



## Fatores associados à colonização por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em pacientes oncológicos: um estudo caso-controle

Factors associated with colonization by carbapenem-resistant enterobacteria in oncological patients: a case-control study

Factores asociados a la colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos en pacientes con cáncer: un estudio caso-control

Marina Araújo da Cruz Moraes<sup>1</sup> , Teresa Cristina Teixeira Sukiennik<sup>2</sup> , Cícero Armídio Gomes Dias<sup>3</sup> 

### Como citar este artigo:

Moraes MAC, Sukiennik TCT, Dias CAG. Fatores associados à colonização por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em pacientes oncológicos: um estudo caso-controle. Rev Pre Infec e Saúde [Internet]. 2023;9:3760. Disponível em: <http://periodicos.ufpi.br/index.php/repis/article/view/3760>. DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v9i1.3760>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Departamento de Enfermagem. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>2</sup> Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>3</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Departamento de Ciências Básicas da Saúde. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

### ABSTRACT

**Introduction:** Colonization and infections caused by Carbapenemase Producing Enterobacteria (CPE) are a global problem, being associated with an increase in hospitalization time, costs for health services, and morbidity and mortality rates. Oncologic patients represent a group of special interest and there are few studies involving CPE colonization among these patients. **Aim:** to investigate factors associated with colonization in cancer patients. **Outlining:** Case-control study developed in a tertiary reference hospital in cancer treatment in Porto Alegre, Brazil, from January to December 2017. The population consisted of patients diagnosed with cancer in clinical or surgical hospitalization. **Results:** The univariate analysis showed that variables associated with colonization by CPE were age, male sex, tumors with bone type of surgical hospitalization, number of intra-hospital transfers since hospitalization, hospitalization time >30 days, ICU hospitalization in the last 30 days, ICU time more than 15 days, surgical procedure in the last 30 days, use of antibiotics in the last 30 days, presence of tumor wound, and KPC infection. After multivariate analysis, male sex, external hospital as origin, hospital stay longer than 30 days, antibiotic use in the last 30 days, and presence of tumor wound, remained associated with CPE colonization. Use of aminoglycosides, and linezolid were associated with CPE colonization. **Implications:** We identified variables associated with CPE colonization in oncologic patients. Our results may indicate actions to prevent CPE colonization and consequent development of infections.

### DESCRIPTORS

Drug Resistance, Multiple; Infection Control; Risk Factors; Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

### Autor correspondente

Marina Araújo da Cruz Moraes  
Endereço: Rua Carlos Reverbel, 200, Jardim Carvalho. Porto Alegre.  
CEP: 91450159 - Porto Alegre, RS, Brasil.  
Telefone: +55(51) 98513-6509  
E-mail: [marina\\_uberaba@hotmail.com](mailto:marina_uberaba@hotmail.com)

Submetido: 2023-01-03  
Aceito: 2023-05-19  
Publicado: 2023-09-16

## INTRODUÇÃO

O surgimento e disseminação de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos produtoras de carbapenemases é um grande problema de saúde pública, emergindo como uma ameaça global na última década.<sup>1</sup> Esses microrganismos estão associados a um aumento no tempo de internação, nos custos dos serviços de saúde e nas taxas de morbimortalidade. A ocorrência de Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos (ERC), particularmente as que produzem carbapenemases (EPC), tem restringido as opções terapêuticas. Além disso, as taxas de mortalidade associadas a infecções por ERC variam de 24% a até 70%.<sup>2</sup>

As mais importantes carbapenemases produzidas por Enterobacterales são enzimas classe A, como a carbapenemase produzida pela *Klebsiella pneumoniae* (KPC - *K. pneumoniae* carbapenemase); metalo-beta-lactamases (MBL) classe B, incluindo a metalo-B-lactamase “New Delhi” (NDM); e Oxacilinase classe D (OXA)-48 e suas variantes.

Transplantes de órgãos, internações em unidades de terapia intensiva (UTI), procedimentos cirúrgicos complexos, hospitalizações prolongadas e doenças oncológicas e onco-hematológicas também são impactados com infecções por ERC e com o aumento da resistência antimicrobiana. Por esta razão, os pacientes oncológicos podem representar um grupo de especial interesse e existem poucos estudos envolvendo a colonização de ERC entre eles.<sup>1</sup> Além disso, doenças oncológicas e onco-hematológicas também estão associadas à resistência microbiana. Ademais, uma identificação precoce e rápida de pacientes hospitalizados colonizados é obrigatória para evitar a disseminação desses patógenos altamente resistentes.<sup>3</sup>

A pesquisa e o conhecimento sobre bactérias multirresistentes são relevantes para limitar sua disseminação, favorecendo a redução das taxas de morbimortalidade, acompanhadas de vigilância microbiológica. Os surtos no ambiente hospitalar têm

se destacado como um desafio a ser considerado, visto que se tornaram um problema de difícil solução. Também é necessário considerar o crescente número de pacientes com diferentes condições, bem como a frequência de quadros de imunossupressão.

Considerando que existem poucos estudos envolvendo colonização de ERC entre esses pacientes oncológicos, o objetivo deste estudo foi investigar fatores associados à colonização de ERC em pacientes oncológicos.

## MÉTODO

Foi conduzido um estudo retrospectivo observacional caso-controle com pacientes com 18 anos de idade ou mais, de janeiro a dezembro de 2017. Esse estudo foi realizado no Hospital Santa Rita, um hospital terciário e referência nacional em oncologia, pertencente ao Complexo Hospitalar Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA). O Hospital Santa Rita tem aproximadamente 192 leitos clínicos e cirúrgicos, dez leitos de UTI e sete salas cirúrgicas.

De acordo com o protocolo da instituição, todos os pacientes internados são submetidos à vigilância para colonização por ERC através de *swabs* retais colhidos uma vez por semana de todos os pacientes até o momento da alta. Em pacientes que receberam algum tipo de cuidado (internação ou algum cuidado com longa permanência) em serviços de saúde externos ou internos nos últimos 30 dias (hemodiálise, endoscopia, quimioterapia, radioterapia) e após internação na UTI por mais de 24 horas, os *swabs* retais foram obtidos na internação em nossa instituição.

A triagem para a seleção de caso e controle foi baseada no relatório anual fornecido pelo Serviço de Controle de Infecção da instituição (2500 *swabs* com resultados negativos e 1500 com resultados positivos). De acordo com o protocolo da instituição para detecção de ERC, um *swab* retal é obtido

semanalmente de cada paciente. Desta forma, a pesquisa é repetida até obter uma cultura positiva.

Um caso é definido como um paciente que apresenta pela primeira vez uma ERC em uma cultura de vigilância. Para o paciente ser considerado como “colonizado” dentro dos protocolos da instituição, ele ou ela deve estar internado por um período maior do que 48 horas; em tal situação, a colonização é considerada prévia ou externa, não sendo considerada um caso no estudo. Além disso, por meio de uma revisão detalhada (as informações foram retiradas do banco de dados do serviço de controle de infecção (SCI) e posteriormente confirmadas em um prontuário), excluimos qualquer possibilidade de que o paciente, nos últimos seis meses, tivesse sido colonizado ou infectado por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos. Pacientes com resultados duplicados foram incluídos apenas uma vez no estudo. Para cada caso, dois controles foram incluídos. Critérios de inclusão para os casos: paciente internado em qualquer enfermaria do hospital durante o período do estudo, colonização por ERC (uma cultura de vigilância positiva) pelo menos 48 horas após a admissão, sem isolamento de ERC de qualquer espécime biológico nos 6 meses anteriores. Foram excluídos pacientes com prontuários incompletos. Pacientes com resultados negativos para ERC nos *swabs* retais, internados na mesma enfermaria e ao mesmo tempo dos casos foram incluídos como controles. Estimamos um tamanho de amostra de cerca de 130 pacientes com dois controles correspondentes para cada paciente (aproximadamente 260 controles).

Os espécimens foram processados baseados no protocolo<sup>4</sup> descrito previamente, brevemente descrito aqui: os *swabs* foram plantados em meio cromogênico KCP (CHROMagar KPC Plastlabor) para detecção de resistência a carbapenêmicos. Após 24 horas de incubação, colônias com morfologia compatível com *Enterobacterales* foram identificadas em nível de espécie através de espectrometria MALDI-TOF. A produção de carbapenemase foi

confirmada pelo teste<sup>5</sup> CarbaNP modificado. Todos os isolados com resultado positivo no teste CarbaNP foram submetidos a um previamente descrito ensaio PCR de tubo único em tempo real multiplex para detectar seis genes de carbapenemase (*bla*NDM-1, *bla*KPC, *bla*VIM, *bla*IMP, *bla*GES and *bla*OXA48).<sup>6</sup> Resumidamente, após a extração do DNA bacteriano, foi realizado o procedimento de amplificação usando *primers* específicos para cada carbapenemase-alvo. Cada um dos seis genes de carbapenemase testados apresentou uma curva de desnaturação térmica diferente após a amplificação por PCR, o que nos permitiu identificar o gene presente.

As variáveis potencialmente associadas à colonização por ERC incluem: idade, sexo, diagnóstico, topografia da doença oncológica, internação clínica ou cirúrgica (considerada na admissão), quantidade de transferências intra-hospitalares, internação nos últimos 3 meses, duração da internação, internação em unidade de terapia intensiva nos últimos 30 dias por mais de 24 horas, duração da internação na UTI, procedimento cirúrgico anterior durante a internação nos últimos 30 dias, exposição a antimicrobianos nos últimos 30 dias (somente antimicrobianos usados por pelo menos 48 horas), presença de feridas durante a internação, radioterapia nos últimos 30 dias, quimioterapia nos últimos 30 dias, infecções. As buscas foram realizadas em prontuários. Quimioterapia e/ou radioterapia foram definidas como o uso de antineoplásicos citotóxicos ou radiação ionizante.<sup>7</sup>

Para a análise descritiva, as variáveis quantitativas foram apresentadas por média e desvio-padrão ou por mediana e amplitude interquartil. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Análises univariadas e multivariadas foram realizadas. Na análise univariada, foram aplicados testes t-student para amostras independentes (variáveis quantitativas de distribuição simétrica), Mann-Whitney (variáveis quantitativas assimétricas) ou qui-quadrado complementado pela análise dos resíduos ajustados

(variáveis categóricas). Para a análise multivariada, foram utilizados, no controle de potenciais fatores de confusão, um modelo de regressão logística com um método de extração regressiva, uma razão de chances (*odds ratio* - OD) e um intervalo de confiança para medir o efeito de cada fator para as variáveis com valor de  $p < 0,20$  na análise univariada. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado para indicar significância estatística. Todos os dados foram analisados com a versão 21.0 do *software* SPSS (IBM-SPSS Inc, Armonk, NY). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, sob o protocolo de número 2.157.743.

## RESULTADOS

Dos 139 isolados de ERC, os mais comumente identificados foram *Klebsiella pneumoniae* (n=93), seguido por *Enterobacter* spp (n=25), *Citrobacter freundii* (n=8), *Escherichia coli* (n=6), *Klebsiella oxytoca* (n=3), *Aeromonas hydrophila* (n=2), *Raoutella ornithinolytica* (n=1), e *Serratia* spp (n=1). A Carbapenemase foi detectada em todos os casos, incluindo 103 (74,1%) *bla<sub>KPC</sub>*, 20 (14,3%) *bla<sub>NDM-1</sub>* e 6 (11,5%) casos de coprodução de *bla<sub>KPC</sub>* e *bla<sub>NDM</sub>* (Tabela 1).

**Tabela 1** - Distribuição de microrganismos e de genes produtores de carbapenemase entre 139 bactérias resistentes a carbapenêmicos obtidas de culturas retais de pacientes do Hospital Santa Rita, janeiro a dezembro de 2017.

Microrganismo	<i>blaKPC</i> (%)	<i>blaNDM-1</i> (%)	<i>blaKPC</i> + <i>blaNDM-1</i> (%)	Total (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	78 (75,7)	3 (15,0)	12 (75,0)	93 (66,9)
<i>Enterobacter</i> spp	13 (12,6)	11 (55,0)	1 (6,3)	25 (18,0)
Outros	12 (11,7)	6 (30,0)	3 (18,7)	21 (15,1)
Total	103 (100)	20 (100)	16 (100)	139 (100)

Características demográficas e clínicas dos casos e controles estão apresentadas na tabela 2. A análise univariada mostrou que as variáveis significativamente associadas às diferenças em casos e controles foram idade ( $p=0,036$ ), sexo masculino ( $p=0,007$ ), topografia do tumor ( $p=0,027$ ), internação cirúrgica ( $p=0,012$ ), número de transferências intra-hospitalares desde a internação ( $p\leq 0,001$ ),

tempo de internação  $>30$  days ( $p\leq 0,001$ ), internação em UTI nos últimos 30 dias ( $p\leq 0,001$ ), tempo de UTI superior a 15 dias ( $p\leq 0,001$ ), procedimentos cirúrgico nos últimos 30 dias ( $p=0,024$ ), uso de antimicrobiano nos últimos 30 dias ( $p\leq 0,001$ ), e presença de feridas no tumor ( $p=0,015$ ) (ferida tumoral).

**Tabela 2** - Análise univariada e Análise de Regressão Logística multivariada de fatores associados a enterobactérias resistentes a carbapenêmicos de pacientes do Hospital Santa Rita, janeiro a dezembro de 2017.

Variáveis	Análise univariada		p	Análise de Regressão Logística Multivariada	
	Casos (n=139)	Controles (n=278)		OR (IC 95%)	p
Idade (anos) - média ± DP	60,8 ± 17,3	64,4 ± 14,0	0,036		
Sexo - n (%)			0,007		
Masculino	89 (64,0)	138 (49,6)		2,18 (1,35-3,53)	0,001
Diagnóstico - n (%)			0,166		
Tumor sólido	112 (80,6)	240 (86,3)			
Hematológico	27 (19,4)	38 (13,7)			
Topografia do tumor - n (%)			0,027		
Hematológico	27 (19,4)	39 (14,0)			

Trato respiratório	26 (18,7)	36 (12,9)			
Neurológico	3 (2,2)	2 (0,7)			
Trato urinário	3 (2,2)	13 (4,7)			
Trato reprodutor	23 (16,5)	58 (20,9)			
Tegumentar	3 (2,2)	12 (4,3)			
Trato digestivo	43 (30,9)	111 (39,9)			
Endócrino	3 (2,2)	2 (0,7)			
Ossos	8 (5,8)*	5 (1,8)			
Tipo de internação n (%)			0,012		
Cirurgica	60 (43,2)	84 (30,2)		2,23 (1,08-4,59)	0,030
Clínica	79 (56,8)	194 (69,8)			
Número de coletas com swab - mediana (P25-P75)	3 (2 - 5)	3 (1 - 4)	0,200		
Número de transferências intra-hospitalares - mediana (P25-P75)	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	<0,001		
Internações nos últimos 3 meses - n (%)	79 (56,8)	178 (64,0)	0,188		
Tempo de internação - n (%)			<0,001		
<30 dias	51 (36,7)	190 (68,3)			
≥30 dias	88 (63,3)	88 (31,7)		3,25 (2,01-5,25)	<0,001
UTI nos últimos 30 dias - n (%)	59 (42,4)	49 (17,6)	<0,001	2,33 (1,31-4,14)	0,004
Tempo de UTI (dias) - n (%)			<0,001		
<5 dias	12 (20,7)	25 (51,0)*			
5-15 dias	31 (53,4)	22 (44,9)			
>15 dias	15 (25,9)*	2 (4,1)			
Procedimento cirúrgico nos últimos 30 dias - n (%)	62 (44,6)	91 (32,7)	0,024		
Uso de antimicrobianos nos últimos 30 dias - n (%)	111 (79,9)	153 (55,0)	<0,001	2,48 (1,41-4,35)	0,002
Feridas - n (%)			0,015		
Sem feridas	76 (54,7)	191 (68,7)*		1,00	
Operatória	46 (33,1)	71 (25,5)		0,83 (0,38-1,79)	0,632
Tumoral	13 (9,4)*	10 (3,6)		4,11 (1,50-11,2)	0,006
Úlcera por pressão	4 (2,9)	6 (2,2)		1,39 (0,34-5,69)	0,645
Radioterapia - n (%)	13 (9,4)	33 (11,9)	0,543		
Quimioterapia - n (%)	41 (29,5)	86 (30,9)	0,851		

\*Variável com significância na categoria

Considerando o uso de antimicrobianos nos últimos 30 dias, piperacilina-tazobactam foi o mais utilizado, seguido por carbapenêmicos e cefalosporinas (Tabela 3). O uso dos seguintes agentes

antimicrobianos esteve significativamente associado às ERC: piperacilina-tazobactam ( $p=0,003$ ), carbapenêmicos ( $p=0,039$ ), linezolida ( $p=0,019$ ), e aminoglicosídeos ( $p<0,001$ ).

Tabela 3 - Comparação caso-controle de uso de antibióticos por classe de pacientes no Hospital Santa Rita, janeiro a dezembro de 2017

Variáveis	Casos (n=139)	Controles (n=278)	p
Piperacilina-tazobactam	70 (50,4)	96 (34,5)	0,003*
Fluoroquinolonas	14 (10,1)	22 (7,9)	0,579
Carbapenêmicos	32 (23,0)	40 (14,4)	0,039*
Vancomicina	13 (9,4)	23 (8,3)	0,853
Cefalosporina	23 (16,5)	40 (14,4)	0,663
Polimixina B	10 (7,2)	9 (3,2)	0,115
Ampicilina + Sulbactam	11 (7,9)	30 (10,8)	0,450

Linezolida	6 (4,3)	2 (0,7)	0,019*
Daptomicina	2 (1,4)	1 (0,4)	0,259
Aminoglicosídeos	20 (14,4)	4 (1,4)	<0,001*
Clindamicina	7 (5,0)	5 (1,8)	0,115

\* Significância estatística para colonização por ERC ( $p < 0,05$ ).

Em 25 (18%) dos casos, um isolado de ERC foi obtido a partir de um espécime em algum momento depois da colonização. Em uma análise multivariada subsequente (Tabela 2), sexo masculino (OR = 2,18, 98% IC: 1,35 - 3,53;  $p = 0,001$ ), internação cirúrgica (OR = 2,23, 95% IC: 1,08 - 4,59;  $p = 0,030$ ), internação superior a 30 dias (OR = 3,25, 95% IC: 2,01 - 5,25;  $p = 0,001$ ), internação em UTI nos últimos 3 meses (OR = 2,33, 95% IC: 1,31 - 4,14;  $p = 0,004$ ), uso de antibióticos nos últimos 30 dias (OR = 2,48, 95% IC: 1,41 - 4,35;  $p = 0,002$ ) e presença de ferida tumoral (OR = 4,11, 95% CI: 1,50-11,2;  $p = 0,006$ ) permaneceram como fatores significativamente associados à colonização por ERC. Os seguintes antibióticos foram considerados estatisticamente significativos após o ajuste para cada tipo de antibiótico: aminoglicosídeos (OR = 7,95, 95% CI: 2,44-25,9;  $p = 0,001$ ) e linezolida (OR = 3,95, 95% CI: 1,12 -13,9;  $p = 0,032$ ).

## DISCUSSÃO

Neste estudo caso-controle, nós identificamos uma associação entre a colonização por ERC e variáveis como sexo masculino, tipo de internação, duração da internação, internação em UTI, uso prévio de agentes antimicrobianos e presença de ferida tumoral. As ERC são cada vez mais prevalentes nas instituições de saúde e sua disseminação mundial contribui para a morbimortalidade, levando à necessidade de vigilância ativa para identificação e investigação de fatores associados.<sup>8</sup>

Embora existam estudos sobre a prevalência e disseminação de ERC, há relativamente poucos estudos que abordam especificamente fatores associados à colonização e infecção por estes microrganismos, especialmente entre pacientes de câncer.

Nós observamos uma relação entre ser do sexo masculino e a colonização por ERC. Um estudo recente mostrou uma associação entre sexo masculino e o desenvolvimento de infecção causada por enterobactérias produtoras de carbapenemases, quando este grupo era comparado ao grupo de pacientes infectados por enterobactérias não susceptíveis a carbapenêmicos por outros mecanismos que não a produção de carbapenemases. Tal associação já havia sido descrita para a aquisição de outros microrganismos.<sup>9</sup>

Nosso estudo demonstra a acentuada capacidade de disseminação de enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases entre as diferentes espécies de bactérias, o que é consistente com estudos prévios.<sup>10</sup> Embora a maioria dos casos tenha ocorrido devido à colonização por *K. pneumoniae* produtora de KCP, uma ampla variedade de Enterobacterales foi descrita. É interessante notar que a produção de blaKCP esteve, na maioria dos casos, relacionada à *K. pneumoniae* (somente em três casos a enzima não foi detectada em isolados resistentes a carbapenêmicos desta espécie), ao passo que a ocorrência de isolados produtores de NDM esteve mais relacionada à espécie *Enterobacter spp.* Esse fato corrobora relatos preocupantes tanto em nível nacional quanto em nível internacional.<sup>11</sup>

A análise univariada indicou diferentes fatores potencialmente associados à colonização por ERC e nos permitiu investigar profundamente a influência de tais fatores. A cirurgia tem sido relatada como fator de risco para colonização por ERC.<sup>12-13</sup>

O tratamento de pacientes de câncer é desafiador devido à exposição a intensivos protocolos de quimioterapia, o uso de anticorpos monoclonais e outros agentes biológicos, o aumento da dos

pacientes e a frequente presença de múltiplas comorbidades.<sup>14</sup> Os pacientes com neoplasias hematológicas e os receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) estão entre os com elevados risco de desenvolver infecções por bactérias entéricas em decorrência da neutropenia induzida por quimioterapia e mucosite gastrointestinal.<sup>1</sup>

Assim, o nosso estudo fortalece esta associação com procedimentos cirúrgicos, e pacientes submetidos a cirurgias geralmente são internados por um longo período, o que pode aumentar o risco de exposição. Na análise multivariada, nós identificamos a duração da estadia hospitalar como um fator associado à colonização por ERC, como descrito em outros estudos.<sup>12-13</sup> Uma vez que nosso hospital é um centro nacional de referência terciária em cuidado oncológico, a maioria dos pacientes em tratamento passa por tratamento médico prolongado e está exposta a múltiplas e duradouras internações e ao uso extensivo de antimicrobianos de amplo espectro.<sup>15</sup> Isso pode explicar a alta prevalência de infecções por ERC entre estes pacientes. A internação em ITU também é tipicamente associada com o desenvolvimento de resistência, o que foi confirmado no nosso estudo.

O uso prévio de antibióticos foi significativamente associado à colonização de ERC; estudos anteriores mostraram que o uso recente de antimicrobianos pode ser um fator de risco para colonização por ERC.<sup>16-19</sup> Os antimicrobianos que se destacaram foram a piperacilina-tazobactam, os carbapenêmicos, a linezolida e os aminoglicosídeos. O tratamento com carbapenêmicos anteriormente à colonização correlaciona-se com relatos prévios.<sup>20</sup> O uso de carbapenêmicos é um fator bem definido associado à infecção por ERC, embora essa associação não tenha ocorrido em alguns estudos.<sup>18,21</sup> Estas discrepâncias entre estudos merece uma análise cuidadosa, mas pode estar relacionada a diferentes definições de exposição microbiana e à possibilidade de fatores de confusão não controlados em estudos

retrospectivos.<sup>22</sup> A piperacilina-tazobactam é amplamente utilizada em nossa instituição, o que representa motivo de preocupação, pois tem sido associada à colonização por ERC. Até onde sabemos, a associação de colonização (ou infecção) por ERC e uso de aminoglicosídeos ou linezolida não foi descrita anteriormente. A linezolida é usada seletivamente em nosso hospital e age como supressor da microbiota gram-positiva, e parece conferir vantagens para a sobrevivência de enterobactérias no ambiente intestinal. Curiosamente, o uso de linezolida como agente seletivo aumenta a detecção *in vitro* de ERC quando aplicado a culturas de vigilância.<sup>23</sup>

As feridas influenciam no resultado do tratamento clínico. Lesões oncológicas merecem uma abordagem específica para cada paciente.<sup>24</sup> Este é o primeiro estudo que identificou as feridas oncológicas como um fator associado à colonização por ERC, dando surgimento a uma discussão específica ainda não explorada em estudos prévios.

As medidas para lidar com a transmissão de paciente para paciente incluem: higiene das mãos, precauções de isolamento de contato, limpeza ambiental, protocolos de descolonização e programas de vigilância para identificar o portador assintomático. Por outro lado, enfrentar o esforço de resistência requer a aplicação de políticas de manejo antimicrobiano para evitar o uso desnecessário de agentes de amplo espectro, especialmente os carbapenêmicos.<sup>25</sup> No Brasil, a ANVISA<sup>4</sup> define uma série de medidas específicas, tais como: a importância da higiene das mãos, o uso de equipamento de proteção individual (EPI), isolamento de pacientes colonizados e infectados, sistema de vigilância epidemiológica, uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar ativa, uso racional de antimicrobianos, dentre outras. Dessa forma, a identificação precoce de portadores assintomáticos através da vigilância ativa de culturas é uma abordagem estratégica ideal para rastrear o transporte dessas bactérias, explicar a transmissão e controlar surtos.<sup>25</sup>

Em nossa instituição, a utilização de vigilância de culturas é uma prática bem estabelecida. Essa abordagem se tornou uma ferramenta essencial em programas de controle de infecção, não somente durante surtos, mas, também, como uma medida rotineira em situações em que as ERC forem endêmicas. A triagem dos pacientes para identificar colonizações assintomáticas e a instituição de medidas de isolamento como a triagem de paciente para paciente e a pressão de colonização melhoram os resultados do paciente.<sup>25</sup>

Nosso estudo possui limitações porque os dados foram coletados em um único centro e porque foi uma análise retrospectiva, então podemos não ser capazes de controlar todos os possíveis fatores de confusão. Muitos estudos sobre o assunto foram identificados na literatura, mas poucos focaram exclusivamente na colonização de CRE, e não na infecção. A validação externa de pacientes oncológicos internados em grandes hospitais terciários com altos níveis de ERC pode ser útil para

avaliar a reprodutibilidade de nossos resultados. É importante destacar que os microrganismos em alguns dos casos podem ter adquirido o gene responsável pela resistência durante o período de internação. Infelizmente, nosso estudo não analisou a clonalidade dos isolados, o que poderia ter dado condições para a identificação dessa subpopulação.

## CONCLUSÃO

Identificamos fatores associados à transmissão (internação cirúrgica, estadia no hospital, inclusive em UTI, e presença de ferida tumoral). Ressaltamos a associação com uso prévio de antimicrobianos, o que pode servir de base para a adoção de estratégias de melhor uso dos antimicrobianos. Nossos resultados enfatizam a necessidade de um controle rigoroso na unidade de oncologia, a fim de evitar a sobrecarga da colonização por ERC.

## RESUMO

**Introdução:** A colonização e as infecções causadas por Enterobactérias Produtoras de Carbapenemases são um problema global, estando associadas ao aumento do tempo de internação, aos custos para os serviços de saúde, e às taxas de morbimortalidade. Os pacientes oncológicos representam um grupo de especial interesse e há poucos estudos envolvendo a colonização por EPC entre esses pacientes. **Objetivo:** Investigar fatores associados à colonização em pacientes com câncer. **Delineamento:** Estudo caso-controle desenvolvido em um hospital terciário de referência no tratamento oncológico de Porto Alegre, Brasil, no período de janeiro a dezembro de 2017. A população foi composta por pacientes diagnosticados com câncer em internação clínica ou cirúrgica. **Resultados:** A análise univariada mostrou que as variáveis associadas à colonização por EPC foram idade, sexo masculino, tumores do tipo ósseo de internação cirúrgica, número de transferências intra-hospitalares desde a internação, tempo de internação superior a 30 dias, internação em UTI nos últimos 30 dias, tempo de internação em UTI superior a 15 dias, procedimento cirúrgico nos últimos 30 dias, uso de antibióticos nos últimos 30 dias, presença de ferida tumoral, e infecção por KPC. Depois da análise multivariada, o sexo masculino, externo ao hospital como origem, estadia no hospital superior a 30 dias, uso de antibióticos nos últimos 30 dias, e presença de ferida tumoral permaneceram associados à colonização por EPC. **Implicações:** Identificamos variáveis associadas à colonização por EPC em pacientes oncológicos. Nossos resultados podem indicar ações para prevenir a colonização do CPE e consequente desenvolvimento de infecções.

## DESCRITORES

Resistência a Múltiplos Medicamentos; Controle de Infecções; Fatores de Risco; Enterobacteriáceas Resistentes a Carbapenêmicos.

## RESUMEN

**Introducción:** La colonización y las infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas son un problema global, asociado con mayor duración de la estancia hospitalaria, costos de los servicios de salud y tasas de morbilidad y mortalidad. Los pacientes con cáncer representan un grupo de especial interés y existen pocos estudios que involucren la colonización de EPC entre estos pacientes. **Objetivo:** Investigar factores asociados a la colonización en pacientes con cáncer. **Delineación:** Estudio de casos y controles desarrollado en un hospital terciario de referencia en el tratamiento del cáncer en Porto Alegre, Brasil, de enero a diciembre de 2017. La población estuvo constituida por pacientes diagnosticados con cáncer sometidos a hospitalización clínica o quirúrgica. **Resultados:** El análisis univariado mostró que las variables asociadas a la colonización del EPC fueron edad, sexo masculino, tumores de tipo óseo provenientes del ingreso quirúrgico, número de traslados intrahospitalarios desde el ingreso, tiempo de estancia mayor a 30 días, ingreso a UCI en los últimos 30 días, estancia en UCI mayor a 15 días, procedimiento quirúrgico en los últimos 30 días, uso de antibióticos en los últimos 30 días, presencia de



herida tumoral e infecção por KPC. Después del análisis multivariado, el sexo masculino, el origen externo al hospital, la estancia hospitalaria mayor a 30 días, el uso de antibióticos en los últimos 30 días y la presencia de una herida tumoral continuaron asociados con la colonización por EPC. El uso de aminoglucósidos y linezolid se ha asociado con la colonización por EPC. **Implicaciones:** Identificamos variables asociadas con la colonización de EPC en pacientes oncológicos. Nuestros resultados pueden indicar acciones para prevenir la colonización de CPE y el consiguiente desarrollo de infecciones.

#### DESCRIPTORES

Resistencia a Múltiples Medicamentos; Control de Infecciones; Factores de Riesgo; Enterobacteriaceae Resistentes a los Carbapenémicos.

#### REFERÊNCIAS

- Stephanie M, Pouch MJS. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. *Virulence* [Internet]. 2017 Ago [cited 2019 Apr 01]; 8(4):391-402. Available from: <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1213472>
- Batchelder JI, Hare PJ, Mok WWK. Resistance-resistant antibacterial treatment strategies. *Front Antibiot.* [Internet]. 2023 [cited 2019 Apr 01]; 2:1093156. Available from: <https://doi.org/10.3389/frabi.2023.1093156>
- Peres D, et al. Outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* at a Portuguese university hospital: Epidemiological characterization and containment measures. *Porto Biomed J.* [Internet]. 2022 [cited 2019 Apr 01]; 7(6):86. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pbj.0000000000000186>
- ANVISA. Nota Técnica Nº 01/ 2013. Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes. Brasília:ANVISA; 2013.
- Patrice N, Laurent P, Laurent D. Rapid Detection of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infec Dis J* [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 01]; 18(9):1503. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid1809.120355>
- Monteiro J, Widen RH, Pignatari ACC, Kubasek C, Silbert S. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *J Antim Chemotherapy* [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 01]; 67(4):906-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkr563>
- ANVISA. Critérios Diagnósticos de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA; 2017.
- Campos JCM, Antunes LCM, Ferreira RBR. Global priority pathogens: virulence, antimicrobial resistance and prospective treatment options. *Future Microbiology* [Internet]. 2020 [cited 2019 Apr 01]; 15: 649-677. Available from: <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0333>
- Marimuthu K, Ng OT, Cherng BPZ, Fong RKC, Pada SK, De PP, et al. Antecedent Carbapenem Exposure as a Risk Factor for Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 01]; 63(10):845-19. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.00845-19>
- Wilson H, Török ME. Extended- spectrum  $\beta$ - lactamase- producing and carbapenemase- producing Enterobacteriaceae. *Microbial Genomics* [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 01]; 4(7):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000197>
- Zhang R, Liu L, Zhou H, Chan EW, Li J, Fang Y, et al. Nationwide Surveillance of Clinical Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Strains in China. *EBioMedicine* [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 01]; 19:98-106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.04.032>
- Silva KE, Maciel WG, Sacchi FP, Carvalhaes CG, Rodrigues Costa F, da Silva AC, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: watch out for surgery. *J Med Microbiol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 01]; 65(6):547-53. Available from: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000254>
- Kofiteridis DP , Valachis A, Dimoupoulou D, Maraki S, Mantadakis E, Mantadakis E, Samonis G. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization: A case-case-control study . *J Infect Chemother* [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 01]; 20:293- 297. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2013.11.007>
- Madney Y, Aboubakr S, Khedr R, Hafez H, Ahmed N, Elsheshtawy K, Elanany M, Salahelden A, Shalaby L, Galal Behairy O. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) among Children with Cancer: Predictors of Mortality and Treatment Outcome.

Antibiotics (Basel) [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 01]; 12(2):405. Available from: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020405>

15. Thomas Howe M, Sean Berger S, Angela G-S, Susan W, Anne-Catrin U. Carbapenem- resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90- day mortality in critically ill patients, an observational study. PLoS ONE [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 01]; 12(10):0186195. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186195>
16. Madueño A, González GJ, Ramos MJ, Pedroso Y, Díaz Z, Oteo J, et al. Risk factors associated with carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae fecal carriage: A case-control study in a Spanish tertiary care hospital. American Journal of Infection Control [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 01]; 45(1):77-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.06.024>
17. Ting S-W, Lee C-H, Liu J-W. Risk factors and outcomes for the acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacillus bacteremia: A retrospective propensity-matched case control study. J Microb, Immun Infec [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 01]; 51(5):621-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.08.022>
18. Schwartz-Neiderman A, Braun T, Fallach N, Schwartz D, Carmeli Y, Schechner V. Risk Factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) Acquisition Among Contacts of Newly Diagnosed CP-CRE Patients. Infect Cont Hosp Epidem [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 01]; 37(10):1219-25. Available from: <https://doi.org/10.1017/ice.2016.153>
19. McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, Qi C, Bolon M, Scheetz MH. Correlations of Antibiotic Use and Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae. Antim Agents Chemotherapy [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 01]; 57(10):5131. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.00607-13>
20. Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Niembro-Ortega MD, Leal-Vega F, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, et al. Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem- Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital.(Report) [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 01]; 10(10):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139883>
21. Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Martín-Funke C, et al. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: A retrospective study. Enferm Infec Microbiol Clin [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 01]; 35(6):333-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.017>
22. Schechner V, Temkin E, Harbarth S, Carmeli Y, Schwaber MJ. Epidemiological Interpretation of Studies Examining the Effect of Antibiotic Usage on Resistance. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 01]; 26(2):289. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-13>
23. Darling LA, Evans AM, Stellrecht KA, Nattanmai SM, Montero CI. A Triple-Disk Enrichment Method for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Screening. J Clin Microbiol [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 01]; 55(12):3557-3559. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.01185-17>
24. Zhou C, Chen X, Wu L, Qu J. Distribution of drug-resistant bacteria and rational use of clinical antimicrobial agents. Exp Ther Med [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 01]; 11:2229-2232. Available from: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3239>
25. Richter SS, Marchaim D. Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who, When, and How? Virulence [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 01]; 8(4):417-426. Available from: <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1255381>

#### COLABORAÇÕES

MAC, TCTS, CAGD: contribuições substanciais para o desenho do estudo, coleta e análise dos dados, interpretação dos resultados, redação e revisão do manuscrito e para a versão final a ser publicada. Todos os autores concordam e se responsabilizam pelo conteúdo dessa versão do manuscrito a ser publicada.

#### AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

#### DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Todos os dados podem ser encontrados no próprio artigo.

#### FONTE DE FINANCIAMENTO

Financiada pelos próprios autores.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesses a declarar.