

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Avaliação do impacto do rastreio de *Enterobacteriaceae* Resistentes aos Carbapenemes

Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* screening, impact assessment

/ F. Pereira¹ / G. Monteiro² / A. Pereira³
/ F. Salema⁴

¹ Farmacêutica Especialista em Análises Clínicas e Genética Humana, Serviço de Patologia Clínica, UL-PPCIRA, Hospital Cruz Vermelha, Lisboa, Portugal

² Enfermeira Especialista em Enfermagem de Reabilitação, UL-PPCIRA, Unidade Local de Saúde (ULS), Guarda, Portugal

³ Enfermeira Especialista em Enfermagem Médico-Cirúrgica, UL-PPCIRA, Hospital Cruz Vermelha, Lisboa, Portugal

⁴ Enfermeira Especialista em Enfermagem de Saúde Comunitária UL-PPCIRA, Unidade Local de Saúde (ULS), Guarda, Portugal

Correspondência:

Florbela Maria Campos Pereira
Serviço de Patologia Clínica do Hospital Cruz Vermelha, Rua Duarte Galvão, 54, 1500-048 Lisboa
Tel.: 965575919
E-mail: florbelap@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
09/11/2022

Artigo aceite para publicação em
22/03/2023

/ Resumo

Introdução: A implementação de programas de rastreio de *Enterobacteriaceae* Resistentes aos Carbapenemes/*Enterobacteriaceae* Produtoras de Carbapenemases (ERC/EPC) deve ter em conta custos e consequências, para documentar sustentadamente o seu impacto e apoiar os decisores.

Objetivo: Identificar o impacto epidemiológico, clínico e económico dos rastreios, como estratégia de prevenção da transmissão e redução da emergência de ERC/EPC.

Método: Revisão integrativa da literatura.

Resultados: A implementação do rastreio preveniu casos de colonização e diminuiu casos de infeção e morte. Quanto à avaliação do custo-efetividade do rastreio de ERC/EPC, para uma prevalência de colonização de 0,05%, a diferença de efetividade entre rastrear e não rastrear não foi significativa, mas o baixo custo do rastreio tornou-o custo-efetivo. Para uma prevalência superior a 0,3%, o rastreio gera uma poupança de custos em comparação com a ausência de rastreio. No entanto, quando a colonização por EPC apresentou uma prevalência >60%, o rastreio voltou a ter um custo mais elevado do que o não rastreio.

Em termos económicos, no que respeita a infeções evitadas por ano, algumas estratégias que se revelaram mais efetivas foram: algoritmo [cultura + PCR] e implementação de um registo informático de ERC/EPC.

Conclusão: A decisão de rastreio pode ser justificada com base no custo-efetividade do programa, na morbidade e mortalidade considerável das infeções por ERC/EPC e no potencial de uma intervenção planeada precocemente pelos UL-PPCIRA e decisores das organizações de saúde, prevenindo a ocorrência de surtos.

Palavras-chave: *Enterobacteriaceae* Produtoras de Carbapenemases, Rastreio, Custo-efetividade

/ Abstract

Introduction: Screening programs for Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae/ Carbapenemase Producers Enterobacteriaceae (CRE/CPE) must take into account costs and consequences, to document their impact and support decision-makers.

Aim: Identifying the epidemiological, clinical and economic impact of screening as a strategy to prevent transmission and reducing CRE/CPE.

Method: integrative review.

Results: Screening prevented colonization and reduced infections and death.

Regarding the assessment of the cost-effectiveness of CRE/CPE screening, for a colonization prevalence of 0.05%, the difference in effectiveness between screening and non-screening was not significant, but the low cost of screening made it cost-effective. For a prevalence greater than 0.3%, screening generates cost savings compared to no screening, however, when CPE colonization showed a prevalence >60%, screening had higher cost than no screening. Regarding economics and infections avoided per year, some strategies that proved to be effective were:

[culture + PCR] algorithm and the implementation of a CRE/CPE computer record.

Conclusion: Screening decision can be justified based on cost-effectiveness, CRE/CPE infections morbidity and mortality, and early intervention potential by the UL-PPCIRA and Health Organizations decision makers to prevent outbreaks.

Keywords: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, Screening, Cost-Effectiveness Analysis

/ Introdução

Os rastreios microbiológicos ou estudos de colonização consistem na procura proativa de presença de bactérias no corpo humano com vista à identificação de portadores, permitindo, em alguns casos, a implementação de estratégias de rastreio e descolonização.¹

A vigilância epidemiológica é essencial para qualquer programa de controlo de microrganismos multirresistentes, uma vez que permite a monitorização dos casos existentes, a deteção de novos casos e a monitorização da efetividade das intervenções implementadas.²

A implementação do rastreio de *Enterobacteriaceae* Resistentes aos Carbapenemes (ERC, do inglês *Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae*) é uma medida cada vez mais frequentemente incluída nos programas de vigilância epidemiológica.

Um subgrupo das ERC, as *Enterobacteriaceae* Produtoras de Carbapenemases (CPE, do inglês *Carbapenemase Producers Enterobacteriaceae*), são consideradas uma verdadeira ameaça e fonte de preocupação porque os genes que codificam as carbapenemases são altamente transferíveis entre espécies bacterianas, comparadas com outros mecanismos de resistência aos carbapenemes, conferindo altos níveis de resistência aos antimicrobianos. As CPE possuem mecanismos de resistência a uma gama alargada de antimicrobianos e estão associadas a infeções com níveis elevados de mortalidade.^{3,4}

No relatório europeu de resistências aos antimicrobianos de 2016, publicado pelo ECDC (*European Center for Disease Prevention and Control*) em 2017, verificou-se que Portugal estava numa posição alarmante em relação às resistências antimicrobianas. Para além do número crescente de isolamentos de microrganismos resistentes a outras classes de antibióticos, constatou-se um aumento significativo da resistência individual aos carbapenemes e individual e/ou combinada às fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3.ª geração, aminoglicosídeos e carbapenemes.⁵

Em 2020, foi publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e o ECDC o relatório europeu de resistências antimicrobianas relativo a 2019, onde se verificou que, embora a resistência aos carbapenemes tenha permanecido rara para *E. coli*, vários países relataram percentagens de resistência aos carbapenemes acima de 10% para *K. Pneumoniae*.⁶

A colonização intestinal por ERC/EPC tem sido demonstrada em diversos estudos. Os portadores são reservatórios destes microrganismos e podem promover a sua transmissão em ambiente hospitalar ou não hospitalar.^{7,8} A epidemiologia destes microrganismos é preocupante, uma vez que apresenta muitas vezes transmissão regional e inter-regional podendo desencadear quadros endémicos.⁹

As *guidelines* mundiais recomendam o rastreio e programas de controlo de ERC/EPC.¹⁰ Entidades como o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), ECDC, PHE (*Public Health England*) publicaram

orientações que salientem a importância do rastreio do doente para ERC, a fim de identificar os portadores e prevenir a infeção e subsequente transmissão. A Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas (ESCMID) recomenda o rastreio dos doentes durante a admissão em ambientes endémicos e epidémicos, bem como o isolamento preventivo nos ambientes epidémicos.⁴

A implementação de tais programas deve ter em conta custos e consequências (por exemplo resultados clínicos e efetividade) para documentar sustentadamente o impacto da sua implementação e apoiar os decisores. As consequências podem ser expressas em unidades monetárias, o que permite avaliar, por exemplo, se os benefícios de uma dada alternativa, expressos nessa mesma unidade, ultrapassam os seus custos.¹¹ A abordagem mais completa tem em conta o custo-efetividade, no qual as consequências são expressas sob a forma de unidades naturais de efetividade (por exemplo, anos de vida ganhos, redução dos internamentos, etc.), eventualmente ajustadas para a qualidade de vida. Assim, um indicador importante nesta abordagem é o QALY (do inglês *Quality Adjusted Life Year*), que é uma unidade de medida que representa os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida relacionada com a saúde. Os QALY permitem avaliar o efeito dos programas de saúde nas dimensões quantidade e qualidade de vida agregados num só índice.¹²

Uma alternativa, para ser custo-efetiva, pode não significar que tem custos inferiores, mas, sim, que representa ganhos de efetividade a custos pelos quais a sociedade está disposta a pagar.¹³

Os estudos económicos revelam-se de grande utilidade na abordagem deste tema na perspetiva dos custos. Na revisão integrativa efetuada, surgem, como consequências mensuráveis dos rastreios ou da sua ausência, a colonização (basal ou secundária), a infeção e a ocorrência e disseminação de surtos por ERC/EPC, às quais, em alguns casos, é atribuído um custo.

Conhecer o custo-efetividade do rastreio de ERC/CPE à luz da evidência disponível contribui para o objetivo deste trabalho, que é identificar o impacto epidemiológico, clínico e económico dos rastreios, como estratégia de prevenção da transmissão e redução da emergência de ERC

/ Material e métodos

A presente revisão integrativa da literatura tem como objetivo sintetizar o conhecimento atual evidenciado pela literatura científica sobre o impacto da realização do rastreio de ERC, de acordo com o método *Scoping Review* do *Joana Briggs Institute for Evidence Based Practice* de 2021.

Numa fase inicial foi desenvolvido um protocolo de pesquisa, onde foram definidos o tema e objetivo da pesquisa, a pergunta de investigação, os critérios de inclusão e exclusão, os descritores, a pesquisa booleana e a seleção e apresentação dos artigos.

Para a formulação da pergunta de investigação, foi utilizada a mnemónica **PICO** – População [P], Fenómeno de interesse [I] e

Contexto [Co]. Neste estudo, P são os utentes das Unidades Hospitalares, I o custo-efetividade e Co o rastreio de ERC, chegando-se assim à questão de investigação: “Qual o custo-efetividade do rastreio de *Enterobacteriaceae* Resistentes aos Carbapenemes?”

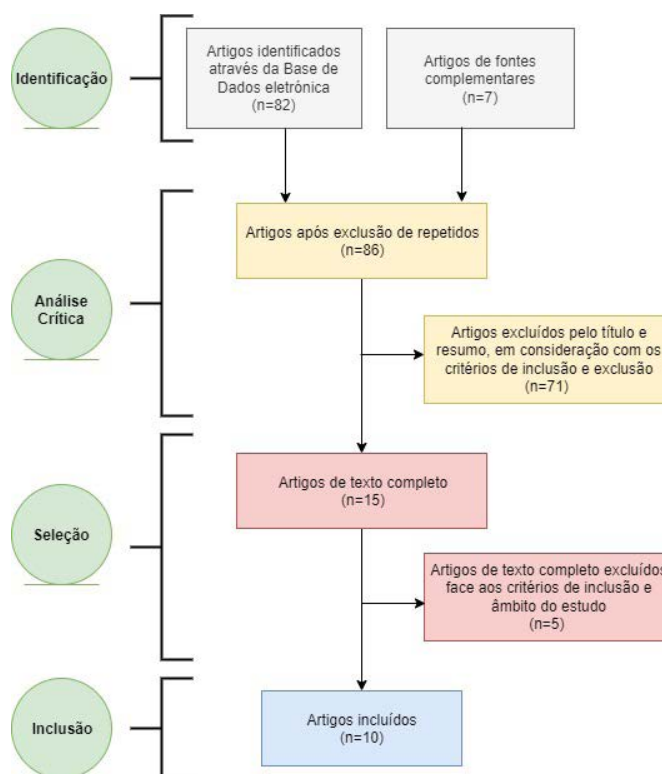
Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão para a seleção dos artigos: estudos em português, inglês e espanhol, com uma janela temporal de 2015 a 2021 e acesso a texto completo.

Excluíram-se estudos de opinião, estudos de caso, estudos em animais, estudos em contexto laboratorial, estudos fora do contexto hospitalar, teses de mestrado e dissertações de doutoramento.

A pesquisa foi efetuada no período compreendido entre setembro e novembro de 2021 através do motor de busca *Elton Bryson Stephens Company* (EBSCO – CINAHL Complete; MEDLINE Complete; Nursing & Allied Collection Comprehensive; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Methodology Register; Library, Information Science & Technology Abstracts; Medlatina). Foram ainda considerados outros estudos provenientes de fontes complementares, com pesquisa na *PubMed*.

Foram utilizados três descritores, validados no *Medical Subject Heading* (MeSH) e no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com o operador booleano AND. A pesquisa foi efetuada com as palavras-chave: Cost-Effectiveness Analysis AND Screening AND Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* no texto completo dos artigos.

No fluxograma apresentado na Figura 1, consta o processo de seleção dos artigos.



/ Resultados

Nesta revisão são apresentados os resultados com maior evidência científica em relação ao impacto da implementação do rastreio de ERC/EPC. Os 10 artigos incluídos foram submetidos a um processo de síntese e análise e encontram-se organizados de acordo com os níveis de valorização metodológica. São apresentados com base

nos itens: identificação do estudo, objetivos, metodologia (tipo de estudo, população/amostra, estratégia metodológica e horizonte temporal) e principais resultados/conclusões.

As características dos estudos incluídos são apresentadas no Quadro I.

QUADRO I – SÍNTESE DA EVIDÊNCIA ENCONTRADA		
Identificação do estudo/País	Objetivo(s)	Metodologia
<p>Artigo 1 Lapoint-Shaw L. <i>et al.</i>¹⁰ (2017). Cost-effectiveness analysis of universal screening for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hospital inpatients. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 36, 1047–1055. DOI 10.1007/s10096-016-2890-7. País: EUA</p>	<p>Avaliação do custo-efetividade do rastreio de CPE, de todos os doentes na admissão ao internamento por comparação com a ausência de rastreio, na perspectiva de um hospital nos Estados Unidos.</p>	<p>Estudo comparativo: análise de Custo-efetividade Desenvolvimento de um modelo de decisão analítico para comparar as estratégias de rastreio ou não rastreio na perspectiva do administrador hospitalar. Desenvolvimento de um modelo de cadeia de transmissão infecciosa/modelo de Markov para fazer o seguimento dos doentes desde a admissão até à alta hospitalar ou morte. Pesquisa/revisão bibliográfica para examinar resultados clínicos, custos e oportunidades relacionadas com CPE.</p>
<p>Artigo 2 Lin G. <i>et al.</i>¹⁴ (2021). Cost-effectiveness of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (ERC) surveillance in Maryland. <i>Infection Control & Hospital Epidemiology</i>, 1–9. doi:10.1017/ice.2021.361. País: EUA</p>	<p>Analisar a eficácia, custo e custo-efetividade de sistemas preditivos de apoio à decisão baseados nas intervenções de vigilância para reduzir a disseminação de ERC.</p>	<p>Estudo comparativo: avaliação económica de custo-efetividade Desenvolvimento de um modelo computacional que inclui a movimentação dos doentes entre hospitais de agudos, unidades de cuidados continuados e a comunidade para simular a transmissão e epidemiologia de ERC. A análise comparativa de custo-efetividade foi desenvolvida em diversas estratégias de vigilância para detetar ERC colonização assintomática, que incluiu rastreio nas UCI de hospitais selecionados ou em todos os hospitais, registo ao nível estadual, ou a combinação do rastreio hospitalar e registo ao nível estadual.</p>
<p>Artigo 3 Knight G. <i>et al.</i>⁴ (2018). Fast and expensive (PCR) or cheap and slow (culture)? A mathematical modelling study to explore screening for carbapenem resistance in UK hospitals. <i>BMC Medicine</i>, 16:141. DOI 10.1186/s12916-018-1117-4. País: Reino Unido</p>	<p>Comparar o impacto e custos de três algoritmos de pesquisa de <i>Enterobacteriaceae</i> Resistentes aos Carbapenemes (ERC) e <i>Enterobacteriaceae</i> Produtoras de Carbapenemases (CPE).</p>	<p>Estudo comparativo: análise de custos Desenvolvimento de um modelo de simulação para comparar os dados de três algoritmos, com o objetivo de conhecer: 1. "dias em risco" (dias em que um doente com ERC/CPE não foi detetado e, portanto, não foi isolado), 2. dias de cama de isolamento, 3. custos totais e 4. custo médio por dia de risco ERC/EPC evitado por ano. Horizonte temporal: de junho 2015 a março 2016 (9 meses)</p>
<p>Artigo 4 Otter JA. <i>et al.</i>¹⁵ (2016) Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. / <i>Clinical Microbiology and Infection</i>, 23, 188–196. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.10.005 País: Inglaterra</p>	<p>Efetuar uma avaliação económica do custo associado a um surto de CPE.</p>	<p>Estudo observacional de avaliação económica Avaliação económica observacional de um surto de CPE (<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de NDM) que afetou 40 doentes num conjunto de cinco hospitais em três localizações da West London. Os custos foram divididos em despesas reais e "custo de oportunidade". Os custos são estimados na perspectiva do hospital ao longo dos 10 meses de duração do surto.</p>
<p>Artigo 5 Ong KM. <i>et al.</i>¹⁶ (2020) A mathematical model and inference method for bacterial colonization in hospital units applied to active surveillance data for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. <i>PLOS ONE</i>, 15(11), e0231754. doi.org/10.1371/journal.pone.0231754. País: EUA</p>	<p>Calcular a probabilidade exata de transmissão de ERC pelas três possíveis vias de colonização, a partir de dados de vigilância ativa.</p>	<p>Estudo: caso controlo retrospectivo Foi usado um modelo matemático e método de inferência para a colonização bacteriana hospitalar e transmissão de ERC, adaptado para análise de dados de vigilância ativa com observações incompletas. O modelo matemático examina três mecanismos de colonização bacteriana: transmissão doente-doente, transmissão prévia ao doente, colonização pré-existente. O método de inferência para o cálculo exato da probabilidade foi testado por simulação de computador e aplicado a dados de vigilância ativa a partir de uma unidade de reabilitação de 13 camas.</p>

Identificação do estudo/País	Objetivo(s)	Metodologia
<p>Artigo 6 Fournier S. <i>et al.</i>¹⁷ (2018) Outbreaks Control Group. Efficiency of different control measures for preventing carbapenemase-producing enterobacteria and glycopeptide-resistant <i>Enterococcus faecium</i> outbreaks: a 6-year prospective study in a French multihospital institution, January 2010 to December 2015. <i>Euro Surveill.</i> 2018;23(8): pii=17-00078. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.8.17-00078 País: França</p>	<p>Avaliar os fatores associados à ocorrência de surtos de <i>Enterobacteriaceae</i> Produtoras de Carbapenemases (CPE) e Glycopeptide-resistant <i>Enterococcus faecium</i> (GRE⁵), classificadas como "bactérias emergentes extensivamente resistentes aos medicamentos" (eXDR⁶).</p>	<p>Estudo retrospectivo de natureza quantitativa Foi implementado um programa de controlo de infeção para monitorizar a propagação de CPE e GRE emergentes, em 38 instituições de saúde pública, 22 cuidados de agudos e 16 unidades de longa duração e reabilitação (21 000 camas). O programa consiste na implementação de PBCI, PBVT, coorte de doentes e profissionais, uniformização de procedimentos, campanhas para diminuir consumo de antibióticos e implementação de uma política de gestão sustentável. Foram avaliados os fatores associados à ocorrência de surtos (n = 103), que se seguiram a 901 introduções de eXDR. Horizonte temporal: de janeiro 2010 a dezembro 2015 (6 anos).</p>
<p>Artigo 7 Pereira M. <i>et al.</i>¹⁸ (2015). Risk Factors and Outcomes of Carbapenem-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Infections in Liver Transplant Recipients. <i>Liver transplantation</i>, Vol. 21, No. 12. DOI 10.1002/lt.24207. País: EUA</p>	<p>Definir a incidência e os fatores de risco de infeção por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente aos Carbapenemes (CRKP⁷) pós-transplante de fígado. Avaliar o impacto da infeção por CRKP na mortalidade pós-transplante, numa área endémica de CRKP.</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo A amostra foi constituída por doentes adultos (idade ≥ 18 anos), submetidos a transplante de fígado. Foram estudados 304 recetores de fígado. Nocaso de doentes que foram submetidos a mais do que um transplante de fígado, foi incluído o transplante mais recente, uma vez que foi formulada a hipótese de o retransplante ser um fator de risco importante para infeção por CRKP. Os candidatos a transplante de fígado não eram rotineiramente rastreados para colonização de CRKP neste período. No entanto todas as culturas antes do transplante e até um ano após o transplante foram avaliadas. Horizonte temporal: de janeiro 2010 a janeiro 2013 (3 anos).</p>
<p>Artigo 8 Korula A. <i>et al.</i>¹⁹ (2020). Drug-resistant organisms are common in fecal surveillance cultures, predict bacteremia and correlate with poorer outcomes in patients undergoing allogeneic stem cell transplants. <i>Transpl Infect Dis</i>, 22: e13273, 1 – 9. DOI 10.1111/tid.13273. País: Índia</p>	<p>Estudar a prevalência e padrão de <i>E coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp, e <i>Enterococcus</i> spp., que são as bactérias geralmente isoladas resistentes aos antibióticos em culturas de vigilância fecal antes do caule alogénico transplante de células, e o seu efeito nas infeções pós-transplante e resultados.</p>	<p>Estudo retrospectivo Análise retrospectiva de todos os doentes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoéticas anérgicas na Christian Medical College, Vellore, Índia, com vigilância fecal pré-transplante disponível e relatórios culturais durante um período de 2 anos (janeiro 2014-dezembro 2015). Amostra: Num total de 313 transplantes alogénicos de células estaminais, participaram no estudo 299 doentes, dos quais dados sobre culturas de vigilância fecal pré-transplante estavam disponíveis em 232 transplantes, incluindo 100 transplantes pediátricos (≤18 anos de idade). Horizonte temporal: de janeiro 2014 a dezembro 2015.</p>
<p>Artigo 9 Solgi H. <i>et al.</i>⁸ (2017). Molecular characterization of intestinal carriage of carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> among inpatients at two Iranian university hospitals: first report of co-production of blaNDM-7 and blaOXA-48. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i>, 36, 2127–2135. DOI 10.1007/s10096-017-3035-3. País: Irão</p>	<p>Investigar os portadores intestinais de ERC (carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>) e comparar os fatores de risco entre os portadores e os não portadores de ERC em dois hospitais universitários no Irão.</p>	<p>Estudo transversal Estudo transversal conduzido de julho a novembro em dois hospitais universitários no Irão. Foram colhidas zaragatoas retais a 95 doentes para rastreio ERC. A deteção dos genes codificadores das carbapenemases foi efetuada por PCR. Para investigar a correlação clonal, foi utilizada a eletroforese em campo pulsante. Horizonte temporal: de julho a novembro de 2015.</p>

Identificação do estudo/País	Objetivo(s)	Metodologia
<p>Artigo 10 Tfifhaa M. <i>et al.</i>²⁰ (2018). Carriage of multidrug-resistant bacteria among pediatric patients before and during their hospitalization in a tertiary pediatric unit in Tunisia. <i>Libyan journal of medicine</i>, VOL. 13, 1419047. DOI.10.1080/19932820.2017.1419047. País: Tunísia</p>	<p>Avaliar a taxa de transporte rectal e nasal de MDR <i>Enterobacteriaceae</i> produtora de B lactamase de espectro alargado (ESBL), <i>enterococos</i> resistentes à vancomicina (VRE) e <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilicina (MRSA) em crianças recém-admitidas no serviço de pediatria e determinar a taxa de aquisição.</p>	<p>Estudo transversal Foram realizadas amostras de cultura (um esfregaço nasal e dois esfregaços rectais) a todas as crianças internadas no hospital, obtidas na admissão, no final da hospitalização (definida como alta hospitalar ou morte), de três em três, sétimo, décimo quarto dia, dependendo da duração da estadia no hospital. Para cada criança inscrita no estudo, pretendia-se recolher dados demográficos, clínicos e laboratoriais para determinar os fatores de risco para a aquisição de MDR. Qualquer doente com infeções anteriormente documentadas com MRSA, VRE, <i>Enterobacteriaceae</i> produtora de B lactamase de espectro alargado (ESBL) foi excluído do estudo. Horizonte temporal: de 1 de setembro a 30 de outubro de 2016.</p>

UCI – Unidades de Cuidados Intensivos

PCR – Proteína C-reativa (do inglês Polymerase Chain Reaction)

GRE – Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*

eXDR – Bactérias emergentes extensivamente resistentes aos medicamentos

CRKP – *Klebsiella pneumoniae* resistente aos Carbapenemes (do inglês –Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*)

ESBL – B lactamase de espectro alargado (do inglês Extended-spectrum B lactamases)

VRE – Vancomycin-resistant *Enterococcus*

NDM – Nova Deli Metallo-beta lactamase

OXA-48 – Oxacilinase tipo 48

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (do inglês Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

MDR – Multidrug-resistant

/ Discussão

Da análise dos artigos da revisão bibliográfica efetuada, iniciamos a discussão pela evidência da prevalência de colonização, infeção e surtos e suas consequências, o que nos conduz, de forma sustentada, ao impacto do rastreio de ERC/EPC. A avaliação do impacto do rastreio compreende o impacto clínico/epidemiológico e económico (custos, custo-efetividade).

/ Prevalência de colonização, infeção e surtos por ERC/EPC

Na pesquisa efetuada, são vários os estudos que evidenciam a elevada prevalência da colonização por ERC/EPC.

Solgi H. *et al.*⁸ mostram, no seu estudo, uma elevada prevalência de portadores de ERC, mais especificamente produtoras das carbapenemases NDM e OXA-48.⁸ Os dados apontam para uma elevada taxa de colonização intestinal por ERC entre os doentes hospitalizados (37,9%), dos quais 54 portadores de ERC, e destes 47 isolados eram produtores de carbapenemases (87%). Foram apontados como principais fatores de risco associados: a hospitalização em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), a exposição a antibióticos e a ventilação mecânica. Estes autores recomendam a implementação urgente de medidas preventivas adequadas, tais como vigilância e *stewardship* de antibióticos.⁸

De acordo com Korula A. *et al.*¹⁹, em doentes submetidos a transplante alogénico de células estaminais, a prevalência de microrganismos resistentes aos antimicrobianos foi de 57,7%. As taxas de colonização fecal foram de 81% de ESBL, 11,5% de ERC e 7,3% de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE, do inglês *Vancomicine Resistant Enterococcus*). Verificou-se uma correlação entre as taxas de colonização fecal e a incidência da positividade da hemocultura com microrganismos resistentes aos antimicrobianos. O microrganismo ERC foi o mais comumente identificado nas culturas de sangue, embora representando apenas 11,5% dos rastreios positivos da vigilância fecal. Os autores colocam a hipótese de, nestes doentes, este facto estar associado ao uso de carbapenemes em antibioterapia empírica. Ainda assim, a deteção de microrganismos resistentes no sangue e no rastreio fecal e a idade são fatores que influenciam a mortalidade destes doentes/100 dias.¹⁹

Um outro estudo concluiu que os doentes de internamentos de longa duração podem contribuir para a existência de surtos, atuando como fonte de múltiplos eventos de transmissão doente-doente. Selecionar doentes com internamentos de longa duração para rastreio adicional e possível isolamento ou descolonização pode ser uma medida de controlo de infeção altamente eficaz, uma vez que os doentes colonizados com internamentos mais curtos têm menos oportunidades de

transmissão. No referido estudo, conduzido por Ong KM. *et al.*¹⁶, através de um método de inferência para o cálculo exato da probabilidade de transmissão de ERC, simulações com um doente com internamento de longa duração colonizado *versus* um doente não colonizado, obtiveram 44% maior prevalência total, sugerindo que o doente com internamento de longa duração pode ter sido um reservatório de transmissão. É referido que intervenções de alta prioridade podem incluir isolamento de doentes colonizados à entrada e rastreio repetido de doentes com internamento de longa duração.¹⁶

Otter JA. *et al.*¹⁵ referem no seu estudo que um surto de ERC é muito dispendioso, tendo concluído que um surto ao longo de 10 meses custou 1,1 milhões de libras [312 000 libras em custos diretos e 822 000 libras em "custos de oportunidade" (tempo do pessoal, encerramento de camas e receitas cirúrgicas eletivas perdidas)].¹⁵

Ainda relativamente à probabilidade de ocorrência de surtos, Fournier S. *et al.*¹⁷ realizaram um estudo com o objetivo de avaliar os fatores associados à ocorrência de surtos de CPE. Concluíram que a implementação de uma estratégia sustentada e coordenada de forma eficiente tem impacto sobre a ocorrência de surtos de CPE. Desta estratégia fazem parte o rastreio dos contactos através de zaragatoa rectal e a prossecução do rastreio semanal, ou rastreio combinado com precauções de contacto e/ou coorte de profissionais de enfermagem nos 2 primeiros dias de internamento.¹⁷

/ Impacto da implementação do rastreio

O CDC recomenda a vigilância ativa de doentes de alto risco. Vigilância ativa ou rastreio sem suspeita de infeção podem identificar portadores assintomáticos, para posterior intervenção com medidas de controlo de infeção, tais como: precauções de contacto, coorte de doentes, descolonização e minimização da utilização de dispositivos invasivos. Estas medidas podem diminuir as taxas de transmissão de Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde, bem como reduzir a morbilidade, a mortalidade e os custos de hospitalização.¹⁶

Desta revisão integrativa vários estudos permitem documentar a evidência da avaliação do impacto da implementação do rastreio de ERC/EPC.

Impacto clínico/epidemiológico

O estudo de Lapoint-Shaw L. *et al.*¹¹ concluiu que estratégias de rastreio com zaragatoa rectal única e método laboratorial cultural, numa comunidade com prevalência de colonização de 0,05%, preveniu 6 casos de colonização/1000 doentes, 3 caso de infeção/10 000 doentes e 7 mortes/100 000 doentes.

Tfifhaa M. *et al.*²⁰ indicaram o rastreio como uma ferramenta

integrante de uma estratégia para evitar a propagação de microrganismos multirresistentes (MDR, do inglês *Multidrug resistant*), de acordo com a epidemiologia local, o que requer diferentes estratégias em função de circunstâncias endémicas esporádicas. O rastreio dos microrganismos MDR deve centrar-se em unidades de alto risco, tais como UCI, em associação com precauções de contacto.²⁰

Pereira M. *et al.*¹⁸ desenvolveram um estudo em doentes submetidos a transplante de fígado, tendo concluído que o tempo de internamento para transplante e o tempo de permanência na UCI pós-cirúrgicos foram significativamente mais longos nos doentes que desenvolveram infeção por CRKP, em comparação com aqueles sem CRKP. Para além disso, a sobrevida estimada dos doentes num ano foi de 55%, 72% e 93%, respetivamente para doentes com CRKP, *Klebsiella pneumoniae* sensível aos carbapenemes (CSKP) e doentes sem infeção por *Klebsiella pneumoniae*. Ainda, no ano seguinte ao transplante, 36 doentes morreram (12%). Os dados do estudo confirmam o impacto já comprovado da infeção por CRKP na mortalidade pós-transplante de fígado, com um aumento da mortalidade de quase 7 vezes. Em suma, em casos muito específicos como o transplante em áreas endémicas, a infeção por CRKP pós-transplante de fígado é comum, ocorrendo em 6,6% dos recetores, e está fortemente associada à mortalidade pós-transplante. As dificuldades no sucesso do tratamento da infeção por CRKP e as suas consequências levaram a considerar a implementação urgente do rastreio de colonização por CRKP nos candidatos a transplante e a aplicação de estratégias preventivas, pelo menos num cenário de surto.¹⁸

Korula A. *et al.*¹⁹, num estudo em doentes submetidos a transplante alogénico de células estaminais, concluíram que a incidência da mortalidade em doentes com culturas de vigilância fecal positivas para microrganismos resistentes aos antimicrobianos foi também significativamente mais elevado do que em doentes que não tinham microrganismos resistentes na vigilância fecal.¹⁹

Impacto económico (custo e custo-efetividade)

No estudo de Lapoint-Shaw L. *et al.*¹¹, através do desenvolvimento de um modelo de decisão analítico e de um modelo de cadeia de transmissão infecciosa/modelo de Markov, avaliou-se o custo-efetividade do rastreio de CPE de todos os doentes na admissão ao internamento por comparação com a ausência de rastreio. Para uma prevalência de colonização de 0,05%, a diferença de efetividade entre rastrear e não rastrear foi pequena (0,0009 QALY adicionais), mas o baixo custo do rastreio tornou-o custo-efetivo (\$26,283 por QALY ganho). Isto pode ser explicado pela baixa probabilidade de desenvolver uma infeção relacionada com CPE, tendo em conta que o custo da infeção por CPE é mais elevado do que o custo da realização do rastreio. Estes resultados foram ainda

sensíveis à variação da prevalência e ao número de colonizações secundárias por doente colonizado (taxa de transmissão). Como tal, para uma taxa de transmissão inferior a 0,9 (correspondendo a 0,9 novos doentes colonizados por semana), o rastreio já não era custo-efetivo. Similarmente, o rastreio não era custo-efetivo para uma prevalência de colonização inferior a 0,015%. Em ambos os casos, a relação incremental custo-efetividade (ICER) para o rastreio aumentou para além dos \$100 000/QALY, ganho comparado com o não rastreio. À medida que aumentou a prevalência, o rastreio foi-se tornando mais vantajoso. Numa base de 0,05% de prevalência, num cenário em que o método laboratorial é a reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *Polymerase chain reaction*) em vez de cultura em placa o rastreio resultou em 0,0012 QALY adicional e custou um adicional de \$79,60, para um custo incremental de \$68,164 por QALY ganho, comparado com não rastreio. Para prevalências superiores a 0,3%, o rastreio gera uma poupança de custos em comparação com a ausência de rastreio. No entanto, quando a colonização por CPE se tornou a norma (prevalência >60%), o rastreio voltou a ter um custo mais elevado do que o não rastreio. O estudo refere ainda que a decisão de rastrear pode ser justificada com base no custo-efetividade do programa, na morbidade e mortalidade consideráveis devido a infeções por CPE e no potencial de intervenção precoce combinada para atrasar o desenvolvimento de surtos. Além disso, como a prevalência de CPE pode mudar muito rapidamente num surto, mesmo pequenas diferenças médias na efetividade podem indicar o potencial do rastreio para evitar um surto.¹¹

Knight G. *et al.*⁴, num estudo efetuado no Reino Unido, onde a prevalência de ERC/EPC ainda é baixa, analisaram a combinação de rastreio universal para as admissões a especialidades de alto risco e o rastreio baseado em fatores de risco para todas as outras admissões, avaliando: "dias em risco" (dias em que um doente com ERC/EPC não foi detetado e, portanto, não isolado), dias de cama de isolamento, custos totais e custo médio por dia de risco ERC/EPC. Concluíram que o algoritmo PCR direto deu o menor número de dias em risco. No entanto, o algoritmo cultura + PCR seria substancialmente mais favorável em termos de custo por dia de risco da transmissão de ERC/EPC evitada. Um outro algoritmo, baseado em três repetições do algoritmo cultura + PCR, tem um desempenho ligeiramente melhor em termos dos dias de risco evitados do que apenas cultura + PCR isolada; no entanto, os custos cumulativos destas repetições resultam num aumento do custo por dia de risco de ERC/EPC evitado. O impacto económico é determinado através de estratégias de rastreio que façam o balanço entre a redução dos "dias de risco" e os custos inaceitavelmente elevados, pelo facto de algumas metodologias laboratoriais de pesquisa de portadores de ERC/EPC resultarem num número elevado de falsos positivos. Concluíram que o algoritmo cultura + PCR é a estratégia mais económica.⁴

Ong KM. *et al.*¹⁶, num estudo que usa um método de inferência para a colonização bacteriana hospitalar e transmissão de ERC,

selecionam doentes de internamento de longa duração para rastreio adicional e isolamento ou descolonização, uma vez que podem ser medidas de controlo de infeção de elevado valor económico (os doentes colonizados com internamentos mais curtos têm menos probabilidade de transmissão). Tendo em conta que os hospitais dos Estados Unidos são penalizados pelo governo por infeções de doentes, distinguir a colonização pré-existente da colonização adquirida no hospital pode revelar-se valioso, especialmente porque não requer recursos técnicos e humanos adicionais para a sequenciação genética, mas pode usar métodos de ensaio implementados.¹⁶

O estudo desenvolvido por Fournier S. *et al.*¹⁷ aponta para uma ocorrência de surtos significativamente menor quando implementadas as precauções de contacto e coorte de profissionais. No entanto, segundo uma perspetiva económica, a limitação do número de elementos nas equipas de enfermagem pode ser um obstáculo para dedicar vários profissionais de saúde a um único caso-índice. Em alternativa, o rastreio regular de doentes de contacto para detetar rapidamente casos secundários é fundamental, bem como implementar medidas reforçadas de controlo do surto. O custo da prevenção de surtos tem de ser comparado com o custo de controlar um surto, particularmente quando o número de casos secundários é elevado.¹⁷

Lin G. *et al.*¹⁴, nas conclusões do seu estudo, referiram que, em média, a implementação de um registo informático de ERC reduziu as infeções por ERC em 6,3%. As políticas de rastreio em todas as UCI ou em UCI selecionadas, sem registo de ERC, não tiveram impacto significativo na incidência das infeções por ERC. Algoritmos preditivos que identificam doentes de alto risco reduziram a incidência de colonização numa média de 1,2% sem registo e 7,0% com registo. Os autores estimaram uma poupança de 572 000 dólares, em infeções evitadas por ano, com a implementação do referido registo.¹⁴

Tal como concluíram Lapoint-Shaw L. *et al.*¹¹, os rastreios podem ser custo-efetivos, dependendo da taxa de prevalência e da taxa de transmissão, mas o estudo de Lin G. *et al.*¹⁴ vem reforçar a importância da implementação de um registo informático abrangente, ao nível das regiões ou do país (aplicando a noção de estado à nossa realidade em Portugal), para que o programa de rastreio seja consideravelmente mais custo-efetivo.

/ Conclusões

Os resultados da revisão integrativa apresentados levam-nos a considerar um elevado número de desafios associados ao rastreio de ERC/EPC.

É consensual que as ERC/EPC são uma ameaça à escala global. O rastreio de colonização destes microrganismos, incluído em programas de vigilância ativa, é uma ferramenta importante para a diminuição desta ameaça.

A avaliação do impacto económico e epidemiológico é essencial para que os decisores das organizações clínicas possam adotar as medidas mais adequadas para minimizar a transmissão de ERC/EPC em contexto hospitalar, fazendo o balanço entre os recursos e o risco para o doente.

Nos países com escassos recursos económicos, torna-se mais desafiante a implementação de programas de rastreio sistemático, uma vez que outras prioridades se podem impor, nomeadamente a melhoria das condições de hospitalização.

O rastreio de doentes internados portadores de ERC/EPC pode ser uma mais-valia na economia de custos, dependendo da prevalência local e da taxa de transmissão. Assim, o conhecimento da prevalência de base da colonização por ERC/EPC e da sua taxa de transmissão é importante para determinar se o rastreio é ou não custo-efetivo.

O custo-efetividade dos rastreios pode ser potenciado pela implementação de um registo informático abrangente.

Uma decisão de rastreio pode ser justificada com base no custo-efetividade do programa, na morbilidade e mortalidade considerável das infeções por ERC/EPC e no potencial de uma intervenção planeada precocemente para atrasar o desenvolvimento de ERC/EPC endémico, prevenindo a ocorrência de surtos. Tendo em conta os custos elevados que um surto pode originar, ao evitar o seu desenvolvimento, estamos a evitar aumento de custos para o hospital.

Objetivamente, os impactos positivos do rastreio identificados na revisão integrativa foram: diminuição da incidência/prevalência de colonização por ERC/EPC, diminuição da incidência/prevalência de surtos por ERC/EPC, diminuição da incidência/prevalência de infeções secundárias (como exemplo, a sépsis), diminuição do tempo de internamento, diminuição do número de dias de internamento em UCI pós-cirurgia, diminuição da taxa de mortalidade (taxa de mortalidade pós-transplante de fígado ou taxa de mortalidade aos 100 dias) e aumento da sobrevivência estimada por ano (ganhos em anos de vida com qualidade).

Os seguintes indicadores económicos sustentaram a avaliação dos impactos acima referidos: custos diretos e indiretos da

implementação de programas de vigilância epidemiológica, custo dos surtos, QALY e ICER.

O rastreio de colonização por ERC/EPC deve implicar a adoção de medidas complementares, tais como: implementar estratégias de prevenção de infeção, controlar possíveis surtos hospitalares, empreender programas de uso criterioso de antibióticos (*stewardship* de antibióticos) e restringir procedimentos invasivos que podem predispor os doentes à infeção.

Todos os programas de vigilância ativa requerem um forte envolvimento sustentado de todas as partes interessadas, particularmente os Grupos Coordenadores do PPCIRA (Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos), equipas médicas e de enfermagem, microbiologistas, farmacêuticos e administradores hospitalares.

Através desta revisão integrativa, percebemos a importância de desenvolver estudos que nos permitam conhecer a prevalência local de colonização e a sua taxa de transmissão, uma vez que o custo-efetividade do rastreio é dependente desses fatores.

Estes programas de intervenção deverão ser prioridade dos UL-PPCIRA e dos decisores das nossas organizações de saúde, os quais, tendo orçamentos fixos, têm de optar pelas estratégias mais eficientes de prevenção e controlo de infeção.

Com esta evidência, poderemos estruturar e defender com mais firmeza a implementação dos projetos, em articulação com todas as partes interessadas das instituições de saúde. Estes projetos poderão estar relacionados com implementação de rastreios, precauções de contacto, coorte de doentes e de profissionais, formação e treino dos profissionais, diminuição dos dispositivos invasivos, higiene das mãos e desinfeção do ambiente, *stewardship* de antibióticos e cumprimento das dotações seguras.

Como sugestão para investigações futuras, pensamos que seria útil focar os diversos impactos individualmente e alargar a investigação à avaliação do impacto dos rastreios nas crianças, uma vez que encontramos apenas um estudo de rastreio nesta população.

/ Bibliografia

1. Direção Geral da Saúde, Ad Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistência aos Antimicrobianos. (2016). Recomendação: Prevenção da transmissão de Enterobacteriaceas Resistentes aos Carbapenemes em hospitais de cuidados de agudos. Available from: <https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/05/Recomendacao-prevencao-da-transmissao-de-enterobacteriaceas-resistentes->

[a](https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/06/Enterobacteriaceas-Produtoras-de-Carbapenemes-em-hospitais-de-cuidados-de-agudos.pdf)os-carbapenemes-em-hospitais-de-cuidados-de-agudos.pdf (2017).

2. Administração Regional de Saúde, Ad Centro Grupo Coordenador Regional do Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistência aos Antimicrobianos. (2016). Enterobacteriaceae Produtoras de Carbapenemes – manual de apoio. [cited 2021 Out 21] Available from <https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/06/Enterobacteriaceae-Produtoras->

[de-Carbapenemes-Manual-de-apoio.pdf](https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/06/Enterobacteriaceae-Produtoras-de-Carbapenemes-Manual-de-apoio.pdf).

3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.org [Internet]. Guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2; [cited 01 Julho 2017]. Available from: http://aurosan.de/images/mediathek/servicematerial/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms.pdf.

4. Knight G, Dyakova E, Mookerjee S, Davies F,

- Eimear TB, Otter J, et al. Fast and expensive (PCR) or cheap and slow (culture)? A mathematical modelling study to explore screening for carbapenem resistance in UK hospitals. *BMC Medicine*. 2018; 16:141. DOI: 10.1186/s12916-018-1117-4.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2017. ISBN 978-92-9498-099-1.
6. Organização Mundial da Saúde/European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020. Copenhagen; 2021. WHO ISBN 978-92-890-5629-8 ECDC ISBN 978-92-9498-556-9.
7. Gijón D, Curiao T, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Fecal carriage of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a hidden reservoir in hospitalized and non-hospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1558-1563. DOI: 10.1128/JCM.00020-12.
8. Solgi H, Badmasti F, Aminzadeh Z, Giske CG, Pourahmad M, Vaziri F, et al. Molecular characterization of intestinal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among inpatients at two Iranian university hospitals: first report of co-production of bla_{NDM-7} and bla_{OXA-48}. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:227-2135. DOI: 10.1007/s10096-017-3035-3.
9. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. The European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2015;20(45):30062. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062
10. Lapoint-Shaw L, Voruganti T, Kohler P, Thein HH, Sander B, McGeer A. Cost-effectiveness analysis of universal screening for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hospital inpatients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1047-1055. DOI: 10.1007/s10096-016-2890-7.
11. Sousa-Pinto B, Azevedo L. Avaliação Crítica de Um Estudo de Avaliação Económica (Parte I): Tipologias de Estudos. *Estudos de Custo-Benefício. Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*. 2019; Vol. 28, N.º 4. DOI:10.25751/rspa.19073.
12. Lourenço O, Silva V. Avaliação Económica de programas de saúde Essencial sobre conceitos, metodologia, dificuldades e oportunidades. *Rev Port Clin Gera*. 2008; 24:729-52. DOI: 10.32385/rpmgf.v24i6.10572.
13. Sousa-Pinto B, Azevedo L. Avaliação Crítica de um Estudo de Avaliação Económica (Parte II): Estudos de Custo-Efectividade e Custo-Utilidade. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*. 2020; Vol. 29, N.º 1. DOI: 10.25751/rspa.
14. Lin G, Tseng KK, Gatalo O, Martinez DA, Hinson JS, Milstone AM, Levin S, Klein E. Cost-effectiveness of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) surveillance in Maryland. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2021; 1-9. DOI:10.1017/ice.2021.361.
15. Otter JA, Burgess P, Davies F, Mookerjee S, Singleton J, Gilchrist M, et al. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;23:188-196. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.10.005.
16. Ong KM, Phillips MS, Peskin CS. A mathematical model and inference method for bacterial colonization in hospital units applied to active surveillance data for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *PLOS ONE*. 2020;15(11),e0231754.doi.org/10.1371/journal.pone.0231754.
17. Fournier S, Desenfant L, Monteil C, Nion-Huang M, Richard C, Jarlier V. The AP-HP Outbreaks Control Group. (2018). Efficiency of different control measures for preventing carbapenemase-producing enterobacteria and glycopeptide-resistant Enterococcus faecium outbreaks: a 6-year prospective study in a French multihospital institution, January 2010 to December 2015. *Euro Surveill*. 2018; 23(8). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.8.17-00078.
18. Pereira M, Scully B, Pouc S, Uhlemann AC, Goudie S, Emond J, Verna E. Risk Factors and Outcomes of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infections in Liver Transplant Recipients. *Liver transplantation*. 2015; Vol. 21, No. 12. DOI: 10.1002/lt.24207.
19. Korula A, Perumalla S, Devasia A, Abubacker F, Lakshmi K, Abraham, Aby, Mathews, Vikram, Srivastava, Alok, Anandan, Shalini, Veeraraghavan, Balaji & George, Bijju. (2020). Drug-resistant organisms are common in fecal surveillance cultures, predict bacteremia and correlate with poorer outcomes in patients undergoing allogeneic stem cell transplants. *Transpl Infect Dis*, 22:e13273, 1-9. DOI: 10.1111/tid.13273.
20. Tfifhaa M, Ferjanib A, Malloulie M, Mlika N, Abrougd S, Oukadida J. Carriage of multidrug-resistant bacteria among pediatric patients before and during their hospitalization in a tertiary pediatric unit in Tunisia. *Libyan journal of medicine*. 2018;13:1419047. DOI:10.1080/19932820.2017.1419047