

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Residência multiprofissional em saúde e em área profissional da
saúde - Microbiologia**

**Caracterização das cepas de *S. marcescens* não
suscetíveis a meropenem no Hospital de Clínicas de Porto
Alegre durante a pandemia de COVID-19.**

Letícia Fernandes da Rocha

Porto Alegre

2023

LETÍCIA FERNANDES DA ROCHA

**Caracterização das cepas de *S. marcescens* não
suscetíveis a meropenem no Hospital de Clínicas de Porto
Alegre durante a pandemia de COVID-19.**

**Trabalho de conclusão de residência
apresentado ao Programa de Residência em
Área Profissional da Saúde do Hospital de
Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial
para a obtenção do título de especialista em
Análises Clínicas.**

Orientadora: Dra. Dariane Castro Pereira

Co-orientadora: Larissa Lutz

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Da Rocha, Leticia Fernandes
Caracterização das cepas de *S. marcescens* não
suscetíveis a meropenem no Hospital de Clínicas de
Porto Alegre durante a pandemia de COVID-19 / Leticia
Fernandes Da Rocha. -- 2023.
35 f.
Orientadora: Dariane Castro Pereira.

Coorientadora: Larissa Lutz.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência em
Área Profissional da Saúde, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. *Serratia marcescens*. 2. resistência. 3.
meropenem. I. Pereira, Dariane Castro, orient. II.
Lutz, Larissa, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Sumário

1. INTRODUÇÃO	4
2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	5
3. REVISÃO DE LITERATURA	6
3.1. SERRATIA MARCESCENS	6
3.2. RESISTÊNCIA MICROBIANA	6
3.3. TESTES DE SUSCETIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS PARA S. MARCESCENS	7
3.4. NOVAS OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA ENTEROBACTERIALES RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS	8
3.5. SURTOS REPORTADOS DE S. MARCESCENS	9
4. OBJETIVOS	11
4.1. OBJETIVO GERAL	11
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	11
5. RESULTADOS	12
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
7. REFERÊNCIAS	30
8. ANEXOS	33
8.1. DECLARAÇÃO DE CONHECIMENTO E CUMPRIMENTO DA LEI GERAL DE PROTEÇÃO DE DADOS	33
8.2. CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA	34

1. Introdução

A resistência bacteriana é uma preocupação mundial que move pesquisas na busca de novos agentes antimicrobianos, já que ela compromete a eficácia do tratamento padrão para o manejo clínico de infecções bacterianas. Nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIS), a prevalência de germes multirresistentes (MDR) tem aumentado rapidamente, o que acarreta aumento da morbimortalidade, do tempo de permanência hospitalar e consequentemente dos custos hospitalares (BRINK; RICHARDS, 2020; DE WAELE; BOELEN; LEROUX-ROELS, 2020).

Dentre os germes emergentes na aquisição de resistência antimicrobiana, os bacilos Gram-negativos configuram como protagonistas nas infecções nosocomiais. A produção de beta-lactamases é um importante mecanismo de resistência em *Enterobacterales* sendo então capazes de hidrolisar antimicrobianos como os carbapenêmicos (CHIBABHAI et al., 2018; RAHMAN, 2018). *Serratia marcescens* é uma bactéria nosocomial pertencente a essa ordem e causa infecções principalmente em pacientes imunodeprimidos. Além dos mecanismos de resistência clássicos às enterobactérias, *S.marcescens* apresenta resistência intrínseca a outros antimicrobianos, estreitando as opções terapêuticas disponíveis (CRISTINA; SARTINI; SPAGNOLO, 2019).

Durante a pandemia da COVID-19, diversos estudos apontaram o aumento da incidência de infecções associadas a cuidados médicos, principalmente infecções sistêmicas (BACCOLINI et al., 2021). Ainda, o aumento de cepas bacterianas resistentes nesse período têm sido motivo de preocupação referente à terapia antimicrobiana e a medidas de prevenção dessas infecções (ASSI et al., 2021; MIRZAEI et al., 2020).

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, o aumento do número de isolados clínicos de *S. marcescens* vem acompanhado de um importante perfil resistente dessa bactéria comparado a um mesmo período anterior à pandemia de COVID-19. Grande parte desses isolados tem se apresentado resistente ao meropenem e também à tigeciclina, restringindo significativamente as opções terapêuticas. Sendo assim, conforme demonstrado na literatura, estudos indicam uma maior incidência de cepas resistentes associadas ao período da pandemia da COVID-19, a análise

das características das cepas de *S. marcescens* resistente a meropenem se faz necessária dentro da presente instituição.

2. Justificativa do estudo

Foi notado um aumento expressivo de isolados clínicos de *S. marcescens* no Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período da pandemia de COVID-19. Uma importante característica desse aumento é o perfil multirresistente dos isolados, diferindo do padrão epidemiológico da instituição relacionado a essa bactéria. Além dos mecanismos de resistência intrínsecos a diversos antimicrobianos, a presença de genes de resistência adquiridos para carbapenemase é um fator crítico, pois estreita as opções terapêuticas frente a infecções causadas por esses isolados e apresenta alto potencial de disseminação, pela capacidade de transferência do material genético dificultando o controle de infecções relacionadas à assistência em saúde.

O relato e análise de surtos são de grande importância para o controle e vigilância epidemiológica de infecções nosocomiais. O perfil endêmico de *S. marcescens* isoladas na nossa instituição difere das características encontradas nas cepas isoladas durante a pandemia de COVID-19. A análise das características, tais como perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, disseminação clonal e características clínicas epidemiológicas dos pacientes infectados são dados relevantes que embasam futuros estudos epidemiológicos analíticos de um cenário onde o perfil dos pacientes e equipe técnica tendem a diferir do usual.

3. Revisão de Literatura

3.1. *Serratia marcescens*

Serratia marcescens é um bacilo Gram-negativo pertencente à ordem *Enterobacterales*. Originalmente considerada um microrganismo não patogênico, *S. marcescens*, atualmente é classificado como um patógeno oportunista principalmente no ambiente hospitalar, causando infecções em pacientes imunodeprimidos, pacientes críticos e que utilizam dispositivos médicos, como cateter venoso central (CRISTINA; SARTINI; SPAGNOLO, 2019; IGUCHI et al., 2014; ŠIŠIRAK, 2013). Os sítios de infecção são diversos, incluindo trato respiratório, sangue e feridas operatórias. No entanto, a fonte de infecção é frequentemente atribuída às mãos da equipe de saúde. (ŠIŠIRAK, 2013)

S. marcescens, além de ser altamente adaptável e sobreviver a diversas condições ambientais, também demonstra capacidade de formação de biofilme, sendo comumente isolada em superfícies de equipamentos, dispositivos médicos e soluções hospitalares (CAGGIANO et al., 2021). *S. marcescens* apresenta resistência intrínseca a diversos antimicrobianos, tais como: ampicilina, amoxicilina-ácido clavulânico, ampicilina-sulbactam, cefoxitina, cefuroxima, doxiciclina, polimixina B e nitrofurantoína. Além disso, pertence à família *Enterobacteriaceae*, que cada vez mais vem apresentando perfil de resistência a carbapenênicos, principalmente em situações de surtos epidemiológicos. (CHIBABHAI et al., 2018; CRISTINA; SARTINI; SPAGNOLO, 2019; MAHLEN, 2011). Além do perfil intrinsecamente resistente a tais antimicrobianos, a produção de fatores de virulência como hemolisinas, proteases e lipopolissacarídeos também contribuem para a invasão e infecção no hospedeiro por essa bactéria. (DIAMANDAS et al., 2021).

3.2. Resistência microbiana

S. marcescens pertence ao grupo SPACE, cuja característica é a presença do gene AmpC induzível de origem cromossômica. Esse gene, quando expresso, confere resistência intrínseca a penicilinas e cefalosporinas de espectro estendido (FRANCÉS-CUESTA et al., 2021). Além das beta-lactamases produzidas pela expressão do gene AmpC, alterações de porinas produção de beta-lactamases

de espectro estendido (ESBL) e carbapenemases contribuem para o perfil multirresistente da *S. marcescens* (KIM et al., 2020).

Além de genes cromossomais, *S. marcescens*, assim como outros membros das *Enterobacterales*, contam com a disseminação de genes de resistência através de elementos móveis como transposons e plasmídeos. Tais genes de resistência, em grande maioria, promovem a hidrólise do anel beta-lactâmico através das beta-lactamases (LYNCH; CLARK; ZHANEL, 2021). Os carbapenêmicos também são beta-lactâmicos, porém mais resistentes à ação das ESBLs. No entanto, *Enterobacterales* produtoras de carbapenemases são capazes de resistir à ação dessa classe de fármacos. Relatos da literatura demonstram que *S. marcescens* têm apresentado resistência aos carbapenêmicos relacionada a genes plasmidiais como bla_{IMP} type, bla_{VIM} type, bla_{NDM-1} , bla_{KPC} type, bla_{GES} type e bla_{OXA-48} (POIREL; PITOUT; NORDMANN, 2007). No Brasil, o gene mais comumente encontrado para essa bactéria é o bla_{KPC} , cuja característica é sua fácil disseminação e produção de carbapenemase de alto poder de hidrólise aos carbapenêmicos além de ser fracamente inibida pelos inibidores de beta-lactamases (REYES et al., 2020).

3.3. Testes de suscetibilidade aos antimicrobianos para *S. marcescens*

S. marcescens é conhecida por seu baixo perfil de suscetibilidade a diversos antimicrobianos, tais como ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, cefalosporinas de espectro estendido, cefuroxima, nitrofurantoína e colistina. No entanto, é normalmente sensível aos carbapenêmicos quando não há surto (MAHLEN, 2011; POIREL; PITOUT; NORDMANN, 2007).

No HCPA, o método para determinação do perfil de sensibilidade dos isolados, de acordo com o BrCAST, é o método de microdiluição em caldo para a determinação da CIM de tigeciclina e o método de disco difusão para os demais antimicrobianos padronizados na instituição.

O método da fita gradiente para a determinação da CIM não é utilizado na rotina da instituição para os isolados de *S. marcescens* e outros bacilos Gram negativos intermediários ou resistentes ao meropenem. Porém, a determinação da CIM fornece informações adicionais para uma otimização do tratamento das infecções por germes multirresistentes, uma vez que possibilita prescrições utilizando abordagem farmacocinética/farmacodinâmica promovendo assim uso

racional dos antimicrobianos. A utilização da fita gradiente possibilita a interpretação do CIM de forma simples, acurada e confiável, tornando-o um método de preferência ao método do disco difusão e microdiluição devido a quantidade de faixas de CIM pré-definidas marcadas na fita comercial (KHAN; SIDDIQUI; PARK, 2019; SHEU et al., 2019).

3.4. **Novas opções de tratamento para *Enterobacterales* resistentes a carbapenêmicos**

Genes móveis de resistência antes comumente encontrados com maior frequência em *Klebsiella pneumoniae*, atualmente se disseminam com facilidade entre outras bactérias da ordem *Enterobacterales*, resultando em maiores índices mundiais de morbidade e mortalidade (HANSEN, 2021). Os carbapenêmicos pertencem ao grupo dos beta-lactâmicos com amplo espectro e são considerados reservados, ou seja, como última linha para o tratamento de infecções causadas principalmente por bactérias Gram-negativas resistentes a beta-lactâmicos de espectro estendido (MANOHAR et al., 2021; TAN et al., 2021). Imipenem e meropenem são os representantes mais utilizados mundialmente, no entanto, o uso excessivo ameaça sua eficácia devido ao aumento de *Enterobacterales* Resistentes a Carbapenêmicos (CRE) (GUDIOL; CUERVO; CARRATALÀ, 2019; POIREL; PITOUT; NORDMANN, 2007).

O surgimento de microrganismos multirresistentes (MDR) limitou o uso de antimicrobianos desenvolvidos para tratar infecções causadas por *Enterobacterales*. Em se tratando de infecções causadas por *S. marcescens*, outras opções terapêuticas frente a isolados resistentes a carbapenêmicos tornam-se escassas. Polimixina B, utilizado em CRE, é ineficaz a essa bactéria devido à resistência intrínseca (DA SILVA et al., 2021). Por outro lado, tigeciclina, uma tetraciclina de amplo espectro, tem sido uma alternativa para o tratamento de infecções causadas por CRE, apesar de recentemente apresentar resultados limitados em monoterapia devido ao baixos níveis séricos desse fármaco, sendo então comumente utilizada em associação com aminoglicosídeos (LYNCH; CLARK; ZHANEL, 2021; TOMPKINS; VAN DUIN, 2021).

Diante das poucas opções remanescentes com eficácia limitada, novas terapias utilizando a associação de betalactâmicos e inibidores de beta-lactamases

foram desenvolvidas especificamente para bactérias produtores de betalactamases e carbapenemases (TOMPKINS; VAN DUIN, 2021). Avibactam é atualmente aprovado para uso em associação com ceftazidima. Essa, quando utilizada em monoterapia, é inativada por ESBL e diversas carbapenemases. No entanto, a terapia combinada ceftazidima-avibactam demonstra eficácia comparada aos carbapenêmicos contra carbapenemases de classe A e C. Apesar de essa combinação ser efetiva para a maioria das CRE, mesmo para isolados produtores de AmpC, isolados produtores de metalobetalactamases são resistentes a essa combinação de betalactâmicos e inibidores de beta-lactamases (MATLOCK et al., 2021; SORIANO et al., 2021). Essa é uma combinação aprovada para o tratamento de infecções do trato urinário, infecções intra-abdominais e pneumonia nosocomial associada à ventilação mecânica (SORIANO et al., 2021). Uma combinação mais recente, meropenem-vaborbactam, aprovada pelo FDA para o tratamento de infecção urinária, têm se mostrado efetiva contra as carbapenemases de classes A e C de Ambler, no entanto ainda se mostram limitadas frente às das classes B e D (OXA-48) (GROFT; CLAEYS; HEIL, 2021; VRANCIANU et al., 2021). Além disso, o vaborbactam não confere proteção contra a hiperprodução de AmpC (BHOWMICK; WEINSTEIN, 2020).

3.5. Surtos reportados de *S. marcescens*

Surtos de *S. marcescens* vêm sendo descritos na literatura há algumas décadas (ŠIŠIRAK, 2013). Por exemplo, em 1950, onze casos de *S. marcescens* isolados do trato urinário foram reportados em um hospital de São Francisco/EUA com descrição de perfil de resistência a antimicrobianos que hoje sabidamente são pouco efetivos contra essa bactéria como Polimixina B, cloranfenicol e penicilina. À medida que mais surtos dessa bactéria foram sendo relatados, sua característica originalmente não patogênica foi sofrendo uma transição para a denominação de patogênica oportunista (CRISTINA; SARTINI; SPAGNOLO, 2019). Além disso, *S. marcescens* resistentes a carbapenêmicos vêm cada vez mais sendo relatados. Sendo assim, a descrição de outras características como sítio e origem de infecção, perfil de sensibilidade e disseminação clonal tornaram-se imprescindíveis para o monitoramento de vigilância epidemiológico para implementação de medidas de controle e contenção de novos surtos (STONE et al.; XU et al., 2020).

Tais relatos e estudos analíticos corroboram e contribuem para o conhecimento de que essa bactéria é encontrada em múltiplas fontes como respiradores mecânicos, soluções desinfetantes, cateteres e, principalmente a mão da equipe de saúde (ŠIŠIRAK, 2013). Por exemplo, KIM et al. relataram um surto de *S. marcescens* com padrões de resistência antimicrobiana semelhantes em sítios neurocirúrgicos que posteriormente foi associado à contaminação de lâminas utilizadas para raspar o couro cabeludo dos pacientes.

A análise do perfil de suscetibilidade e análise clonal de isolados reportados em um surto também são importantes para futuras investigações e estabelecimento de padrões de resistência em instituições, apesar de raramente essas informações serem incluídas. Xu *et al* caracterizaram 36 isolados de *S. marcescens* resistentes a meropenem por sequenciamento genético apontando o gene *bla_{kpc}* como principal gene adquirido por transferência horizontal entre os clones conferindo aos isolados uma distribuição de CIMs (mg/L) de 64-512 para meropenem; 2-38 para amicacina e 0,5-16 para tigeciclina. Pintado *et al* analisaram 54 pacientes apresentando COVID-19 e co-infecções por CRE, e *S. marcescens* representou 11% dos casos apresentando genes de resistência KPC, OXA-48 E VIM e a maioria dos isolados resistentes a piperacilina-tazobactam, cefepime, ceftazidime, ertapenem e imipenem. No entanto, os valores de CIM para esses isolados não foram explorados no estudo.

4. Objetivos

4.1. Objetivo Geral

Relatar as características das cepas de *S. marcescens* resistente a meropenem no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, durante a pandemia de COVID-19.

4.2. Objetivos específicos:

- Reportar as taxas mensais de densidade de incidência de isolados clínicos de *S. marcescens* não suscetíveis a meropenem durante o período de janeiro de 2020 a dezembro de 2021.
- Descrever as características clínicas epidemiológicas dos pacientes que apresentaram isolados de *S. marcescens* não suscetíveis a meropenem.
- Investigar a presença dos genes bla_{IMP} , bla_{VIM} , bla_{NDM-1} , bla_{KPC} , bla_{GES} e bla_{OXA-48} que codificam para as carbapenemases IMP, VIM, NDM-1, KPC, GES e OXA-48, respectivamente, através da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-qPCR).
- Analisar o perfil de sensibilidade dos isolados para os antimicrobianos amicacina, cefepime, ciprofloxacina, norfloxacina, ceftazidima, gentamicina, meropenem, piperaciclina/tazobactam, sulfametoxazol/trimetoprima e tigeciclina dos isolados clínicos de *S. marcescens* não suscetíveis a meropenem, por microdiluição em caldo (tigeciclina) e disco difusão (demais antibióticos).
- Determinar a concentração inibitória mínima para meropenem, meropenem-vaborbactam e ceftazidima/avibactam pela técnica de gradiente de difusão em ágar em isolados clínicos de *S. marcescens* não suscetíveis a meropenem.

5. Resultados

O artigo resultante do presente trabalho de conclusão de residência, intitulado “Meropenem-nonsusceptible *Serratia marcescens* outbreak during the covid-19 pandemic” será submetido à revista *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.

6. Considerações finais

A resistência aos antimicrobianos é um sério problema de saúde pública mundial e tem sido associada a milhares de mortes. Enterobacterales resistentes aos carbapenêmicos representam o maior desafio terapêutico da atualidade, pois usualmente apresentam resistência a várias classes de antibióticos, o que dificulta o tratamento eficaz de infecções por essas bactérias. Durante a pandemia de COVID-19, um aumento geral no CRE foi relatado e investigado por vários estudos. Apesar de *S. marcescens* protagonizar surtos hospitalares, neste trabalho, foi descrita a ocorrência de um surto desse patógeno, que não era, até o momento, considerado endêmico na nossa instituição. Neste trabalho, conseguimos caracterizar o aumento da incidência de infecções causadas por *S. marcescens* não suscetível ao meropenem em unidades de tratamento intensivo em 2021, com pico de incidência em dois momentos (março e novembro). A produção de carbapenemase do tipo KPC, foi a principal causa de resistência aos carbapenêmicos detectada nesses isolados. A resistência antimicrobiana, principalmente em ambientes de UTI, é resultado do manejo clínico dessa doença complexa, como alta exposição a antibióticos de amplo espectro e ventilação mecânica. Diante do cenário da pandemia de COVID-19, em que o aumento de CRE está relacionado, o relato, descrição e análise de surtos são de grande importância para o controle e restabelecimento de medidas preventivas. No presente estudo, além de detectarmos o surto, demonstramos a elevada proporção de pacientes críticos e com COVID-19, que tiveram infecções causadas pela *S. marcescens*. Ademais, demonstramos que a maioria dos isolados de *S. marcescens* foi sensível às novas terapias ceftazidima-avibactam e meropenem-vaborbactam fornecendo dados relevantes para o conhecimento da epidemiologia local sobre novas opções terapêuticas.

7. Referências

ASSI, M. et al. Infection Prevention and Antimicrobial Stewardship Program Collaboration During the COVID-19 Pandemic: a Window of Opportunity. **Current Infectious Disease Reports**, v. 23, n. 10, p. 15, out. 2021.

BACCOLINI, V. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients: a retrospective cohort study. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 10, n. 1, p. 87, dez. 2021.

BHOWMICK, T.; WEINSTEIN, M. P. Microbiology of Meropenem-Vaborbactam: A Novel Carbapenem Beta-Lactamase Inhibitor Combination for Carbapenem-Resistant Enterobacterales Infections. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 9, n. 4, p. 757–767, dez. 2020.

BRINK, A. J.; RICHARDS, G. Best practice: antibiotic decision-making in ICUs. **Current Opinion in Critical Care**, v. 26, n. 5, p. 478–488, out. 2020.

CAGGIANO, G. et al. A Possible Outbreak by *Serratia marcescens*: Genetic Relatedness between Clinical and Environmental Strains. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 18, p. 9814, 17 set. 2021.

CHIBABHAI, V. et al. Were all carbapenemases created equal? Treatment of NDM-producing extensively drug-resistant Enterobacteriaceae: a case report and literature review. **Infection**, v. 46, n. 1, p. 1–13, fev. 2018.

CRISTINA, M.; SARTINI, M.; SPAGNOLO, A. *Serratia marcescens* Infections in Neonatal Intensive Care Units (NICUs). **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 4, p. 610, 20 fev. 2019.

DA SILVA, K. E. et al. Three challenging cases of infections by multidrug-resistant *Serratia marcescens* in patients admitted to intensive care units. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 3, p. 1341–1345, set. 2021.

DE WAELE, J. J.; BOELENS, J.; LEROUX-ROELS, I. Multidrug Resistant bacteria in ICU: Fact or myth. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 33, n. 2, p. 156–161, 2020.

DIAMANDAS, A. et al. The Virulence of *S. marcescens* Strains Isolated From Contaminated Blood Products Is Divergent in the *C. elegans* Infection Model. **Frontiers in Genetics**, v. 12, p. 667062, 10 jun. 2021.

FRANCÉS-CUESTA, C. et al. Is there a widespread clone of *Serratia marcescens* producing outbreaks worldwide? **Journal of Hospital Infection**, v. 108, p. 7–14, fev. 2021.

GROFT, L. M. CLAEYS, K. C.; HEIL, E. L. An evaluation of meropenem/vaborbactam for the treatment of nosocomial pneumonia. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 22, n. 3, p. 265–271, 11 fev. 2021.

GUDIOL, C.; CUERVO, G.; CARRATALÀ, J. Optimizing therapy of bloodstream infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: **Current Opinion in Critical Care**, v. 25, n. 5, p. 438–448, out. 2019.

HANSEN, G. T. Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative Bacteria. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 10, n. 1, p. 75–92, mar. 2021.

IGUCHI, A. et al. Genome Evolution and Plasticity of *Serratia marcescens*, an Important Multidrug-Resistant Nosocomial Pathogen. **Genome Biology and Evolution**, v. 6, n. 8, p. 2096–2110, ago. 2014.

KHAN, Z. A.; SIDDIQUI, M. F.; PARK, S. Current and Emerging Methods of Antibiotic Susceptibility Testing. **Diagnostics**, v. 9, n. 2, p. 49, 3 maio 2019.

KIM, E. J. et al. Outbreak investigation of *Serratia marcescens* neurosurgical site infections associated with a contaminated shaving razors. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 9, n. 1, p. 64, dez. 2020.

LYNCH, J. P.; CLARK, N. M.; ZHANEL, G. G. Escalating antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae: focus on carbapenemases. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 22, n. 11, p. 1455–1474, 24 jul. 2021.

MAHLEN, S. D. *Serratia* Infections: from Military Experiments to Current Practice. **CLIN. MICROBIOL. REV.**, v. 24, p. 37, 2011.

MANOHAR, P. et al. Dissemination of carbapenem resistance and plasmids encoding carbapenemases in Gram-negative bacteria isolated in India. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 3, n. 1, p. dlab015, 18 Jan. 2021.

MATLOCK, A. et al. Advances in novel antibiotics to treat multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. **Internal and Emergency Medicine**, n. 0123456789, 2021.

MIRZAEI, R. et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. **IUBMB Life**, v. 72, n. 10, p. 2097–2111, 2020.

POIREL, L.; PITOUT, J. D.; NORDMANN, P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. **Future Microbiology**, v. 2, n. 5, p. 501–512, out. 2007.

RAHMAN, A. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae : Clinico- Epidemiological Perspective. v. 35, n. 2, p. 300–307, 2018.

REGRAS, E.; VERS, B. Resistência Intrínseca e Fenótipos Raros versão 3 . 2 do EUCAST Fevereiro 2020. p. 1–12, 2021.

REYES, J. A. et al. Mobile genetic elements associated with carbapenemase genes in South American Enterobacterales. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, n. 3, p. 231–238, maio 2020.

SHEU, C.-C. et al. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 80, 30 jan. 2019.

ŠIŠIRAK, M. An outbreak of multidrug-resistant *Serratia marcescens*: the importance of continuous monitoring of nosocomial infections. **Acta Medica Academica**, v. 42, n. 1, p. 25–31, 17 maio 2013.

SORIANO, A. et al. Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: A Systematic Literature Review. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 10, n. 4, p. 1989–2034, dez. 2021.

STONE, S. P. et al. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. p. 7, [s.d.].

TAN, X. et al. Therapeutic Options for Metallo- β -Lactamase- Producing Enterobacterales. p. 125–142, 2021.

TOMPKINS, K.; VAN DUIN, D. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 40, n. 10, p. 2053–2068, 2021.

VRANCIANU, C. O. et al. Present and Future Perspectives on Therapeutic Options for Carbapenemase-Producing Enterobacterales Infections. **Microorganisms**, v. 9, n. 4, p. 730, 31 mar. 2021.

XU, Q. et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Serratia marcescens* clinical isolates in a tertiary hospital in Hangzhou, China. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 999–1008, 2020.

8. Anexos

8.1. Declaração de conhecimento e cumprimento da lei geral de proteção de dados



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DIRETORIA DE PESQUISA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HCPA

DECLARAÇÃO DE CONHECIMENTO E CUMPRIMENTO DA LEI GERAL DE PROTEÇÃO DE DADOS PARA PESQUISAS AVALIADAS PELO CEP HCPA

Título do projeto: Caracterização das cepas de *S. marcescens* resistentes a meropenem no Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante a pandemia de COVID-19

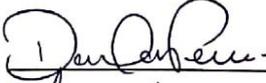
Os pesquisadores declaram conhecer e cumprir os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018) quanto ao tratamento de dados pessoais e dados pessoais sensíveis que serão utilizados para a execução do presente projeto de pesquisa.

Declaram estar cientes que o acesso e o tratamento dos dados deverão ocorrer de acordo com o descrito na versão do projeto aprovada pelo CEP HCPA.

Nome

Darlane Costes Pereira
Letícia Fernandes da Rocha

Assinatura


Letícia F. Rocha

Data 03/02/2022

8.2. Carta de Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Projeto

2021/0596

Pesquisadores:**DARIANE CASTRO PEREIRA**

LETICIA FERNANDES DA ROCHA

Número de Participantes: 50

Título: Caracterização das cepas de *S. marcescens* resistentes a meropenem no Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante a pandemia de COVID-19

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).

14/03/2022

