

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 31/07/2020.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Adriana Aparecida Feltrin Correa

**FATORES PREDITORES E PROGNÓSTICO DA
AQUISIÇÃO NOSOCOMIAL DE ENTEROBACTÉRIAS
RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Botucatu
2018

Adriana Aparecida Feltrin Correa

**FATORES PREDITORES E PROGNÓSTICO DA
AQUISIÇÃO NOSOCOMIAL DE ENTEROBACTÉRIAS
RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS.**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Doutora em Doenças Tropicais

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 6/6772

Correa, Adriana Aparecida Feltrin.

Fatores preditores e prognóstico da aquisição
nosocomial de enterobactérias resistentes aos
carbapenêmicos / Adriana Aparecida Feltrin Correa. -
Botucatu, 2018

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

Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Capes: 40101096

1. Enterobactérias. 2. Farmacorresistência bacteriana.
3. Antibióticos beta-lactâmicos. 4. Fatores de risco.

Palavras-chave: Carbapenêmicos; Enterobactérias; Fatores
preditores; Resistência bacteriana.



EPÍGRAFE

“Quando cria harmonia em si próprio, o Ser Humano provoca harmonia nas coisas à sua volta. A questão é perceber que estamos em rede, que tudo está conectado e que uma atitude benéfica transforma o entorno.”

Monja Coen Roshi



Dedicatória

DEDICATÓRIA

爱

Aos meus filhos, Renato Correa Junior e Rafael Feltrin Correa, os quais são a luz de meu caminhar, a razão de minha existência, amor eterno e motivação para continuar sempre!

爱

Ao meu esposo Renato Correa, um ser iluminado, de uma bondade exemplar, companheiro de todos os momentos e cúmplice de toda uma vida, o qual ao longo de 22 anos consegue sempre extrair a melhor parte de mim nesta nossa jornada de vida. Te amo!

爱

Aos meus pais, Maria Inês Legramandi Feltrin e Benedito Constantino Feltrin, os quais não somente me presentearam com minha existência, como sempre se fizeram presentes em minha vida, dando-me força e coragem em todos os momentos, são o sol do meu caminho, sem os quais eu nada seria.

爱

Ao meu querido irmão André Luis Feltrin, meu eterno exemplo de garra e perseverança, assim como sua esposa Ana Claudia Leonel Feltrin e aos meus lindos sobrinhos Gabriel Luis Feltrin e Giovana Feltrin, meus filhos de coração.



AGRADECIMENTOS

感谢

À Força Divina que me fortalece, ilumina e protege todos os meus passos.

感谢

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, por acolher-me como sua orientada, por abrir as portas que me conduziram à realização deste sonho que configura mais uma etapa vencida, a qual carrega uma história de luta e determinação tanto minha quanto sua. Minha gratidão é para sempre!

感谢

À Banca examinadora por dispensarem seus valiosos momentos para ler, corrigir e para participarem da defesa desta Tese.

感谢

Aos docentes da Faculdade de Medicina de Botucatu e Departamento de Doenças Tropicais, agradeço a oportunidade a mim concedida e por todo conhecimento compartilhado.

感谢

À Coordenadora do curso de Biomedicina da Universidade Paulista (UNIP) Campus Bauru, Profa. Dra. Patrícia Carvalho Garcia, por todo seu apoio, incentivo nos momentos difíceis e por acreditar em meu potencial, assim como aos docentes dos cursos de biomedicina e farmácia, sempre parceiros e ótimos amigos em nossa maravilhosa missão de ensinar.

感谢

À toda equipe de colaboradores do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Base de Bauru, representada pelas Encarregadas Biomédica Helita Prieto Trindade, Farmacêutica Ana Carolina Bettoni e pela Líder de Secretaria Mirtes Ap. Rodrigues Stevanatto, por toda dedicação durante minhas ausências e por estarem sempre ao meu lado. Sou grata por vocês fazerem parte desta caminhada, compartilhando dos mesmos objetivos e metas.

感谢

Aos meus queridos tios Osvaldo Legramandi e Berenice Barroso Legramandi, por apresentarem-me, através da Pró-Vida, a conhecimentos que mudaram a forma com que hoje vejo o mundo, trazendo a paz ao coração e desenvolvimento aos meus pensamentos, fico deslumbrada com a vastidão de conhecimentos à minha frente para ainda serem desvendados, tudo em seu devido tempo.

感谢

À minha amiga e sócia Mônica da Silveira, por seu companheirismo, autenticidade e incentivo, atributos sempre presentes nos momentos mais difíceis e críticos, mas também nos mais felizes. Amiga que durante as dificuldades, tornou-se uma irmã.

感谢

Ao meu amigo José Claudio Simão, por toda colaboração e por compartilhar de nossos momentos difíceis, de risos, tristezas e alegrias, sempre solícito o qual faz parte desta etapa tão importante de minha jornada.

感谢

Ao Hospital Estadual Bauru, representados por sua Diretoria, na pessoa da Dra. Deborah Maciel Cavalcante Rosa, pela oportunidade de realização do presente estudo.



Lista de Abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
ATCC	do inglês, <i>American Type Culture Collection</i> .
BGN	Bacilo Gram Negativo;
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar;
CCIS	Índice de Comorbidade de Charlson;
CDC	Centro para controle e prevenção de doenças (do inglês, <i>Center for Disease Control and Prevention</i>)
CID10	Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão;
CLSI	do inglês, <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i> ;
CRE	Enterobactéria resistente aos carbapenêmicos (do inglês, <i>Carbapenem-resistant enterobacteriaceae</i>);
CVC	Cateter Venoso Central;
ESBL	Beta Lactamases de Espectro Estendido;
EUA	Estados Unidos da América
FAMESP	Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar;
FDA	food and drug administration;
HEB	Hospital Estadual Bauru;
IMP	Imipenemase
ITU	Infecção do trato-urinário
KPC	Klebsiella pneumoniae carbapenemase;
MBL	Metalo Beta Lactamase
MDRO	Organismos multirresistentes à drogas (do inglês, <i>multidrug resistant organisms</i>);
MIC	Concentração Inibitória mínima (do inglês, <i>minimum inhibitory concentration</i>);
MRSA	Staphylococcus aureus resistentes à meticilina (do inglês, <i>Meticilin-resistant Staphylococcus aureus</i>)
NDM	New Delhi Metallo Beta-lactamase
NPP	Nutrição Parenteral;
OSS	Organização Social de Saúde;

LISTA DE ABREVIATURAS (CONTINUAÇÃO)

PAVM	Pneumonia associada a ventilação mecânica;
RDC	Resolução da diretoria colegiada;
SVD	Sonda Vesical de Demora;
UTI	Unidade de Terapia Intensiva;
VIM	Verona Integron Metallo Beta-lactamase;
VM	Ventilação Mecânica;
VRE	<i>Enterococcus</i> resistentes à vancomicina (do inglês, <i>Vancomycin-resistant Enterococcus</i>);
CRE-IACS	Infecção associada a cuidados em saúde.



Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição global de carbapenemases em <i>Enterobacteriaceae</i> , por país e região;	pág. 37
Figura 2	Proporção de casos autóctones e importados	55
Figura 3	Distribuição proporcional das espécies de CRE identificadas no estudo.	56
Figura 4	Espécimes de culturas clínicas nos 51 sujeitos que progrediram para infecção.	60
Figura 5	Distribuição dos locais de internação dos pacientes que desenvolveram positividade para CRE em culturas clínicas	61
Figura 6	Demais resistências encontradas em isolados de culturas clínicas	62
Figura 7	Curva de Kaplan-Meier para desenvolvimento de infecção em indivíduos colonizados, estratificada para uso de sonda vesical de demora	65
Figura 8	Curva de Kaplan-Meier para desenvolvimento de infecção em indivíduos colonizados, estratificada para uso de carbapenêmicos.	65
Figura 9	Curva de Kaplan-Meier para associação de categorias com óbito.	68



LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Unidades hospitalares em que os casos foram identificados.	pág. 56
Tabela 2	Análises uni e multivariada de fatores de risco para aquisição de CRE.	57
Tabela 3	Fatores de risco para aquisição de CRE, estratificados por ano de aquisição (análise multivariada).	59
Tabela 4	Análises uni e multivariada de Regressão de Cox para fatores preditores de infecção (isolamento em amostra clínica) em coorte de pacientes colonizados por CRE.	63
Tabela 5	Análises uni e multivariada (Regressão de Cox) de preditores de óbito na coorte.	66



RESUMO

Atualmente, estamos diante de uma notável presença de isolados de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos em um hospital público do município de Bauru-SP desde outubro de 2012. No entanto, não estão disponíveis estudos relacionando a epidemiologia e os fatores associados à aquisição de tais isolados. Este estudo teve como objetivo identificar fatores de risco para aquisição de Enterobactérias Resistentes aos Carbapenêmicos (CRE) em pacientes internados no Hospital Estadual Bauru, os fatores associados ao desenvolvimento de quadro infeccioso em uma coorte de pacientes colonizados por CRE e os fatores preditores de óbito. Foram incluídos pacientes do local de estudo que apresentaram colonização do trato digestório por CRE, de outubro de 2012 a dezembro de 2016, dos quais foram levantados dados clínicos e demográficos. Os isolados foram identificados por métodos fenotípicos e foram testadas as suscetibilidades por concentração inibitória mínima (MIC). Realizamos um estudo de caso-controle que incluiu 427 casos e igual número de controles. Os fatores de risco observados foram queimadura (HR 3,91; IC95% 2,36-6,46; $p < 0,001$), índice de Charlson (HR 1,12; IC95% 1,05-1,20; $p < 0,001$), uso prévio de esteróides (HR 2,79; IC95% 1,94-4,02; $p < 0,001$) e antimicrobianos como as penicilinas/inibidores de beta-lactamases (HR 2,01; IC95% 1,43-2,82; $p < 0,001$), cefalosporinas de 3^a. e 4^a. gerações (HR 2,45; IC95% 1,75-3,44; $p < 0,001$), quinolonas (HR 1,70; IC95% 1,75-2,45; $p = 0,003$) e anaerobicidas (HR 1,63; IC95% 1,04-2,56; $p = 0,03$). O estudo de coorte incluiu 384 sujeitos colonizados por CRE, sendo 269 (70,1%) oriundos de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), 51 (13,2%) pacientes evoluíram para positividade em culturas clínicas por CRE. Como fatores associados à progressão para infecção por CRE, identificamos o uso de sonda vesical de demora (HR 5,56; IC95% 1,31-23,63; $p = 0,02$) e os antimicrobianos da classe dos carbapenêmicos (HR 1,96; IC95% 1,06-3,62; $p = 0,03$). Em termos proporcionais, a mortalidade nos grupos foi: Não carreadores, 32,6%; Colonizados, 47,3%; Infectados, 52,9%. Pudemos observar na análise que idade, score de Charlson e as categorias colonizado/infectado foram associadas a maior risco de óbito (essas duas últimas categorias, sem diferença entre si). Por outro lado, o *status* de paciente cirúrgico e o uso de alguns antimicrobianos (notadamente

a Polimixina B) foram associados a melhor prognóstico. Nossos achados sugerem que em setores endêmicos para colonizações e infecções nosocomiais por CRE, como no caso das UTI, a abordagem de rastreamento de isolados pode identificar pacientes com alto risco de infecção por CRE e levar à otimização precoce do tratamento antimicrobiano.

Palavras-chave: *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos, CRE, resistência bacteriana, epidemiologia hospitalar.



ABSTRACT

Currently, we are facing a remarkable presence of isolates of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in Bauru city public hospital, São Paulo state, Brazil, since october 2012. However no studies are available relating the epidemiology and the factors associated with acquisition of such isolates. The purpose this study was to identify risk factors for acquisition of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae in patients hospitalized at the Bauru State Hospital, factors associated with the development of infectious disease in a cohort of patients colonized by CLP and factors predicting death. We included patients from the study site who presented colonization of the digestive tract by CRE, from October 2012 to December 2016, from which clinical and demographic data were collected. Isolates were identified by phenotypic methods and susceptibilities were tested by minimum inhibitory concentration (MIC). We performed a case-control study that included 427 cases and an equal number of controls. The risk factors observed were burn (HR 3.91, 95% CI 2.36-6.46, $p = 0.001$), Charlson index (HR 1.12, 95% CI 1.05-1.20, $p = <0.001$), previous use of steroids (HR 2.79, 95% CI 1.94-4.02, $p = <0.001$) and antimicrobials such as penicillins / beta-lactamase inhibitors (HR 2.01, 95% CI, 1.43-2.82, $p = <0.001$), cephalosporins of 3rd. and 4^a. (HR 2.45, IC 95% 1.75-3.44, $p = 0.001$), quinolones (HR 1.70, IC 95% 1.75-2.45, $p = 0.003$) and anaerobicides (HR 1, 63, 95% CI 1.04-2.56, $p = 0.03$). The cohort study included 384 subjects colonized by CLP, 269 (70.1%) of whom were hospitalized in an intensive care unit (ICU), 51 (13.2%) of the patients progressed to clinical cultures by CLP. As factors associated with the progression to CRE infection, we identified the use of urinary catheter (HR 5.56, 95% CI 1.31-23.63, $p = 0.02$), and carbapenem class antimicrobial agents (HR 1, 96, 95% CI 1.06-3.62, $p = 0.03$). In proportional terms, the mortality in the groups was: Non-carriers, 32.6%; Colonized, 47.3%; Infected, 52.9%. We observed in the analysis that age, Charlson's score and the colonized / infected categories were associated with a higher risk of death (these last two categories, with no difference between them). On the other hand, the status of surgical patients and the use of some antimicrobials (notably Polimixin B) were associated with a better prognosis. Our findings suggest that in the endemic sectors for colonization and nosocomial infections by CLP, as in the case of ICUs, the isolate screening approach

may identify patients at high risk for CLP infection and lead to the early optimization of antimicrobial treatment.

Key words: Carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE, bacterial resistance, hospital epidemiology.



SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	28
Resistência bacteriana	28
Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos	29
Enterobactérias produtoras de carbapenemases	31
Opções terapêuticas	37
Justificativa do estudo	41
OBJETIVOS	43
OBJETIVOS GERAIS	43
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
METODOLOGIA	45
LOCAL, PERÍODO E PRINCÍPIOS OPERACIONAIS DO ESTUDO	45
DESENHO DO ESTUDO	45
PROCEDIMENTOS MICROBIOLÓGICOS	46
ESTUDO de CASO-CONTROLE	51
ESTUDO de COORTE DE COLONIZADOS	52
ESTUDO dos FATORES PREDITORES DE ÓBITO	53
RESULTADOS	55
DESCRIÇÃO DOS CASOS	55
ESTUDO CASO-CONTROLE	57
ESTUDO DE COORTE DE COLONIZADOS	60
ESTUDO DOS FATORES PREDITORES DE ÓBITO	66
DISCUSSÃO	70
ESTUDO CASO-CONTROLE	Erro! Indicador não definido.
ESTUDO DE COORTE DE COLONIZADOS	Erro! Indicador não definido.
ESTUDO DOS FATORES PREDITORES DE ÓBITO	Erro! Indicador não definido.
CONSIDERAÇÕES	Erro! Indicador não definido.
CONCLUSÕES	81
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
ANEXOS	98
Anexo 1 – Declaração e autorização para realização do estudo, emitida pela Instituição Sede da Pesquisa	98
Anexo 2 – Declaração e autorização para realização do estudo, emitida pelo Local de desenvolvimento do estudo	99

Anexo 3 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (página 1-4)	100
APÊNDICE: ARTIGO SUBMETIDO	107

References

1. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 2017;215(suppl 1): S28-36.
 2. Sampaio JL, Gales AC. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. *Braz J Microbiol.* 2016;47 (Suppl 1):31-7.
 3. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20:1170-5.
-

4. Friedman ND, Carmeli Y, Walton AL, Schwaber MJ. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Strategic Roadmap for Infection Control. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38: 580-94.
 5. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control.* 2016;44: 539-43.
 6. National Healthcare Safety Network. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. Atlanta: CDC, 2018.
 7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40: 373-83.
 8. Jarvis WR. The epidemiology of colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17: 47-52.
 9. McConville TH, Sullivan S, 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.
 10. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002;8: 347-54.
-