. Weather parameters and nosocomial bloodstream infection: a case-referent study. *Rev Saude Publica*. 2015;49:19.
77. da Silveira M, da Silva LP, de Oliveira Emídio ZP, Fortaleza CMCB. Weather, climate control, and imipenem-resistance in *Acinetobacter baumannii*: an ecological approach. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39:1133-1135.
78. Rodrigues FS, Clemente de Luca FA, Ribeiro da Cunha A, Fortaleza CMCB. Season, weather and predictors of healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: a case-only study. *J Hosp*

- Infect. 2018 Jun 22. pii: S0195-6701(18)30329-3. doi: 10.1016/j.jhin.2018.06.015. [Epub ahead of print].
79. Albrecht MA, Griffith ME, Murray CK, et al. Impact of *Acinetobacter* infection on the mortality of burn patients. *J Am Coll Surg*. 2006; 203:546–50.
 80. Donker T, Wallinga J, Grundmann H. Patient referral patterns and the spread of hospital-acquired infections through national health care networks. *PLoS Comput Biol*. 2010;6:e1000715.
 81. Donker T, Wallinga J, Slack R, Grundmann H. Hospital networks and the dispersal of hospital-acquired pathogens by patient transfer. *PLoS One*. 2012;7:e35002.
 82. Ciccolini M, Donker T, Köck R, Mielke M, Hendrix R, Jurke A, Rahamat-Langendoen J, Becker K, Niesters HG, Grundmann H, Friedrich AW. Infection prevention in a connected world: the case for a regional approach. *Int J Med Microbiol*. 2013;303:380-7.
 83. 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*. 2014 ;86:34-41.
 84. Ciccolini M, Donker T, Grundmann H, Bonten MJ, Woolhouse ME. Efficient surveillance for healthcare-associated infections spreading between hospitals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:2271-6
 85. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Health Regulations. Geneva, Switzerland: WHO, 2005.

86. Wernli D1, Haustein T, Conly J, Carmeli Y, Kickbusch I, Harbarth S. A call for action: the application of The International Health Regulations to the global threat of antimicrobial resistance. *PLoS Med.* 2011;8:e1001022.
87. Kamradt-Scott A. A public health emergency of international concern? Response to a proposal to apply the International Health Regulations to antimicrobial resistance. *PLoS Med.* 2011;8:e1001021.
88. Kuenzli E. Antibiotic resistance and international travel: Causes and consequences. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14:595-598.
89. Juliani CMCM, Ciampone MHT. organização do sistema de referência e contra-referência no contexto do Sistema Único de Saúde: a percepção dos enfermeiros. *s. Rev Esc Enf USP* 1999;33:323-33.
90. Correa AA, Pignatari AC, da Silveira M, Mingone RC, de Sales Oliveira VG, Fortaleza CM. Small hospitals matter: insights from the emergence and spread of vancomycin-resistant enterococci in 2 public hospitals in inner Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;82:227-33.
91. Vilches TN, Bonesso MF, Guerra HM, Fortaleza CMCB, Park AW, Ferreira CP. The role of intra and inter-hospital patient transfer in the dissemination of healthcare-associated multidrug-resistant pathogens. *Epidemics.* 2018; pii: S1755-4365(18)30108-7. doi: 10.1016/j.epidem.2018.11.001. [Epub ahead of print]

- 92.Sorensen HT, Sabroe S, Olsen J. A framework for evaluation of secondary data sources for epidemiological research. *Int J Epidemiol.* 1996;25:435-42.
- 93.Boslaugh S. Secondary data sources for public health: a practical guide. Cambridge: Cambridge university press, 2007.
- 94.SECRETARIA DE VIGILÂNCIA À SAÚDE. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- 95.Rasella D, Aquino R, Santos CA, Paes-Souza P, Barreto ML. Effect of a conditional cash transfer programme on childhood mortality: a nationwide analysis of Brazilian municipalities. *Lancet* 2013; 382: 57–64.
- 96.Maciel AL, de Assis DB, Madalosso G, Padoveze MC. Evaluating the quality of outbreak reports on health care-associated infections in São Paulo, Brazil, during 2000-2010, using the ORION statement findings and recommendations. *Am J Infect Control* 2014; 42:e47-53.
- 97.Shenoy ES, Paras ML, Noubary F, Walensky RP, Hooper DC. Natural history of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE): a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014;14:177.
- 98.Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook of systematic reviews of interventions.* West Sussex: Willey Blackwell, 2009.
- 99.AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 16: Avaliação

dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2016. Brasília: ANVISA, 2017.

100. Bailey TC, Gatrell AC. Interactive spatial data analysis. Prentice Hall: Essex (UK), 1995.
101. Pfeiffer D, Robinson T, Stevenson M, Stevens K, Rogers D, Clements A. Spatial analysis in epidemiology. Oxford University Press: Oxford (UK), 2008.
102. Singh J. Mendeley: A free research management tool for desktop and web. J Pharmacol Pharmacother. 2010 Jan;1(1):62-3.
103. Hull D, Pettifer SR, Kell DB. Defrosting the digital library: bibliographic tools for the next generation web. PLoS Comput Biol. 2008;4:e1000204.
104. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Systematic Reviews 2015; 4:1.
105. THE NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE. Grey literature report. Fill the gaps in your public health research, 2009 [online: www.greylit.org, acessado em 21.05.2016].
106. THE COCHRANE COLLABORATION. Grey literature. In: Cochrane handbook of systematic review, 2011 [online: [handbook.cochrane.org/chapter 6](http://handbook.cochrane.org/chapter_6), acessado em 21.05.2016].

107. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016;387:176-187
108. Chatterjee A, Modarai M, Naylor NR, Boyd SE, Atun R, Barlow J, Holmes AH, Johnson A, Robotham JV. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18:e368-378.
109. Safdar N, Maki DG. 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* 2002;136: 833-844.
110. da Silva KE, Maciel WG, Croda J, Cayô R, Ramos AC, de Sales RO, Kurihara MNL, Vasconcelos NG, Gales AC, Simionatto S. A high mortality rate associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ST79 and ST25 carrying OXA-23 in a Brazilian intensive care unit. *PLoS One.* 2018; 13: e0209367.
111. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, Whittier S., Uhlemann AC. 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: e0186195.
112. Nelson RE, Schweizer ML, Perencevich EN, Nelson SD, Khader K, Chiang HY, Chorazy ML, Blevins A, Ward MA, Samore MH. Costs and Mortality Associated With Multidrug-Resistant Healthcare-

- Associated *Acinetobacter* Infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016; 37:1212-1218.
113. Otter JA, Burgess P, Davies F, Mookerjee S, Singleton J, Gilchrist M, Parsons D, Brannigan ET, Robotham J, Holmes AH. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. Clin Microbiol Infect 2017; 23: 188-196.
 114. Premanandh J, Samara BS, Mazen AN Race Against Antimicrobial Resistance Requires Coordinated Action - An Overview. Front Microbiol 2016; 6: 1536.
 115. Camargo CH, Tiba MR, Saes MR, Vasconcellos FM, Santos LF, Romero EC, Garcia DO. Population Structure Analysis of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from Brazil Reveals Predominance of Clonal Complexes 1, 15, and 79. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:2545-2547.
 116. Lastoria LC, Caldeira SM, Moreira RG, Akazawa RT, Maion JC, Fortaleza CM. Ecological competition and the incidence of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in a teaching hospital in Southeastern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2014 ;47:583-8.
 117. Martins M, Blais R, Leite IC. Hospital mortality and length of stay: comparison between public and private hospitals in Ribeirão Preto, São Paulo State, Brazil. Cad. Saúde Pública 2004;20 (suppl_2): 268-282.

118. Nogueira LS, de Sousa RMC, Padilha KG, Koike KM. Clinical characteristics and severity of patients admitted to public and private ICUs. *Text Context Nursing* 2012; 21: 59-67
119. Juliani CM, Ciampone MH. Counter-reference and reference system organization in the health system context: perception of nurses. *Rev Esc Enferm. USP.* 1999; 33: 323-33.
120. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet.* 2011; 377:1778-1797.
121. Jeon CY, Muennig P, Furuya EY, Cohen B, Nash D, Larson EL. Burden of present-on-admission infections and health care-associated infections, by race and ethnicity. *Am J Infect Control.* 2014;42:1296-302.
122. Packer SJ, Cairns S, Robertson C, Reilly JS, Willocks LJ. 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.* 2015;91:351-7.
123. Shallcross LJ, Berin M, Roe J, Noursadeghi M. Are the public getting the message about antimicrobial resistance? *Arch Public Health.* 2015;73:55
124. Marcel JP, Alfa M, Baquero F, Etienne J, Goossens H, Harbarth S, Hryniewicz W, Jarvis W, Kaku M, Leclercq R, Levy S, Mazel D, Nercelles P, Perl T, Pittet D, Vandenbroucke-Grauls C, Woodford N,

- Jarlier V.. Healthcare-associated infections: think globally, act locally. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:895-907.
125. Frieden TR. Six Components Necessary for Effective Public Health Program Implementation. Six components necessary for effective public health program implementation. *Am J Public Health*. 2014;104:17-22.
 126. Wakefield MA, Loken B, Hornik RC. Use of mass media campaigns to change health behaviour. *Lancet*. 2010;376:1261-71.
 127. Bou-Karroum L, El-Jardali F, Hemadi N, Faraj Y, Ojha U, Shahrour M, et al. Using media to impact health policy-making: an integrative systematic review. *Implement Sci*. 2017;12:52.
 128. Padoveze MC, Fortaleza CM. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2014;48:995-1001.
 129. Grundmann, H. Towards a global antibiotic resistance surveillance system: a primer for a roadmap. *Ups J Med Sci*. 2015; 119: 87-97.
 130. Vilches TN, Bonesso MF, Guerra HM, Fortaleza CMCB, Park AW, Ferreira CP. 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).
 131. Kouyos RD, Wiesch PA, 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. 2011; 7: e1001334.

APÊNDICE 1

DADOS DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA – CRAB

Primeiro autor	PERÍODO CASOS	MUNICÍPIO	Número de Casos por Artigo	Ano Publ	Período estudo	Cidade	Hospital	Espécies	N Casos	incidência	Resistência	Observações
Denise von Dolinger de Brito	(1) 2000-2003	Uberlândia-MG	11	2005	outubro 2001-março 2002	Uberlândia- MG	Hospital Universitário da Universidade Federal de Uberlândia	Acinetobacter baumannii	11		gentamicina, ciprofloxacino, ceftazidime, cefpime e aztreonam	PFGE
Alexandre P. Zavascki	(1) 2000-2003	Porto Alegre	27	2007	janeiro 2002 - dezembro 2003 / janeiro 2005 - junho 2006	Porto Alegre	Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	Acinetobacter baumannii / calcoaceticus	27		SENSÍVEL 66,6% imipenem	
Laura de Andrade da Rocha	(2) 2004-2007	Uberlândia-MG	69	2008	março 2005 - março 2006	Uberlândia	Hospital Universitário da Faculdade Federal de Uberlândia	Pseudomonas aeruginosas (29), Acinetobacter spp (18), Citrobacter freundii (2), Enterobacteriaceae (K. spp, Enterobacter spp e Serratia spp - 19), Burkholderia cepacea (1)	69		Acineobacter spp resistente IMP 11,2%	
Karyne Rangel Carvalho	(2) 2004-2007	Rio de Janeiro-RJ	97	2009	janeiro 2006-setembro 2007	Rio de Janeiro- RJ	8 hospitais (4 públicos e 4 privados)	Acinetobacter baumannii	97		100%(imipenem, meropenem, ceftazidime, ciprofloxacino,	PCR, PFGE, teste Hodge

											piperacilina-tazobactam); 98,2% (sulfametoxazol-trimetoprim); 99,1%(aztreonam e cefepime)	
C.G. Prates	(2) 2004-2007	Porto Alegre	25	2009	março 2006 - novembro 2008	Porto Alegre	Hospital Ernesto Dornelles	Acinetobacter baumannii	25	5,4 / 1000 pac -dia	sensível a polimixina B e tigeciclina	PCR
S.M. dos Santos Saalfeld	(2) 2004-2007	Maringá - PR	48	2009	2004 - 2008	Maringá - PR	Hospital Universitário de Maringá	Acinetobacter baumannii	48		imipenem e meropenem	ERIC-PCR
Karina Eugênia Schimith Bier	(2) 2004-2007	Curitiba- PR	172	2010	outubro 2002- Maio 2005	Curitiba- PR	Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná	Acinetobacter baumannii	172		100% (imipenem, meropenem, ampicilina sulbactam, aztreonam, cefepime, ceftazidime, ciprofloxacino, piperacilina-tazobactam); 98,8% amikacina; 97,7% gentamicina e 83,4% trimetoprim-sulfametoxazol	PCR, PFGE
Charline S. Antonio	(2) 2004-2007	São Paulo - SP	36	2010	2006 - 2008	São Paulo - SP / Paraná - PR	8 centros médicos	Acinetobacter baumannii	36		imipenem, meropenem, ceftazidime, aztreonam, piperacilina-tazobactam e ciprofloxacino	PCR e ERIC-PCR
Ana Milda Karsten Baumgart	(2) 2004-2007	Blumenau -SC	140	2010	Janeiro 2004-dezembro 2008	Blumenau -SC	Hospital Santa Isabel	Acinetobacter baumannii e Pseudomonas aeruginosas	140		imipenem (77,27%), meropenem (80%)	Método de disco difusão (Kirby Bauer)
Deuseli Quaresma de Figueiredo	(2) 2004-2007	Niterói -RJ	20	2011	outubro 2005-junho 2005	Niterói -RJ	Hospital Estadual Azevedo Lima	Acinetobacter baumannii	20		(amikacina, cefepime, ceftazidime, ciprofloxacino, gentamicina,	PCR e método de difusão

											imipenem, meropenem, sulfametoxazol-trimetoprim, tobramicina e piperaciclina-tazobactam)	
Natacha Martins	(2) 2004-2007	Rio de Janeiro- RJ	22	2013	abril 2007 - abril 2008	Rio de Janeiro- RJ	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho	Acinetobacter baumannii, Acinetobacter não baumannii	22	10,2% /100 admissões	Imipenem e meropenem 75%	PCR, DNA (RAPD)-PCR
Gabriele Mariani Machado	(3) 2008-2011	Passo Fundo - RS	50	2011	junho- dezembro 2008	Passo Fundo -RS	Hospital São Vicente de Paulo - HSVP	Acinetobacter spp. , Pseudomonas aeruginosas	50		ceftazidima, gentamicina, aztreonam, peperaciclina tazobactam, cefepime, ciprofloxacino, meropenem e tobramicina	
Guilherme H. Furtado	(3) 2008-2011	São Paulo	29	2011	novembro 2006- setembro 2007	São Paulo	Hospital Universitário de São Paulo	Acinetobacter baumannii	29		imipenem e meropenem	PCR, PFGE
Laís Lisboa Corrêa	(3) 2008-2011	Niterói -RJ	76	2012	julho 2007- julho 2009	Niterói -RJ	Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP)	Acinetobacter spp	76		71,4% imipenem e 69,7% meropenem	PCR e teste de Hodge modificado
Natacha Martins	(3) 2008-2011	Rio de Janeiro- RJ	1	2012	22/abr/07	Rio de Janeiro- RJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro	Acinetobacter baumannii	1		cefepime, ceftazidime, ciprofloxacino, gentamicina e imipenem	PCR, PFGE, RAPD
Roberto Moraes Luz de Carvalho	(3) 2008-2011	São Luís - MA	5	2013	junho - novembro 2008	São Luís - MA	3 hospitais (2 privados e 1 público)	Acinetobacter baumannii e Pseudomonas aeruginosas	5		25,4% (imipenem A.b)	Método de disco difusão (Kirby Bauer)

Felipe Lira de Sá Cavalcanti	(3) 2008-2011	Recife- PE	2	2013	janeiro 2010 - novembro 2011	Recife- PE	2 hospitais de Recife	Acinetobacter baumannii	2		imipenem e meropenem	PCR
Giselle Fukita Viana	(3) 2008-2011	Maringá - PR	68	2016	janeiro 2009 - dezembro 2013	Maringá - PR	Hospital Universitário de Maringá	Acinetobacter baumannii	68		85% resistentes - imipenem e meropenem	PCR
Suellen Rocha Araujo Castilho	(3) 2008-2011	Goiânia-GO	56	2017	junho - dezembro 2010	Goiânia	Hospital de Goiânia	Acinetobacter baumannii	56		76,8% IMP, MER	PCR, PFGE
C. G. PRATES	(3)2008-2011	Porto Alegre	27	2011	março 2006- dezembro 2008	Porto Alegre	Hospital Ernesto Dornelles	Acinetobacter baumannii e Acinetobacter spp	27	5,45 / 1000 pac dia	Imipenem e meropenem	PFGE, PCR
G.F. Viana	(3)2008-2011	Londrina	102	2011	2004- 2007	Londrina	Hospital Universitário de Londrina	Acinetobacter baumannii	102		73% imipenem e meropenem	ERIC-PCR
Erika Ferraz de Gouvêa	(3)2008-2011	Rio de Janeiro- RJ	49	2012	janeiro 2002 - janeiro 2009	Rio de Janeiro- RJ	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho	Acinetobacter baumannii	49	25 casos por ano	100% imipenem e meropenem	
Anna Karina Mostachio	(3)2008-2011	São Paulo	50	2012	NÃO IDENTIFICADO	São Paulo	Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo	complexo Acinetobacter baumannii- calcoaceticus, A. baumannii e A. não baumannii	50		100% imipenem e meropenem	PCR, PFGE
Aline Borges Teixeira	(4) 2012-2015	Porto Alegre	2	2013	2011	Porto Alegre	Hospital de Clínicas de Porto Alegre	Acinetobacter não baumannii	2		imipenem e meropenem	PCR
Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	(4) 2012-2015	Bauru - SP	69	2013	julho 2006 - junho 2008	Bauru - SP	Hospital Estadual de Bauru	Acinetobacter baumannii	69		imipenem	
Thiago Pavoni Gomes Chagas	(4) 2012-2015	Campo Grande-MS	146	2014	fevereiro 2008- janeiro 2011	Mato Grosso do Sul -MS, Alagoas - AL, Amazonas -AM, Bahia -BA, Distrito Federal - DF, Espírito Santo- ES, Goiás- GO, Minas Gerais-	Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS)	Acinetobacter baumannii	146		99,4% (ciprofloxacino, cefepime, piperacilina tazobactam), 97,4% (ceftazidime), 95,5% (imipenem), 94,2% (meropenem) e	PCR, PFGE, análise de DNA ribossomal e método de disco difusão

						MG, Rio de Janeiro - RJ, Rio Grande do Norte- RN e Santa Catarina -SC					93,5% (ampicilina sulbactam)	
Hanoch S. I. Martins	(4) 2012-2015	Belo Horizonte-MG	64	2014	dezembro 2008- junho 2009	Minas Gerais	5 hospitais MG	Acinetobacter baumannii	64		Imipenem 93,8%, meropenem 89%	PCR, ERIC-PCR
Silvana Oliveira dos Santos	(4) 2012-2015	Santa Maria-RS	27	2014	agosto 2011- janeiro 2012	Santa Maria- RS	Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM)	Acinetobacter baumannii, A. não baumannii e Pseudomonas aeruginosas	27		91,7% imipenem, 93,7% meropenem	
RICARDO DE SOUZA CAVALCANTE	(4) 2012-2015	Bauru - SP	29	2014	novembro 2008 - dezembro 2009	Bauru - SP	Hospital Estadual de Bauru	Acinetobacter baumannii	29		13,8% (n=4) SENSÍVEL imipenem	
Giselle Dall Cortivo	(4) 2012-2015	Joinville -SC	118	2015	junho 2011 - junho 2013	Joinville -SC	Hospital de Joinville -SC	Acinetobacter baumannii e Pseudomonas aeruginosas	118	11,25 por mês	IMP e meropenem (100%)	PCR
Sabrina Royer	(4) 2012-2015	Uberlândia-MG	29	2015	abril 2011 - junho 2012	Uberlândia- MG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia	Acinetobacter baumannii e Pseudomonas aeruginosas	29		58,62% imipenem	PFGE, PCR
Mariana Pagano	(4) 2012-2015	Porto Alegre	115	2015	01 março - 31 dezembro 2011	Porto Alegre	3 hospitais terciários de Porto Alegre	Acinetobacter baumannii	115		73% imipenem e meropenem	PCR
Luiz Euribel Prestes-Carneiro	(4) 2012-2015	São Paulo-SP	352	2015	janeiro - dezembro 2012	São Paulo	Hospital Ipiranga	Pseudomonas aeruginosas (90), Enterobacter spp (15), E. coli (79), Acinetobacter baumannii (58), Klebsiella pneumoniae (65), Proteus mirabilis (32), Serratia marcescens (13)	352		Acinetobacter baumannii (resistente- IMP e MER 81%)	

Carvalho A A	(4) 2012-2015	Montes Claros-MG	34	2016	novembro 2014- abril 2015	Montes Claros- MG	Hospital Santa Casa de Montes Claros	Acinetobacter baumannii	34		amikacina, ampicilina sulbactam, cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicina, imipenem, meropenem, sulfametoxazol-trimetoprim, tobramicina e piperaciclina-tazobactam)	Extração DNA, PCR, ERIC-PCR
M. P. Freire	(4) 2012-2015	São Paulo - SP	92	2016	julho 2009- julho 2013	São Paulo - SP	Instituto do Câncer	complexo Acinetobacter baumannii-calcoaceticus	92	1,69 / 1000 pacientes dia	100% imipenem e meropenem	PFGE
Paula Regina Luna de Araújo Jacome	(4) 2012-2015	Recife- PE	36	2016	novembro 2012- abril 2014	Recife- PE	Hospital de Recife	Acinetobacter spp., Klebsiella spp e Pseudomonas aeruginosas	36		ciprofloxacino (77,8%), ceftriaxone (75%), ceftazidime(72,2%)	PCR
Vanessa Cristine Kobs	(4) 2012-2015	Joinville -SC	71	2016	Março 2009-março 2014	Joinville -SC	Hospital Dona Helena	complexo Acinetobacter baumannii-calcoaceticus	71		88,5% (imipenem e meropenem), 88,3% ciprofloxacino, 87,2% piperaciclina-tazobactam, 74,3% sulfametoxazol-trimetoprim, 68,4% ceftazidime, 41% (ampiciclina-sulbactam e amikacina), 28,4% tobramicina, 13,7% doxiciclina e 10,8% gentamicina.	PCR
Francelli Cordeiro Neves	(4) 2012-2015	Belo Horizonte-MG	18	2016	dezembro 2009-dezembro 2010	Minas Gerais	Universidade Federal de Minas Gerais	Acinetobacter baumannii	18		58,1% imipenem	PCR, ERIC-PCR

Daniela Betzler Cardoso Gomes	(4) 2012-2015	Rio de Janeiro-RJ	60	2016	2014	Rio de Janeiro- RJ	Hospital público do Rio de Janeiro	Acinetobacter baumannii	60		imipenem e meropenem	PCR, PFGE
Mariana Pagano	(4) 2012-2015	Porto Alegre-RS	2	2016	mar/13	Porto Alegre	Hospital terciário de Porto Alegre	Acinetobacter baumannii	2		meropenem e imipenem	PCR, MLST
Vanessa Cordeiro Dias	(4) 2012-2015	Juiz de Fora - MG	72	2016	01 janeiro - 31 dezembro 2012	Juiz de Fora - MG	Hospital terciário de Juiz de Fora	Acinetobacter spp (44), Pseudomonas aeruginosas (28)	72		100% res IMP e MER	PCR
Thiago Pavoni Gomes Chagas	(4) 2012-2015	Vitória-ES	1	2017	jul/12	Espírito Santo	Hospital do Espírito Santo	Acinetobacter pittii	1		IMP, MER	PCR, sequenciamento DNA
Clariana Akemi Kariya Leite	(4) 2012-2015	Maringá-PR	66	2017	MARÇO 2012 - AGOSTO 2013	Maringá	Hospital Universitário de Maringá	Klebseilla pneumoniae (26 - 50%KPC e 53,8% ESBL), E. coli (5 - 100% ESBL), E. aerogenes (3 - 100% ESBL), Pseudomonas aeruginosas (9 - MBL) e Acinetobacter spp (13 - MBL)	66		IMP, MER, ERT - Acinetobacter spp (84,6%, 84,6%, não realizado) e P. aeruginosas (22,2%, 22,2%, NR)	ERIC-PCR
Mirna G. Moreira	(4) 2012-2015	Belo Horizonte	7	2017	novembro 2013 - julho 2015	Belo Horizonte	Hospital Universitário de Belo Horizonte	Acinetobacter baumannii	7		IMP, MER	PFGE, MLST
W.G. Maciel	(4) 2012-2015	Dourados - MS	21	2018	setembro 2013 - setembro 2015	Dourados - MS	Hospital Universitário de Dourados - MS	Acinetobacter baumannii	21		IMP, MER	PFGE, MADI-TOF

APÊNDICE 2

DADOS DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA – CRE

Primeiro autor	PERÍODO CASOS	MUNICÍPIO	Número de Casos por Artigo	Ano Publ	Período estudo	Cidade	Hospital	Espécie	N Casos	incidência	%Resist
Daniella Fabíola dos Santos	(2) 2004-2007	Goiânia – GO	61	2008	janeiro 2005 - maio 2006	Goiânia - GO	2 hospitais de Goiânia	Klebsiella pneumoniae e K. oxytoca	61		100% sensível ao imipenem
Gisele Peirano	(2) 2004-2007	Rio de Janeiro-RJ	15	2009	setembro 2007 - maio 2008	Rio de Janeiro	Hospital Geral Bonsucesso e Hospital Universitário Antônio Pedro	Klebsiella pneumoniae	15		imipenem e meropenem
L.N. Andrade	(2) 2004-2007	Ribeirão Preto-SP	43	2009	abril 2007 - junho 2008	Ribeirão Preto	Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto	Klebsiella pneumoniae	43		100% imipenem, meropenem e ertapenem
Jussimara Monteiro	(2) 2004-2007	Recife- PE	4	2009	setembro - novembro 2006	Recife- PE	Hospital terciário de Recife	Klebsiella pneumoniae	4		imipenem e meropenem
Alexandre P. Zavascki	(2) 2004-2007	Porto Alegre-RS	1	2009	nov/07	Porto Alegre	Hospital São Lucas	Enterobacter cloacae	1		imipenem
L.N. Andrade	(3) 2008-2011	Ribeirão Preto-SP	65	2009	junho - setembro 2009	Ribeirão Preto	Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto	Klebsiella pneumoniae (66,6%), E. cloacae (13,3%), Citrobacter freundii (6,6%), E. aerogenes, Pantoea sp., E. coli, Citrobacter youngae (3,3%)	65		imipenem
Alexandre P. Zavascki	(3) 2008-2011	Lajeado –RS	1	2009	out/08	Lajeado -RS	Hospital Bruno Born	Enterobacter cloacae	1		imipenem

Alexandre P. Zavascki	(3) 2008-2011	Florianópolis – SC	1	2009	out/05	Florianópolis – SC	Hospital de Florianópolis	Klebsiella pneumoniae	1		ertapenem, BAIXO NÍVEL DE RESISTÊNCIA - imipenem e meropenem
Ana Paula D'Alincourt Carvalho-Assef	(3) 2008-2011	Rio de Janeiro	4	2010	agosto 2008 - maio 2009	Rio de Janeiro	Hospital Universitário Pedro Ernesto	Escherichia coli	4		imipenem, meropenem e ertapenem (resistente e resistência reduzida)
Elisa Maria Beirão	(3) 2008-2011	São Paulo-SP	6	2010	maio 2008 - fevereiro 2009	São Paulo	Hospital Heliópolis	Klebsiella pneumoniae e Acinetobacter baumannii	6		100% ertapenem e 50% RESISTENTES imipenem
R. S. Leão	(3) 2008-2011	Rio de Janeiro-RJ	1	2010	NÃO IDENTIFICADO	Rio de Janeiro	Hospital Pedro Ernesto	Klebsiella pneumoniae, E. coli	1		Klebsiella pneumoniae (resistente- IMP, MER, ERT); E.coli (resistente- ertapenem e suscetível - imipenem e meropenem)
Cely S Abboud	(3) 2008-2011	São Paulo-SP	11	2011	junho 2009 - dezembro 2009	São Paulo	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia	Klebsiella pneumoniae	11	3,5 casos / mês	imipenem e meropenem
Liliane M. Seki	(3) 2008-2011	São Paulo-SP	57	2011	2006 - 2009		11 hospitais (6 RJ, 2 ES, 1 MG, 1 GO, 1 PE)	Klebsiella pneumoniae	57		100% ertapenem, 91% meropenem e 86% imipenem
G.H. Pereira	(3) 2008-2011	São Paulo-SP	22	2011	outubro 2009- agosto 2010	São Paulo	Hospital Brigadeiro	Klebsiella pneumoniae	22		100% ertapenem e imipenem, 27% suscetibilidade do meropenem
Lais Pinto de Almeida	(3) 2008-2011	São Paulo-SP	40	2012	janeiro 2010- junho 2011	São Paulo	Hospital Municipal Dr. Moisés Deutch M'Boi Mirim	Klebsiella pneumoniae e Enterobacter cloacae	40		15,67% ertapenem
Adriane Borges Cabral	(3) 2008-2011	Recife- PE	24	2012	2007 -2008	Recife- PE	2 hospitais (privado e público)	Klebsiella pneumoniae	24		100% imipenem e 90% meropenem
Lorena C.C. Fehlberg	(3) 2008-2011	João Pessoa – PB	7	2012	2009 - 2010	João Pessoa – PB	Hospital Lauro Wanderley	Klebsiella pneumoniae	7		100% ertapenem, aztreonam e ceftriaxone
Felipe F. Tuon	(3) 2008-2011	Curitiba – PR	18	2012	janeiro 2006 - agosto 2011	Curitiba – PR	Hospital Universitário Evangélico de Curitiba	Klebsiella pneumoniae e não KPC	85 pac / 18 KPC e 67 Ñ KPC		44,4% imipenem, meropenem e ertapenem

Valéria Martins Soares	(3) 2008-2011	Belo Horizonte-MG	8	2012	abril 2009 - janeiro 2011	Belo Horizonte	Hospital Júlia Kubitschek	Klebsiella pneumoniae	8		50% resistentes imipenem; 62,5% resistentes ertapenem e 37,5% sensibilidade intermediária
Alexandre P. Zavascki	(3) 2008-2011	Porto Alegre-RS	5	2012	abril 2008 - junho 2008	Porto Alegre	Hospital São Lucas	Providencia stuartii	5		imipenem, meropenem e ertapenem
Luci Correa	(3) 2008-2011	São Paulo-SP	20	2013	janeiro 2006-agosto 2008	São Paulo	Hospital Israelita Albert Einstein	Klebsiella pneumoniae	20	0,7 episódios / 10000 pacientes dia	25,6% imipenem e meropenem
Graziella Hanna Pereira	(3) 2008-2011	São Paulo-SP	33	2013	outubro 2008-dezembro 2010	São Paulo	Hospital Brigadeiro	Klebsiella pneumoniae	33	1,39/ 1000 pac dia	79% meropenem, 94% imipenem
Marilene Rodrigues Chang	(3) 2008-2011	Campo Grande -MS	1	2013	jan/10	Campo Grande -MS	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul	Klebsiella pneumoniae	1		imipenem e ertapenem. SENSIBILIDADE: meropenem
M.R. Jaskulski	(3) 2008-2011	Porto Alegre-RS	128	2013	setembro 2010 - setembro 2011	Porto Alegre	Hospital São Lucas e Hospital Nossa Senhora da Conceição	Klebsiella pneumoniae (17); Enterobacter aerogenes (5); E. cloacae (106)	128		SENSÍVEIS- E test (57,8% imp; 78,1% mer) e Disco difusão (81,3% imp; 75,8% mer)
Camila Arguelo Biberg	(3) 2008-2011	Campo Grande -MS	36	2015	maio 2009 - maio 2010	Campo Grande -MS	Hospital terciário de Mato Grosso do Sul	Klebsiella spp., Klebsiella pneumoniae	36		93% ertapenem, 20,5% meropenem e 16% imipenem
Maristela P. Freire	(3) 2008-2011	São Paulo-SP	83	2015	janeiro 2009 - julho 2013	São Paulo	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo	Klebsiella pneumoniae	83	0,23/ 1000 pac dia	75,9% imipenem, 78,3% meropenem e 100% ertapenem
Maristela P. Freire	(3) 2008-2011	São Paulo-SP	31	2015	janeiro 2009 - dezembro 2013	São Paulo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo	Klebsiella pneumoniae	31		90,3% imipenem, 93,5% meropenem, 96,8% ertapenem

Emmily MARGATE	(3) 2008-2011	Recife- PE	1	2015	set/10	Recife- PE	Assistência médica domiciliar	<i>Serratia marcescens</i>	1		imipenem e meropenem
Ana Carolina Polano Vivan	(3) 2008-2011	Londrina – PR	54	2017	julho 2009 - julho 2010	Londrina - PR	Hospital da Universidade Estadual de Londrina	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	54		100% IMP, MER e ERT
JULIANA FERRAZ ROSA	(3) 2008-2011	Itapeçerica da Serra – SP	52	2017	2005 - 2011	Itapeçerica da Serra - SP, São Paulo -SP, Londrina-PR	Hospital das Clínicas de São Paulo, Hospital Geral de Itapeçerica da Serra, Hospital Universitário de Londrina	<i>Enterobacter aerogenes</i> (44-80,8%) e <i>E. cloacae</i> (8-19,2%)	52		<i>E. aerogenes</i> (41,9% res IMP, MER e ERT), <i>E. cloacae</i> (32%)
A. Rieger	(4) 2012-2015	Santa Cruz do Sul – RS	7	2013	janeiro - dezembro 2013	Santa Cruz do Sul - RS	Hospital de Santa Cruz do Sul	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (6), <i>K. oxytoca</i> (1)	7		100% ertapenem ; 71,5% sensíveis imipenem e meropenem
Alves N.B	(4) 2012-2015	Belo Horizonte	48	2013	NÃO IDENTIFICADO	Belo Horizonte	Hospital de Belo Horizonte	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50%), <i>Providencia stuartii</i> (22,9%), <i>E. aerogenes</i> e <i>E. cloacae</i> (8,3%), <i>E. coli</i> (6,3%), <i>Proteus penneri</i> e <i>S. marcescens</i> (2,1%)	48		100% IMP, MER
Julio Henrique Ferreira de Sá Queiroz	(4) 2012-2015	Dourados – MS	26	2014	outubro 2012 - abril 2013	Dourados - MS	Hospital Universitário de Dourados - MS	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26		imipenem e meropenem
Gabriela Seibert	(4) 2012-2015	Santa Maria-RS	47	2014	março - outubro 2013	Santa Maria	Hospital Universitário de Santa Maria	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. coli</i>	47		91,5% ertapenem; 83% meropenem e 80% imipenem
Peceu Magyve Ragagnin De Oliveira	(4) 2012-2015	Dourados – MS	50	2014	maio 2012 - maio 2013	Dourados - MS	Hospital Universitário de Dourados - MS	<i>Serratia</i> spp.	50		sensibilidade reduzida imipenem e meropenem

Anna Carolina Soares Almeida	(4) 2012-2015	Recife- PE	1	2014	fev/08	Recife- PE	Hospital terciário de Recife	Enterobacter gergoviae	1		meropenem, (resistencia intermediária - imipenem)
Adriane Borges Cabral	(4) 2012-2015	Recife- PE	1	2015	mai/12	Recife- PE	Hospital terciário de Recife	Proteus mirabilis	1		imipenem e ertapenem
Polyana Silva Pereira	(4) 2012-2015	Rio de Janeiro-RJ	24	2015	setembro 2013 - janeiro 2014	Rio de Janeiro	5 hospitais do RJ	Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae	24		100% imipenem e meropenm
Kesia Esther Silva	(4) 2012-2015	Dourados – MS	24	2015	setembro 2011 - fevereiro 2013	Dourados - MS	Hospital Universitário de Dourados - MS	Serratia marcescens	24		100% imipenem, ertapenem e meropenem
Felipe F. Tuon	(4) 2012-2015	Curitiba – PR	16	2015	janeiro 2013 - setembro 2013	Curitiba - PR	Hospital Universitário Evangélico de Curitiba	Enterobacter aerogenes	16		sensibilidade reduzida imipenem e meropenem
Luiz Euribel Prestes-Carneiro	(4) 2012-2015	São Paulo-SP	352	2015	janeiro - dezembro 2012	São Paulo	Hospital Ipiranga	Pseudomonas aeruginosas (90), Enterobacter spp (15), E. coli (79), Acinetobacter baumannii (58), Klebsiella pneumoniae (65), Proteus mirabilis (32), Serratia marcescens (13)	352		Klebsiella pneumoniae (resistente- IMP 12% e MER 19%)
Paula Regina Luna de Araújo Jacome	(4) 2012-2015	Recife- PE	75	2016	novembro 2012- abril 2014	Recife- PE	Hospital de Recife	Acinetobacter spp., Klebsiella spp e Pseudomonas aeruginosas	75		ampicilina (88,3%), ceftriaxone (51,9%)
Claudia Flores	(4) 2012-2015	Rio de Janeiro-RJ	75	2016	março 2013 - março 2014	Rio de Janeiro	Hospital Federal do Rio de Janeiro	Klebsiella pneumoniae e Escherichia coli	75		61% ertapenem, 54% imipenem e 43% meropenem
Rito Santo Pereira	(4) 2012-2015	Juiz de Fora – MG	42	2016	janeiro-dezembro 2012	Juiz de Fora - MG	Hospital terciário de Juiz de Fora	Klebsiella pneumoniae e Enterobacter aerogenes	42		
Patricia Cristina Saldanha Ribeiro	(4) 2012-2015	São Luis - MA	297	2016	junho 2012- julho 2013	São Luis - MA	16 hospitais (14 públicos e 2 privados)	Acinetobacter baumannii., Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosas, Raoultella planticola,	297		100% imipenem e meropenem (A. baumannii, Raoultella spp, Pantoea spp, E.coli); 94,9% imipenem, 88%

								Raoutella ornithinolytica, Pantoea spp., Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, E. coli.			meropenem (K. pneumoniae), 83,3% imipenem, meropenem e ertapenem (E. aerogenes)
Kesia Esther da Silva	(4) 2012-2015	Dourados – MS	47	2016	maio 2011 - maio 2013	Dourados - MS	Hospital Universitário de Dourados - MS	Klebsiella pneumoniae	47 pac / 68 isolados		100% imipenem, ertapenem e meropenem
Claudia M. D. de Maio Carrilho	(4) 2012-2015	Londrina – PR	113	2016	março 2011 - dezembro 2012	Londrina - PR	Hospital Universitário de Londrina	Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp., Escherichia coli, Citrobacter spp., Serratia spp e Providencia spp.	127 / 113 KPC e 8 Enterobacter		54,3% imipenem, meropenem e ertapenem
Maristela Pinheiro Freire	(4) 2012-2015	São Paulo-SP	26	2016	2009 - 2014	São Paulo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo	Enterobacter gergoviae	26 casos / 7 Entero.		80,8% imipenem, 84,6% meropenem e 100% ertapenem
Leandro Reus Rodrigues Perez	(4) 2012-2015	Porto Alegre-RS	53	2016	janeiro 2014 - junho 2015	Porto Alegre	Hospital Mãe de Deus	Klebsiella pneumoniae	53		100% ertapenem, 96,2% meropenem e 92,4% imipenem
Bruno G. Rodrigues dos Santos	(4) 2012-2015	Fortaleza – CE	34	2016	janeiro 2010 - outubro 2015	Fortaleza - CE	Hospital Universitário Walter Cantídio	Klebsiella pneumoniae (79,41%), Enterobacter cloacae (11,76%) e Escherichia coli (8,82%)	34		44,12% imipenem, ertapenem e meropenem
C.S. Abboud	(4) 2012-2015	São Paulo-SP	1	2016	Março 2010 e 2016	São Paulo	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia	Klebsiella pneumoniae	1		imipenem
Leandro Reus Rodrigues Perez	(4) 2012-2015	Porto Alegre-RS	109	2016	01 julho 2013 - 30 novembro 2015	Porto Alegre	Hospital de Porto Alegre	Klebsiella pneumoniae (75%); E. cloacae (17%); K pneumoniae não produtor de carbapenemase (6%); E. coli (3%)	109		suscetibilidade reduzida para imipenem, meropenem e ertapenem
Maria Goreth Barberino	(4) 2012-2015	Salvador – BA	2	2017	jul/15	Salvador - BA	Hospital Universitário da Faculdade de Salvador	Klebsiella pneumoniae e Citrobacter freundii	2		IMP, MER, ERT

Adriane Borges Cabral	(4) 2012-2015	Recife- PE	51	2017	2011-2013	Recife- PE	Hospital publico de Recife	Enterobacter aerogenes (34) e E. cloacae (17)	51		E. aerogenes (58,8% IMP, MER, ERT) , E. cloacae (41,1% IMP, MER, ERT)
Tanise Vendruscolo Dalmolin	(4) 2012-2015	Santa Maria-RS	27	2017	julho 2013 - agosto 2014	Santa Maria	Hospital Universitário de Santa Maria	Klebsiella pneumoniae	27		IMP, MER , ERT
Clariana Akemi Kariya Leite	(4) 2012-2015	Maringá-PR	66	2017	MARÇO 2012 - AGOSTO 2013	Maringá	Hospital Universitário de Maringá	Klebsiella pneumoniae (26 - 50%KPC e 53,8% ESB), E. coli (5 - 100% ESB), E. aerogenes (3 - 100% ESB), Pseudomonas aeruginosas (9 - MBL) e Acinetobacter spp (13 - MBL)	66		IMP, MER, ERT - KP(50, 50 e 73%), E. coli e E. aerogenes (0,0,0)
Vinicius Victor Lorenzoni	(4) 2012-2015	Santa Maria – RS	70	2017	agosto - dezembro 2015	Santa Maria - RS	Hospital da Universidade Federal de Santa Maria	Klebsiella pneumoniae (67), E. coli (1), Citrobacter freundii (1) e E. cloacae (1)	70		IMP e MER 98,6% e ERT 100%
Evelin Rodrigues Martins	(4) 2012-2015	São José do Rio Preto-SP	1	2017	jan/14	São José do Rio Preto	Hospital de Base de São José do Rio Preto	Klebsiella pneumoniae (1) e E. cloacae (1)	1		MER
Danielly da Costa Silva	(4) 2012-2015	Santa Maria – RS	178	2017	julho 2014 - julho 2015	Santa Maria - RS	Hospital Universitário de Santa Maria	Klebsiella pneumoniae (80,3%), E. cloacae (8,4%), S. marcescens (5,6%), E. aerogenes (2,2%), K. oxytoca (1,1%), E. coli, Salmonella spp., Raoutella ornithinolytica, Morganella morganii (0,6%)	178		IMP, MER, ERT -Klebsiella pneumoniae(97,1%, 98,6%, 97,9%), E. cloacae (81,8%, 86,7%, 86,7%); E. aerogenes e K. oxytoca (100%, 100%, 100%)
Felipe Francisco Tuon	(4) 2012-2015	Curitiba – PR	13	2017	11 setembro - 22 outubro / 2015	Curitiba - PR	Hospital Evangélico de Curitiba	Serratia marcescens	13		50% resistentes MER, 50% sensíveis MER
Kesia Esther da Silva	(4) 2012-2015	Dourados – MS	28	2018	maio 2011 - abril 2013	Dourados - MS	Hospital da Universidade Federal de Dourados	Enterobacter cloacae	28		IMP, MER, ERT

Caio A.M. Aires	(5) 2016-2017	Recife- PE	1	2016	jun/11	Recife- PE	Hospital terciário de Recife	Providencia stuartii	1		imipenem, meropenem
Rodrigo Cayô	(5) 2016-2017	Volta Redonda – RJ	1	2017	fev/17	Volta Redonda - RJ	Hospital de Volta Redonda	Serratia marcescens	1		IMP, MER , ERT

APÊNDICE 3

Cadastro da revisão sistemática – PROSPERO

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

NHS
National Institute for
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Review title and timescale

- 1 Review title
Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.
Spatial and temporal dissemination of resistant phenotypes: KPC and A. baumannii Systematic review
- 2 Original language title
For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.
Disseminação espacial e temporal de fenótipos de resistência: uma revisão sistemática de KPC e A. baumannii
- 3 Anticipated or actual start date
Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.
24/01/2017
- 4 Anticipated completion date
Give the date by which the review is expected to be completed.
01/03/2017
- 5 Stage of review at time of this submission
Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet started ☒

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

Review team details

- 6 Named contact
The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.
Mariana Fávero Bonesso
- 7 Named contact email
Enter the electronic mail address of the named contact.
mfbonesso@gmail.com
- 8 Named contact address
Enter the full postal address for the named contact.
Rua capitão Andrade #270, Vila Auxiliadora, zip code 18601-545
- 9 Named contact phone number
Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.
+55(14)98157-5143
- 10 Organisational affiliation of the review
Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Universidade Estadual Paulista

Website address:

<http://www.fmb.unesp.br/>

- 11 Review team members and their organisational affiliations
Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Dr	Mariana	Fávero Bonesso	UNESP
Miss	Priscila	Azevedo	UNESP
Professor	Carlos Magno	Castelo Branco Fortaleza	UNESP

- 12 Funding sources/sponsors
Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.
None.

- 13 Conflicts of interest
List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.
Are there any actual or potential conflicts of interest?
None known

- 14 Collaborators
Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organisation details
Dr	Sinara	Laurini Rossato	UNESP

Review methods

- 15 Review question(s)
State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.
How to project the temporal and spatial incidence of carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii and enterobacteria in the healthcare system in Brazil?
- 16 Searches
Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.
We will search the following electronic bibliographic databases: Pubmed, Scopus, Bireme, LILACS, Embase, Scielo. The search strategy will include terms relating to the infection, the resistance and the isolation. There will be language restrictions (Portuguese, English and Spanish). Studies published between January 2005 and the date the researchers are run will be sought. The searches will be re-run just before the final analyses and further studies retrieved for inclusion.
- 17 URL to search strategy
If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=\(\(Carbapenem+resistant+gram+negative+OR+Carbapenem+resistant+gram-negative+OR+Carbapenem-resistant+gram-negative+OR+KPC+OR+Carbapenem-Resistant+Enterobacteria\)+AND+\(Brazil\)+AND+\(outbreak+OR+report\)+AND+\(Carbapenem-resistance+OR+Carbapenem+resistance\)+AND+\(Acinetobacter+baumannii+OR+Proteus+OR+Escherichia+coli+OR+Klebsiella+OR+Enterobacter+OR+Serratia+OR+Providencia+OR+Gram-Negative+bacteria+OR+Gram+Negative+bacteria\)\)+AND+\(Health+Care+Associated+Infections+OR+Health+care+associated+infection+OR+Hospital+infection+OR+Hospital+infections+OR+Nosocomial+Infection+OR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=((Carbapenem+resistant+gram+negative+OR+Carbapenem+resistant+gram-negative+OR+Carbapenem-resistant+gram-negative+OR+KPC+OR+Carbapenem-Resistant+Enterobacteria)+AND+(Brazil)+AND+(outbreak+OR+report)+AND+(Carbapenem-resistance+OR+Carbapenem+resistance)+AND+(Acinetobacter+baumannii+OR+Proteus+OR+Escherichia+coli+OR+Klebsiella+OR+Enterobacter+OR+Serratia+OR+Providencia+OR+Gram-Negative+bacteria+OR+Gram+Negative+bacteria))+AND+(Health+Care+Associated+Infections+OR+Health+care+associated+infection+OR+Hospital+infection+OR+Hospital+infections+OR+Nosocomial+Infection+OR)

R+Nosocomial+infections+OR+HCRI+OR+HCAI+OR+ICU+OR+Intensive+Care+Unit))

I give permission for this file to be made publicly available

No

- 18 Condition or domain being studied
Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.
Any infection and colonization by carbapenem resistant gram-negative bacteria.
- 19 Participants/population
Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.
Studies with humans any of all ages and both genders.
- 20 Intervention(s), exposure(s)
Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed
Hospitalized patients with or without ICU admission. Exclusion criteria: Patients presenting positive culture for other bacteria specie other than the ones cited above.
- 21 Comparator(s)/control
Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).
Not applicable.
- 22 Types of study to be included
Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.
Case reports, outbreak reports, and observational studies such as, cross-sectional, prospective, ecological studies describing incidence, prevalence, and first reports of carbapenem-resistance in Enterobacteriaceae and A. baumannii. Literature reviews, molecular studies of previous reported samples will not be included.
- 23 Context
Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.
Hospitalized patients in healthcare system including in teaching hospitals.
- 24 Primary outcome(s)
Give the most important outcomes.
Occurrence of hospital-associated colonization and infections caused by gram-negative carbapenem-resistant microorganisms assessed using the following measures: prevalence ratio, incidence rate, hazard ratio, odds ratio, relative risk, proportion, mortality rate, percentage.

Give information on timing and effect measures, as appropriate.
Not applicable.
- 25 Secondary outcomes
List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.
To be defined as the review progresses.

Give information on timing and effect measures, as appropriate.
To be defined as the review progresses.
- 26 Data extraction (selection and coding)
Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.
Titles and abstracts retrieved using the search strategy and those from additional sources will be screened by two review authors that meet the inclusion criteria described above. Any disagreement will be decided by a third author. A standardized form will be used for summarization of the data included. The information to be included follows: study setting, study populations, participant demographics, study methodology, number of bacterial isolates, type of molecular analysis for resistance identification, status of infection/colonization, site of infection.

- 27 Risk of bias (quality) assessment
State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.
we will define the quality assessment of the scientific papers according to AMSTAR and/or PRISMA. Articles citing the same number of bacterial isolates, from an already included data or referring to isolates included before presenting conflicting data will be thoroughly analyzed in order to decide its inclusion. A third author will untie disagreements decisions between the authors.
- 28 Strategy for data synthesis
Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.
Data will be summarized in an excell worksheet to extract the information and will be analysed accordingly, to be decided after data extraction. The final text will be performed in a narrative syntesis.
- 29 Analysis of subgroups or subsets
Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned.
None planned.

Review general information

- 30 Type and method of review
Select the type of review and the review method from the drop down list.
Systematic review

Infections and infestations, Public health (including social determinants of health), Tropical Medicine
- 31 Language
Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list. Use the control key to select more than one language.
English, Portuguese-Brazil

Will a summary/abstract be made available in English?
Yes
- 32 Country
Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.
Brazil
- 33 Other registration details
Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.
None.
- 34 Reference and/or URL for published protocol
Give the citation for the published protocol, if there is one.
None

Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.

I give permission for this file to be made publicly available
Yes
- 35 Dissemination plans

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.
A paper will be produced as a final product of the present review as well as a report to be delivered to the funders of this review, free of charge.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

36 Keywords

Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)

carbapenem resistance

gram-negative

Acinetobacter baumannii

hospital-acquired microorganisms

37 Details of any existing review of the same topic by the same authors

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

Not known.

38 Current review status

Review status should be updated when the review is completed and when it is published.

39 Any additional information

Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.

None to declare.

40 Details of final report/publication(s)

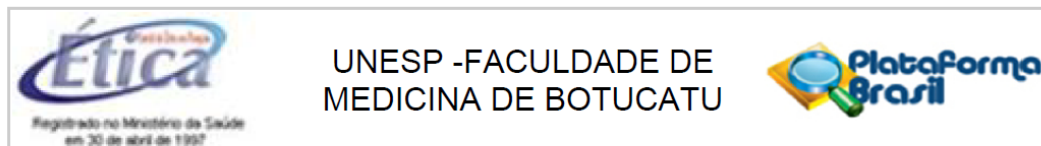
This field should be left empty until details of the completed review are available.

Give the full citation for the final report or publication of the systematic review.

Give the URL where available.

APÊNDICE 4

Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: 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.

Pesquisador: Priscila Zacarias de Azevedo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57247716.6.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.657.510

Apresentação do Projeto:

A resistência a antimicrobianos é um grande risco à saúde pública em todo o mundo, e ocorre especialmente em infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). No Brasil, exemplos de microrganismos multidroga-resistentes (MDR) são o *Acinetobacter baumannii* (endêmico há vários anos) e as enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE, especialmente aquelas portadoras da carbapenemase da *Klebsiella*

pneumonia [KPC]), que emergiram no país na última década. No Brasil há uma situação hiperendêmica de resistência bacteriana e a contínua emergência de novos fenótipos representa um enorme desafio à saúde pública. Nesse contexto, o uso de dados secundários governamentais para análise de dinâmica de emergência e disseminação de novos microrganismos MDR representa uma abordagem nova e potencialmente aplicável. Esta é uma proposta metodológica que pretende agregar à pesquisa metodologias de epidemiologia espacial, para mapear os locais de onde procedem os estudos e analisar a dispersão dos patógenos de interesse.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar, a partir de bases de dados secundários, a emergência, disseminação e carga (burden) das

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

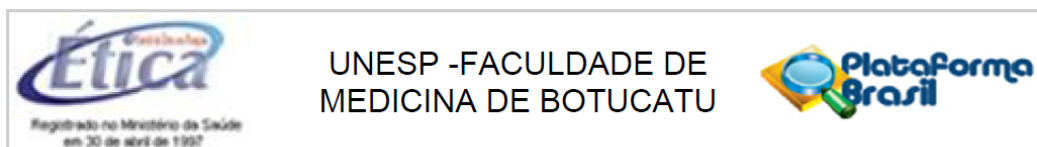
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.657.510

infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (CRE) ou por *Acinetobacter baumannii* multidroga-resistente (MDR), no Brasil como um todo e no estado de São Paulo em particular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos ,já que os dados são secundários e estão disponíveis em bases de dados nacionais.Quanto aos benefícios permitirá propor estratégias de controle de patógenos multi-resistentes de importância clínica, contribuindo assim, com uma melhor qualidade nos sistemas de saúde brasileiros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa importante para o conhecimento das infecções relacionadas a assistência à saúde ,com metodologia inovadora baseado na epidemiologia espacial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dos termos de apresentação tem -se a anuência institucional e Declaração do Centro de Vigilância epidemiológica. Propõe dispensa do TCLE, com justificativa plausível.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O trabalho,bem estruturado, apresenta proposta metodológica inovadora. Apresenta os termos de apresentação obrigatória. O cronograma está compatível com a aprovação do CEP. Requer dispensa do TCLE,com justificativa adequada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 01 de Agosto de 2.016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADO APÓS DIA 01/08/2016 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

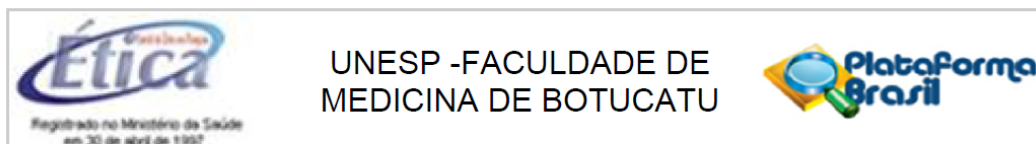
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.657.510

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_731747.pdf	21/06/2016 15:26:59		Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostroPriscilaZacarias.pdf	21/06/2016 15:26:27	Priscila Zacarias de Azevedo	Aceito
Outros	Declaracao_CVE.pdf	19/06/2016 15:06:37	Priscila Zacarias de Azevedo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Institucional.pdf	17/06/2016 14:27:21	Priscila Zacarias de Azevedo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_Priscila.pdf	17/06/2016 14:25:13	Priscila Zacarias de Azevedo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 02 de Agosto de 2016

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

APÊNDICE 5

Artigo enviado para publicação. Periódico: Scientific Reports

Title page

Title: Factors associated with dissemination of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli among hospitals in São Paulo State, Brazil.

Running title: Healthcare-associated Gram-negative bacilli

Authors:

Priscila Zacarias de Azevedo Carazatto¹, MSc

Mariana Fávero Bonesso¹, PhD

Helena Maciel Guerra¹, MD

Felipe Francischeti Calil¹, MS

Liciane Vaz de Arruda Silveira², PhD

Thiago Santos Mota², PhD

Cassiano Victória³, PhD

Denise Brandão de Assis³, MD, PhD

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza¹, MD, PhD

Authors' affiliations:

¹Department of Tropical Diseases, Botucatu School of Medicine, São Paulo State University (UNESP), City of Botucatu, São Paulo State, Brazil.

²Department of Biostatistics, Botucatu Institute of Biosciences, São Paulo State University (UNESP), City of Botucatu, São Paulo State, Brazil.

³Department of Veterinary Hygiene and Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, São Paulo State University (UNESP), City of Botucatu, São Paulo State, Brazil.

⁴Center for Epidemiological Surveillance, São Paulo State Health Department, City of São Paulo, São Paulo State, Brazil.

Corresponding author

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Departamento de Doenças Tropicais

Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito de Rubião Júnior, S/N. CEP/ZIP: 18618-970.

City of Botucatu, São Paulo State, Brazil.

Phone: +55 14 3880 1284 / Fax: +55 14 3815 9898

Email: carlosmagnocbfortaleza@gmail.com

ABSTRACT

Multidrug-resistant organisms (MDRO) pose a worldwide threat to persons exposed to health care. In Brazil, Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) is hyperendemic in Intensive Care Units (ICU) since late 1990's, while Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) emerged in 2005. We conducted an ecologic study aimed at mapping the spread of CRAB and CRE in São Paulo State, Brazil and identifying factors that render hospitals vulnerable to those pathogens. We studied agents causing bloodstream infections in ICU in the years 2011-2016. Hospitals were georeferenced and maps of incidence/density of study pathogens were plotted. Predictors of incidence were investigated in negative binomial regression models. Both CRAB and CRE affected more intensively metropolitan areas, from where they seem to have spread to the inner state. The overall incidence of CRAB decreased in the study period, while CRE increased. Public hospitals and those with fewer ICU beds were more likely to present higher incidence of all outcomes. Socioeconomic characteristics of the host city impacted on the incidence of overall (but not Carbapenem-resistant) *A. baumannii* and Enterobacteriaceae. Our findings suggest healthcare-associated MDRO spread centrifugally from most populated areas, mostly affecting hospitals that participate in patients transfer networks. Those aspects should guide regional-scoped policies for infection prevention and control.

Introduction

Multidrug-resistant organisms (MDROs) pose a worldwide threat for public health^{1,2}. This is especially true for Gram-negative bacilli (GNB)³. Several GNB resistance phenotypes have emerged recently and rapidly spread across different continents^{4,5,6}. Healthcare networks which share patients through transfers and/or sequential admissions have been demonstrated to play a major role in the dissemination of MDROs^{7,8}, including Carbapenem-resistant GNB⁹. Therefore, policies aimed at preventing and controlling infections caused by those microorganisms should not be restricted to individual hospitals¹⁰.

Among GNB, Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* complex (CRAB) and Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE, including *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp and others) stand out as major pathogens causing healthcare-associated infections (HCAs) in Latin America^{11,12}, including Brazil. In this latter country, CRAB is hyperendemic in hospitals since the late 1990's^{13,14,15}, while CRE was first detected in 2005 and 2006^{16,17}.

We hypothesize that hospitals' characteristics and regional socioeconomic factors may influence the vulnerability of healthcare networks to the emergence and spread of MDROs. Therefore, preventive interventions should consider those aspects and focus on collectively applied measures. In order to test this hypothesis, we studied the incidence and spatial distribution of CRAB and CRE in hospitals in São Paulo, Brazil's most populous state.

Methods

Study setting.

Our study was conducted in São Paulo State, Brazil. This state has 40 million inhabitants distributed in two metropolitan areas (around São Paulo City, 20 million inhabitants; around Campinas City, 3.2 millions), seaside cities (2.2 millions) and inner State (14.6 millions). According to the Brazilian Registry of Healthcare Settings (CNES, cnes.datasus.gov.br), there are presently 920 hospitals in the state. Since 2004, hospitals in São Paulo State which have Intensive Care Units (ICUs) are required to notify etiological agents of bloodstream infections (BSI) affecting patients in those units to the Center for Epidemiological Surveillance (CVE-SP).

Study design.

We conducted an ecological study based on notifications of BSI pathogens to CVE-SP from 2011 through 2016.

Study data.

Data on yearly incidence of CRAB and CRE in individual hospitals, as well as patient-days in ICUs, were obtained from CVE-SP files. Hospitals' characteristics (administrative nature [private, non-profit, public], number of beds [including beds in ICUs], and address) were collected from the public domain website of CNES (cnes.datasus.gov.br). Socioeconomic data from municipalities harboring hospitals were collected from the 2010 census database in the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE, www.ibge.gov.br). For population data we used projections made by that institute (IBGE) for the study period. Additional information was recovered from governmental databases.

Spatial methods.

Hospitals were georeferenced based on their addresses. For that purpose, we used the geocoding process in an online software (GPS Visualizer [www.gpsvisualizer.com], with Bing Maps algorithm). Data were then imported to the ArcGIS 10.5 (ESRI, Redlands, CA) using Geographic Coordinate System (SIRGAS 2000) with planimetric datum D_SIRGAS_2000.

The yearly incidence of CRAB and CRE per hospital was plotted in the São Paulo State map. In a second step, we separated the Metropolitan Areas (São Paulo and Campinas) from the rest of the state, in order to counterbalance the great concentration of hospitals in those areas. Kernel maps for the yearly density of the microorganisms of interest were generated¹⁸. For the generation of those maps, we used the quadratic Kernel interpolator with adaptive radius, plane distances, output expressed in density and extension covering the entire state of São Paulo.

Models for assessing the vulnerability of hospitals.

We aimed to identify factors associated with greater yearly incidence of the microorganisms of interest in individual hospitals. For that purpose, we considered each pair “hospital-year” as a unit of analysis. Binomial negative regression, with correction for repeated data (i.e., for data from the same hospitals in different years), was used in both univariate and multivariable analyses. The potential risk factors included in the models were year on notification, hospital characteristics and demographic/socioeconomic data from the municipalities (as described above). A stepwise forward method was used to select variables for multivariable analyses. The outcomes of interest were incidence rates of: (1) Overall *A. baumannii*; (2) CRAB; (3)

Overall Enterobacteriaceae; (4) CRE. All analyses were performed using the software SAS 9.2 (SAS institute, Cary, NC, USA).

Ethical approval and informed consent

This study was approved by the Committee for Ethics in Research from Botucatu Medical School, Brazil. Since we studied ecological (aggregate data), no informed consent was required.

Results

During the study period, 395 hospitals (**Figure 1**) notified etiologic agents of BSI in ICUs for variable number of years (ranging from 1 to 6). A total of 1,883 hospital-year units was included in our study.

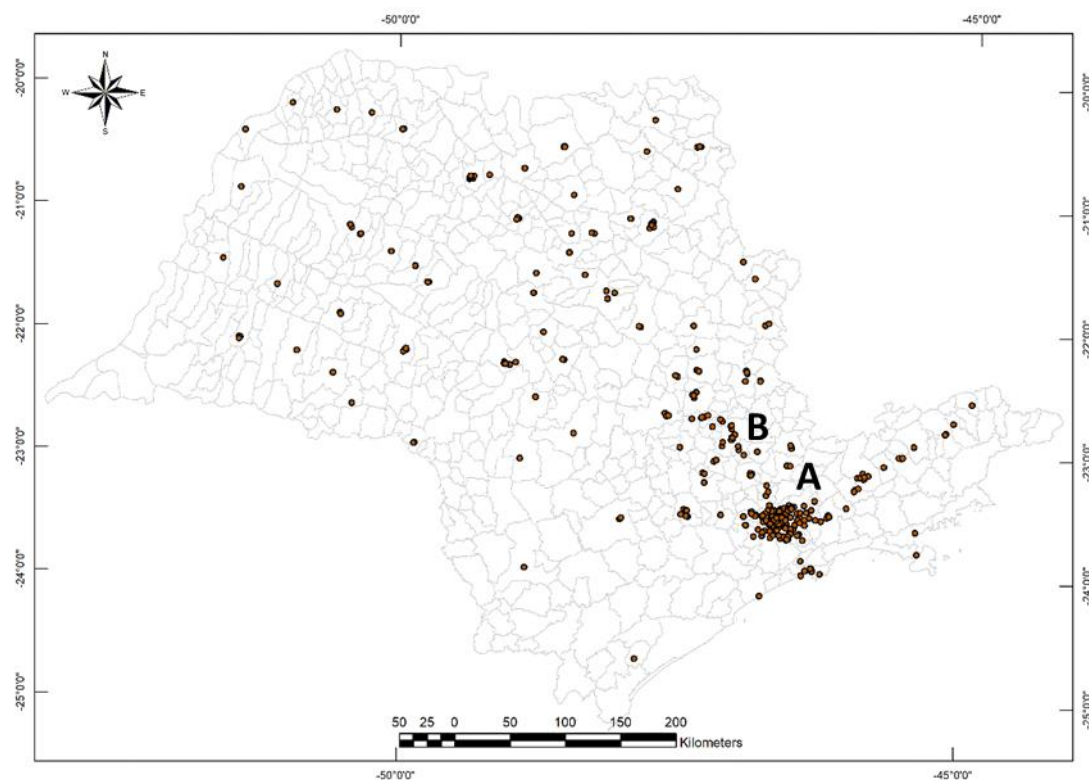


Figure 1. Hospitals in São Paulo State that notified agents of bloodstream infections in Intensive Care Units at least for one year during 2011-2016. Notice the concentration of hospitals in the metropolitan areas of São Paulo (A) and Campinas (B).

A total of 9,172,260 patient-days in ICUs were reported by those hospitals. The aggregate incidence rates of CRAB and CRE were 4.15 and 3.17 per 10,000 patient-days, respectively. Overall, 80.5% of *A. baumannii* and 34.5% of Enterobacteriaceae were carbapenem-resistant. Time trends of incidence and proportion of hospitals notifying the pathogens of interest are presented in **Figure 2**. The incidence of both overall *A. baumannii* and CRAB decreased over time, even though the proportion of carbapenem-resistant isolates increased. The proportion of hospitals notifying CRAB in metropolitan areas decreases over time, to the point of not differing statistically from other areas in 2016. On the other hand, there is an increase in incidence and proportion of hospitals reporting CRE (which is consistently greater in metropolitan areas). The increasing dispersion of CRAB (**Figure 3**) and especially CRE (**Figure 4**) over São Paulo State non-metropolitan areas is detected in spatial analyses.

Factors associated with greater incidence of the pathogens of interest in the final models of multivariable analysis (negative binomial regression) are presented in **Tables 1 to 4**. Briefly, we documented the decrease in *A. baumannii* and CRAB incidence over time, and an opposite trend for CRE. For each and every outcome, there was greater incidence in public hospitals (as compared to private settings) and those with lesser proportion of ICU beds. Other findings included: negative association of the city's Gross Domestic Product (GDP) and overall *A. baumannii*; presence of an international airport and the Gini index for inequalities in income positively associated with overall Enterobacteriaceae; city's population positively associated with CRE.

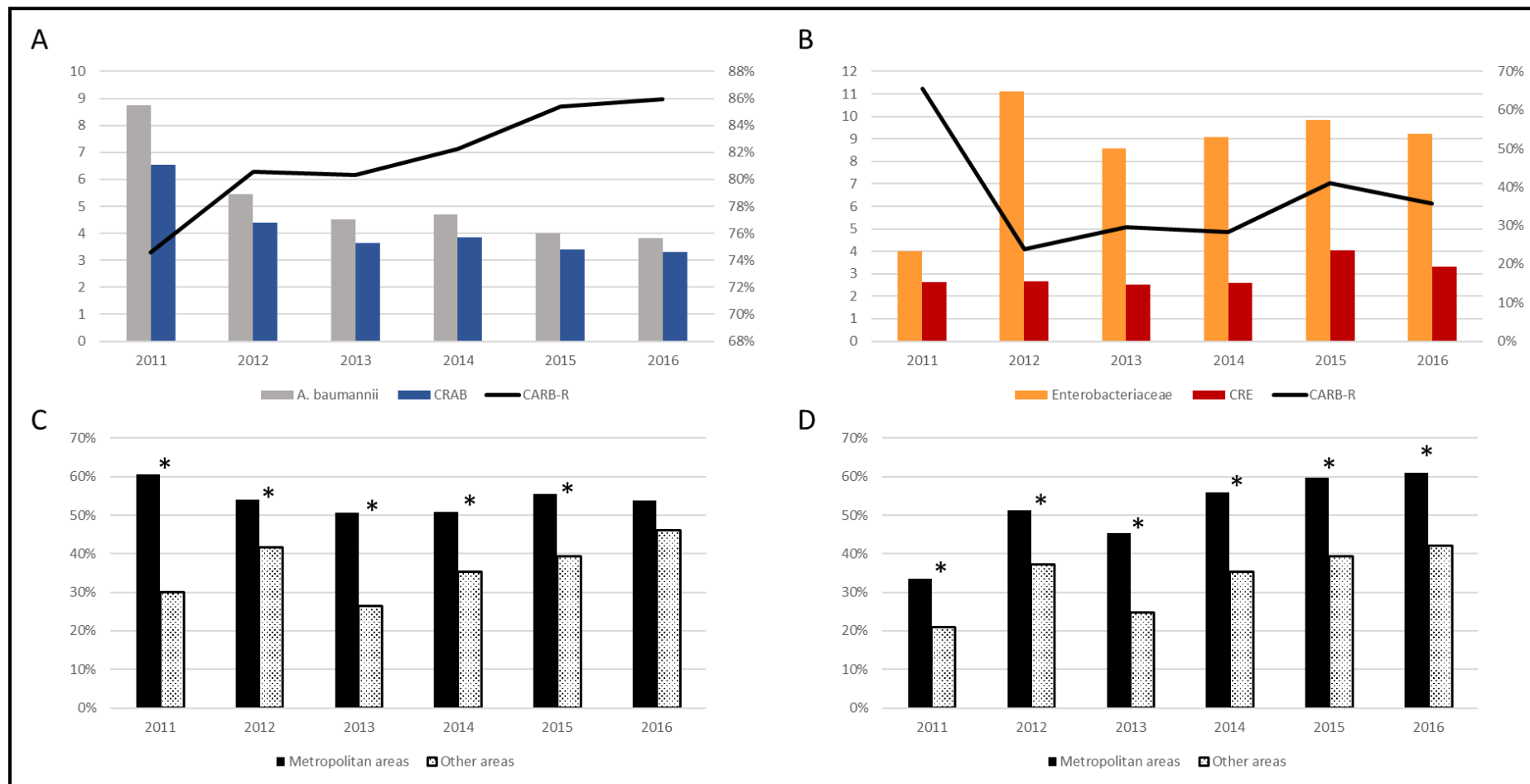


Figure 2. A, B: Time trends in the overall incidence (per 10,000 patient-days) and proportion of carbapenem resistance in bloodstream infections caused by *A. baumannii* (A) and Enterobacteriaceae (B) in patients admitted to Intensive Care Units in São Paulo State, Brazil, from year 2011 through 2016. **C, D:** Time trends in the proportion of hospitals reporting CRAB (C) or CRE (D) in metropolitan areas and other areas of São Paulo State. *, $P < 0.05$ (Chi-square test). CRAB, Carbapenem-resistant *A. baumannii*; CRE, Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. CARB-R, proportion of isolates resistant to carbapenems.

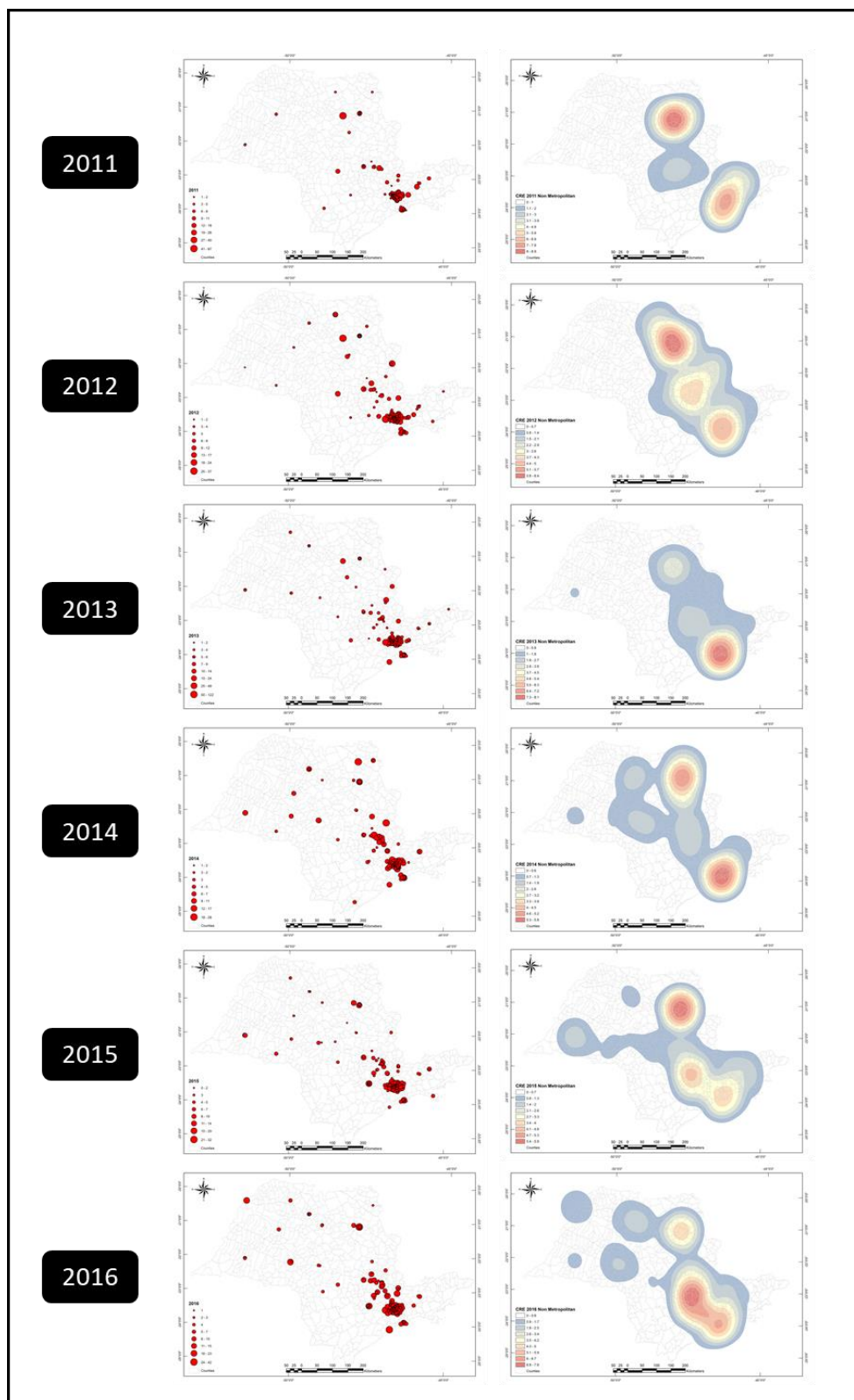


Figure 4. Spatial distribution of the incidence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) bloodstream infections in Intensive Care Units (ICUs) in São Paulo State, Brazil, from year 2011 through 2016. *Left column*, georeferencing of incidence rates for individual hospitals. *Right column*, Kernel maps of the density of incidence. Notice that in Kernel maps we excluded metropolitan areas, since the concentration of hospitals in those areas produced bias, influencing interpolations.

Table 1. Multivariable analysis of predictors of incidence of overall *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in Intensive Care Units in São Paulo State, Brazil.

Factors	IRR	95CI%		P
Year				
2011 (reference)	...	...	...	...
2012	0.63	0.54	0.75	<0.0001
2013	0.48	0.40	0.57	<0.0001
2014	0.49	0.40	0.60	<0.0001
2015	0.44	0.36	0.54	<0.0001
2016	0.45	0.36	0.57	<0.0001
Hospital characteristics				
Administration				
Private (reference)	...	...	...	...
Private non-profit	0.95	0.70	1.28	0.738
Public	2.78	2.21	3.54	<0.0001
Proportion of ICU beds	0.98	0.97	0.99	0.0019
Characteristics of the host city				
GDP (x1000)	0.99	0.98	1.00	0.0301
Gini Index (x100)	1.01	1.00	1.02	0.0985

Note. Significant ($P<0.05$) results are presented in boldface. IRR, Incidence Rate Ratio; CI, Confidence Interval; ICU, Intensive Care Unit; GDP, Gross Domestic Product.

Table 2. Multivariable analysis of predictors of incidence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) bloodstream infections in Intensive Care Units in São Paulo State, Brazil.

Factors	IRR	95%CI	P	
Year				
2011 (reference)	...	...	...	...
2012	0.72	0.59	0.88	0.0012
2013	0.54	0.45	0.66	<0.0001
2014	0.56	0.45	0.70	<0.0001
2015	0.54	0.43	0.68	<0.0001
2016	0.56	0.45	0.71	<0.0001
Hospital characteristics				
Administration				
Private (reference)	...	...	...	...
Private non-profit	0.80	0.59	1.10	0.1706
Public	2.87	2.22	3.72	<0.0001
Proportion of ICU beds	0.98	0.96	0.99	0.0028
Characteristics of the host city				
GDP (x1000)	0.99	0.98	1.00	0.0724
Gini Index (x100)	1.01	1.00	1.02	0.1029

Note. Significant ($P<0.05$) results are presented in boldface. IRR, Incidence Rate Ratio; CI, Confidence Interval; ICU, Intensive Care Unit; GIP, Gross Domestic Product.

Table 3. Multivariable analysis of predictors of incidence of bloodstream infections caused by Enterobacteriaceae in Intensive Care Units in São Paulo State, Brazil.

Factors	IRR	95%CI	P	
Year				
2011 (reference)	...	...	...	...
2012	4.53	3.32	6.14	0.0012
2013	3.16	2.39	4.18	<0.0001
2014	3.32	2.39	4.61	<0.0001
2015	3.56	2.58	4.91	<0.0001
2016	3.60	2.55	5.07	<0.0001
Hospital characteristics				
Administration				
Private (reference)	...	...	...	...
Private non-profit	1.03	0.78	1.35	0.8502
Public	1.60	1.28	2.00	<0.0001
Proportion of ICU beds	0.99	0.97	1.00	0.0461
Characteristics of the host city				
Harbors an international airport	1.36	1.03	1.80	0.0316
Gini Index (x100)	1.01	1.00	1.02	0.0396

Note. Significant ($P<0.05$) results are presented in boldface. IRR, Incidence Rate Ratio; CI, Confidence Interval; ICU, Intensive Care Unit; GIP, Gross Internal Product.

Table 4. Multivariable analysis of predictors of incidence of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in Intensive Care Units in São Paulo State, Brazil.

Factors	IRR	95%CI		P
Year				
2011 (reference)	...	...	...	...
2012	1.05	0.79	1.41	0.7194
2013	0.87	0.67	1.13	0.3088
2014	1.08	0.76	1.52	0.6797
2015	1.29	0.93	1.78	0.1219
2016	1.50	1.08	2.10	0.0169
Hospital characteristics				
Administration				
Private (reference)	...	...	...	...
Private non-profit	0.99	0.71	1.40	0.9754
Public	1.86	1.42	2.43	<0.0001

Proportion of ICU beds	0.98	0.96	0.99	0.0079
Characteristics of the host city				
Population (x 100,000 inhabitants)	1.003	1.001	1.005	0.0064
Gini index (x100)	1.011	1.000	1.020	0.0577

Note. Significant ($P < 0.05$) results are presented in boldface. IRR, Incidence Rate Ratio; CI, Confidence Interval; ICU, Intensive Care Unit; GIP, Gross Internal Product.

Discussion

Antimicrobial resistance is a complex phenomenon with multiple drivers.¹⁹ One of those drivers is the exposure of patients to health care²⁰. Successive hospital admission and transfer among different healthcare settings are involved in the spread of MDROs^{21,22}. Since agents like CRAB and CRE are associated with high mortality rates^{23,24} and healthcare-associated costs^{25,26}, their emergence and spread can be considered a serious public health problem. Therefore, public policies are required for prevention and control of those pathogens²⁷. Our opinion is that those policies can benefit from an "ecological" view of their spread.

The targets of our study were MDROs that the World Health Organization (WHO) considers "high priority" for preventive policies and for development of novel antimicrobials.²⁸ We were especially interested in following the spread of an emerging group of pathogens causing HCAs in Brazil (CRE) and compare it to the distribution of an infectious agent that has been hyperendemic for two decades (CRAB).

In metropolitan areas, hospitals are more concentrated and expected to share patients more intensively. Not surprisingly, CRAB and CRE present both higher incidence and greater proportion of affected hospitals in those areas. However, we detected almost opposite trends for the study pathogens.

Both CRAB overall incidence and proportion of affected hospitals decreased in the metropolitan areas over the years. However, it continued to spread within inner areas of

the State. There was ultimately a convergence, with no statistical difference between different areas in 2016. On the other hand, CRE presented a slight increase trend both in metropolitan and other areas. For both CRAB and CRE, there is an overall trend for decentralization. Those findings are coherent with the spatial analysis, in which we detect increasing number of hot spots over time.

Taken together, our results suggest that the emergence and retraction phenomena in the epidemiology of MDROs occurred primarily in the metropolitan regions, with a later response in the inner State. In fact, it can be inferred that the pathogens disseminate in a centrifugal way from the central (metropolitan) focus. At the same time, CRE seems to progressively replace CRAB as agent of BSI in ICUs – a trend first noticed in the metropolitan area, and secondarily in the rest of the state.

Though strongly connected within a healthcare network, hospitals vary in their receptiveness/vulnerability to MDROs. Assuming that the occurrence of cases over time reflects vulnerability, we investigated characteristics of the hospitals and the host municipalities potentially associated with the incidence of pathogens of interest.

Two aspects were consistently associated with all outcomes. First, public hospitals were likely to be more strongly affected. It is worth noting that previous studies reported greater severity-of-illness among patients admitted to public hospitals²⁹ or ICUs³⁰ in Brazil, as compared to those admitted to profit or non-profit private hospitals. Also, Brazilian public healthcare system (Sistema Único de Saúde [SUS]) requires that hospitals participate in a network of patients transfers. Patients cared by SUS move through “reference” (transfer to a hospital with greater complexity of care) and “counter-reference” (transfer in the opposite way).^{31,32} Those two aspects may account for the greater incidence of the study pathogens in public health settings.

Another aspect, the inverse association with the proportion of ICU beds, seems at first counterintuitive. That proportion is a proxy of the complexity of hospitals. Hospitals with more ICU beds care for more severe patients and are expected to perform more invasive procedures. However, a recent countrywide survey found that in more complex hospitals there are far better structure and practice of infection control.³³ The more intense application of barrier methods (such as hand hygiene and isolation precautions) and antimicrobial stewardship may render those hospitals less susceptible to MDROs.

Socioeconomic and demographic parameters exerted variable impact on the study outcomes. It is interesting however that worse GDP and greater inequality in income (measured by the Gini index) were associated with increased incidence of overall *A. baumannii* and Enterobacteriaceae, respectively. The incidence of CRE was associated with the host city population, and the Gini index impact reached a marginal P-value of 0.0577. Finally, the presence of an international airport (an indirect marker of the possibility of introduction of emerging pathogens from other countries) was associated only with overall Enterobacteriaceae.

Very few studies address the impact of socioeconomic and/or demographic factors on healthcare-associated infections. In a supra-national level, a systematic review found greater incidence/prevalence of HCAs in low-to-middle income countries, as compared to the United States and West Europe.³⁴ In an individual level, Jeon *et al*³⁵ reported greater risk of catheter-associated urinary tract infections among Hispanics and Non-hispanic blacks in the United States. A study from Scotland found that the prevalence of HCAs was associated to social deprivation.³⁶ We hypothesize that socioeconomic factors exert influence that is both ecological (impacting on the quality of healthcare and infection control) and an individual (impacting on self-care and access to health resources). This issue requires further investigation.

Though inferred from data from Brazil, our findings may shed a light on the mechanisms of emergence and spread of MDROs in other settings – especially developing countries.³⁷ Those agents emerge in more populated cities that host a greater number of hospitals, spreading to the surrounds and finally over great distances. A well-designed surveillance system³⁸ can identify the routes of MDROs dissemination and implement control strategies in order to stop or slow down that spread. This has been suggested by mathematical models^{10,39} and is coherent with our findings. Prevention and control strategies may benefit from a diagnosis of the vulnerability of hospitals⁴⁰, regarding their participation in transfer networks, severity-of-illness of patients cared for, complexity of healthcare provided and structure and practice of infection control. Most important, interventions must be designed on a regional or national scope and not limited to single hospitals^{22,38,41}.

Our study has some limitations, especially the short time span (2011 through 2016), which was the period for which reliable data on CRE incidence was available. It also does not address the direct impact of the hospitals' structure for infection control.³³ However, we could analyze data from hundreds of hospitals in a six-year period, an aspect that provided us with statistical power to make reasonable inferences.

In conclusion, we found that both CRAB and CRE affected more intensively metropolitan areas (with greater population and density of hospitals), gradually spreading to other areas of the state. CRE seems to replace CRAB, as both present opposite general trends of incidence. Public hospitals (which are more connected to patient-sharing networks) and those of lesser complexity are more vulnerable to both MDROs, and socioeconomic and demographic factors may influence on that vulnerability. Policies that aim at controlling the spread of those pathogens should consider the connectivity of hospitals and have an at least regional scope.

Authors' contributions

P.Z.A.C., M.F.B. and C.M.C.B.F. conceived the study. P.Z.A.C., M.F.B. and D.B.A. set up the database of surveillance data. H.M.G. and F.F.C. set up the database of hospital information and socioeconomic characteristics. L.V.A.S. and T.S.M. validated databases and performed statistical analysis. C.V. and C.M.C.B.F. performed spatial analysis. P.Z.A.C. and C.M.C.B.F. wrote the manuscript. All authors read and approved the final version of the text.

Competing interest statement

All authors state that they have no conflict of interest regarding this study.

Data availability statement

Study files (in Portuguese) are submitted to the editorial system alongside with this manuscript, and are available for further studies.

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 β -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., Wiesz, 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).