

# Infeções Por Bactérias Multirresistentes em Idade Pediátrica: Estudo Retrospectivo de Sete Anos de um Hospital de Nível I

## Multidrug-Resistant Bacteria Infections in a Pediatric Population: A Seven Year Experience

Marlene Abreu<sup>1</sup>, Joana Leite<sup>1</sup>, Alexandrina Portela<sup>2</sup>, Valquíria Alves<sup>3</sup>, Rui Almeida<sup>1</sup>

1. Serviço de Pediatria, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Hospital de Pedro Hispano, Senhora da Hora, Portugal

2. Serviço de Neonatologia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Hospital de Pedro Hispano, Senhora da Hora, Portugal

3. Serviço de Patologia Clínica – Microbiologia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Hospital de Pedro Hispano, Senhora da Hora, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:130-8

## Resumo

**Introdução:** As bactérias multirresistentes são responsáveis por uma importante morbimortalidade à escala mundial. Contudo, o seu impacto a nível pediátrico é pouco conhecido. O presente estudo pretendeu caracterizar as infeções por bactérias multirresistentes isoladas em amostras de doentes pediátricos de uma unidade hospitalar de nível I.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo e analítico dos casos de infeções por bactérias multirresistentes ocorridos nos serviços de pediatria e neonatologia, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2013.

**Resultados:** Isolaram-se 42 bactérias multirresistentes, sendo 35 responsáveis por infeções. As bactérias multirresistentes identificadas foram: 30 *Enterobacteriaceae* (11 produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido) e cinco *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina. As infeções ocorreram em 34 doentes, com uma média de idade de 13,4 meses (mínimo 1 dia; máximo 16 anos), sendo 73,5% do sexo masculino. A maioria (70,6%) apresentava fatores de risco para infeção por bactérias multirresistentes (62,5% apresentava mais do que um), salientando-se a antibioterapia há menos de seis meses em 55,9%. O diagnóstico mais frequente foi a infeção do trato urinário ( $n = 19$ ). Metade das bactérias (51,4%) eram resistentes a pelo menos um dos antibióticos iniciados empiricamente. A taxa global de incidência de infeção foi de 0,32 por 100 internamentos (pediatria 0,22; neonatologia 0,89), sem diferenças significativas ao longo dos anos ( $p = 0,423$ ). Cerca de metade dos casos foram infeções associadas aos cuidados de saúde ( $n = 15$ ), com especial incidência na neonatologia ( $n = 13$ ).

**Discussão:** Houve uma preponderância de infeções por *Enterobacteriaceae* produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido, não descrita em outros estudos pediátricos. O elevado consumo prévio de antibióticos como fator de risco para infeções por bactérias multirresistentes deve ser tido em conta para um uso mais criterioso da antibioterapia.

**Palavras-chave:** Beta-Lactamases; Farmacorresistência Bacteriana Múltipla; Infeção Hospitalar; Criança

## Abstract

**Introduction:** Multidrug-resistant bacteria are responsible for important morbi-mortality worldwide. However, few data are available concerning multidrug-resistant bacteria infection in the pediatric population. This study aims to characterize multidrug-resistant bacteria infections in a pediatric population of a level I Portuguese hospital unit.

**Methods:** Retrospective, descriptive study, focusing on multidrug-resistant bacteria infections that occurred in pediatric and neonatal patients, between January 2007 and December 2013.

**Results:** We identified 42 multidrug-resistant bacteria, but only 35 were implicated in clinical infections. The multidrug-resistant bacteria identified were 30 *Enterobacteriaceae* (11 producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases) and five methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 34 patients were affected; the average age was 13.4 months (minimum 1 day; maximum 16 years) and male sex prevailed (73.5%). The majority (70.6%) presented risk factors for multidrug-resistant bacteria infection (62.5% presented

more than one), namely recent antibiotic treatment, prescribed in 55.9% of patients in the previous six months. The most frequent diagnosis was urinary tract infection ( $n = 19$ ). More than half of the bacteria (51.4%) were resistant to at least one of the antibiotic drugs administered empirically. The overall incidence rate of infection was 0.32 per 100 admissions (pediatric unit 0.22; neonatology unit 0.89). We didn't find statistical differences in infection rate over the study period ( $p = 0.423$ ). Approximately, half of the cases were healthcare associated infections ( $n = 15$ ), that occurred predominantly in the neonatology unit ( $n = 13$ ).

**Discussion:** We found preponderance in producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases *Enterobacteriaceae* infections, unlike reported in previous studies. The elevated use of antibiotics as a multidrug-resistant bacteria infection risk factor, should be taken into account for a more rational antibiotic use in the future.

**Keywords:** Beta-Lactamases; Drug Resistance, Multiple, Bacterial; Hospital Infection; Child

## Introdução

A emergência, nas últimas décadas, de bactérias com capacidade para se tornarem resistentes aos agentes antimicrobianos, tem constituído um importante problema de saúde pública a nível mundial, com repercussões significativas quer a nível de morbimortalidade, quer em termos de custos económicos.<sup>1</sup> Contudo, o conceito de bactéria multirresistente (BMR), amplamente usado na terminologia científica, não era até há pouco tempo consensual quanto à sua definição. Assim, um grupo de peritos internacionais composto por elementos do European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) e do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicaram em 2011 uma terminologia estandardizada para classificar as bactérias mais suscetíveis ao desenvolvimento de multirresistências, como o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Enterococcus* spp, *Enterobacteriaceae* (excluindo *Salmonella* e *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.<sup>2</sup>

A incidência de infeções por BMR tem sido muito estudada em adultos, e as taxas de infeção por estes agentes são consideradas importantes indicadores de qualidade dos serviços de saúde. No entanto, poucos estudos têm sido publicados sobre a incidência de infeções por estes agentes em idade pediátrica.<sup>1</sup> Nesta faixa etária, a emergência de agentes resistentes a vários antimicrobianos torna-se ainda mais preocupante, pois se a investigação de novos antimicrobianos é escassa, a sua aprovação em idade pediátrica é sempre mais difícil e demorada.<sup>3</sup> Assim, este trabalho pretende contribuir para o conhecimento da epidemiologia das infeções por BMR na idade pediátrica em Portugal, nomeadamente quanto à determinação da incidência de infeção por BMR e sua evolução ao longo de um período de sete anos em pacientes pediátricos num hospital português de nível I. Os dados obtidos serviram também para correlacionar os agentes encontrados com a clínica, avaliar o seu perfil de resistências aos antimicrobianos e identificar fatores de risco para infeção por BMR na nossa população.

## Métodos

Estudo retrospectivo, descritivo e analítico, dos casos de infeções por BMR identificados numa unidade hospitalar de nível I, referentes a doentes com idade inferior a 18 anos atendidos nos serviços de pediatria e neonatologia, entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2013. Numa primeira fase, através da consulta da base de dados do laboratório de microbiologia foram identificados os isolamentos, em qualquer produto biológico, dos

seguintes agentes: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp, *Enterobacteriaceae* (excluindo a *Salmonella* e *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp, no intervalo de tempo acima referido. Posteriormente, selecionaram-se as BMR pela análise dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA), de acordo com a definição publicada em 2011 pelo ECDC e CDC.<sup>2</sup> Todos os dados foram recolhidos através da consulta dos processos dos doentes e tinham sido registados para finalidades clínicas.

Definiu-se como infeção associada aos cuidados de saúde (IACS) a que não estava presente, nem em período de incubação, no momento da admissão, de acordo com o definido pelo CDC.<sup>4,5</sup> Ainda, de acordo com estas orientações, considerou-se colonização a presença de microorganismos na pele, mucosas, feridas abertas ou secreções, que não causaram sinais ou sintomas clínicos adversos.<sup>5</sup> De acordo com o descrito em estudos prévios, foi pesquisada a presença dos seguintes fatores de risco para infeção por BMR<sup>4-6</sup>:

- Uso de antibióticos nos últimos seis meses;
  - Internamento prévio (últimos três meses);
  - Cirurgia prévia (últimos 12 meses);
  - Presença de doença crónica;
  - Presença de imunossupressão;
  - Uso de dispositivos invasivos (ventilação invasiva, cateteres centrais, alimentação parentérica e sonda vesical).
- Foi usado como indicador de vigilância epidemiológica, a incidência de infeções por BMR por cada 100 internamentos, de acordo com o utilizado em outros estudos, de forma a facilitar a comparação dos resultados.<sup>1,6</sup> As variações das taxas de incidência de infeção ao longo do período de estudo foram também analisadas. A informação sobre o número total de internamentos foi fornecida pelo serviço de planeamento e controlo de gestão do hospital.

Os dados obtidos foram analisados com recurso ao programa informático SPSS® versão 22, tendo sido realizada quer a análise descritiva das variáveis, quer a análise comparativa com recurso ao teste de Kruskal-Wallis para variáveis quantitativas não paramétricas. O nível de significância estatística considerado foi de 0,05.

## Resultados

Durante o período de estudo isolaram-se 42 BMR, das quais 35 (83,3%) foram responsáveis por infeções; as restantes seis não foram agentes causadores de doença, tratando-se de contaminações ou colonizações, pelo que não foram tratadas. Um dos doentes foi excluído por informação insuficiente. Assim, a análise subsequente incidiu

apenas sobre as BMR causadoras de infeção, que corresponderam a 34 doentes afetados (um doente apresentava uma coinfeção por dois agentes). Os agentes microbiológicos identificados foram 30 *Enterobacteriaceae*, 11 das quais produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido (ESBL) e cinco *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (SAMR). A sua distribuição por serviço pode ser observada na Tabela 1.

A média da idade foi de 13,4 meses (desvio padrão 34,97 meses) e a mediana de 1,87 meses (mínimo 1 dia; máximo 16 anos). Houve um predomínio do género masculino (n = 25; 73,5%). Quanto aos antecedentes mais relevantes, a prematuridade (n = 14) e as malformações nefro-urológicas / antecedentes de infeção do trato urinário (ITU) (n = 8) foram as situações mais frequentes.

Tabela 1. Caracterização da amostra em função do serviço

	PEDIATRIA	NEONATOLOGIA	TOTAL
<b>Agente microbiano</b>	n (%)	n (%)	n (%)
Enterobacteriaceae ESBL-	14 (70,0%)	5 (30,3%)	19 (54,3%) *
Enterobacteriaceae ESBL+	5 (25,0%)	6 (40,0%)	11 (31,4%) †
SAMR	1 (5,0%)	4 (26,7%)	5 (14,3%)
<b>Fatores de risco</b>	n (%)	n (%)	n (%)
Antibioterapia < seis meses	10 (52,6%)	9 (60%)	19 (55,9%)
Internamento < três meses	5 (26,4%)	4 (26,7%)	9 (26,5%)
Cateter central	0 (0%)	8 (53,3%)	8 (23,5%)
Ventilação invasiva	0 (0%)	7 (46,7%)	7 (20,6%)
Alimentação parentérica	0 (0%)	10 (66,7%)	10 (29,4%)
Sonda vesical	0 (0%)	1 (6,67%)	1 (3%)
Nenhum	9 (47,4%)	1 (6,67%)	10 (29,4%)
<b>Diagnóstico clínico</b>	n (%)	n (%)	n (%)
Infeção do trato urinário	18 (94,7%)	1 (6,7%)	19 (55,9%)
Conjuntivite aguda neonatal	0 (0%)	5 (33,3%)	5 (14,7%)
Sépsis neonatal	0 (0%)	6 (40,0%)	6 (17,6%)
Pneumonia	0 (0%)	1 (6,7%)	1 (2,9%)
Mastite neonatal infecciosa	0 (0%)	1 (6,7%)	1 (2,9%)
Infeção estafilocócica da pele	0 (0%)	1 (6,7%)	1 (2,9%)
Osteomielite da mandíbula	1 (5,3%)	0 (0%)	1 (2,9%)
<b>Tipo de produto analisado</b>	n (%)	n (%)	n (%)
Urina ‡	18 (94,7%)	1 (6,7%)	19 (55,9%)
Sangue §	0 (0%)	5 (33,3%)	5 (14,7%)
Exsudado ocular	0 (0%)	5 (33,3%)	5 (14,7%)
Pus / exsudados cutâneos ou tecidos moles	1 (5,3%)	2 (13,3%)	3 (8,8%)
Secreções respiratórias	0 (0%)	2 (13,3%)	2 (5,9%)

*Enterobacteriaceae* ESBL- : *Enterobacteriaceae* não produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido; *Enterobacteriaceae* ESBL+ : *Enterobacteriaceae* produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido; SAMR - *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina.

\* *Enterobacteriaceae* ESBL- (estirpes não produtoras de ESBL) inclui *Escherichia coli* (n = 15), *Klebsiella pneumoniae* (n = 1), *Proteus mirabilis* (n = 1), *Enterobacter aerogenes* (n = 1) e *Enterobacter cloacae* (n = 1).

† *Enterobacteriaceae* ESBL+ (estirpes produtoras de ESBL) inclui *Klebsiella pneumoniae* (n = 7) e *Escherichia coli* (n = 4).

‡ Inclui 10 amostras por algaliação.

§ Inclui quatro hemoculturas e uma ponta de cateter arterial.

Relativamente aos fatores de risco para infeção por BMR, a maioria dos doentes (n = 24; 70,5%) apresentava pelo menos um fator de risco, e mais de metade (n = 15; 62,5%) apresentava mais do que um. Dos fatores de risco considerados, destacava-se o elevado consumo prévio de antibióticos, presente em 55,9% dos doentes, na sua maioria motivado por outras patologias (apenas cinco doentes estavam sob profilaxia de ITU). Nenhum doente apresentava doença crónica, cirurgia prévia ou imunossupressão que aumentasse o risco de infeção por BMR. Todos os doentes com infeção por BMR estavam internados. A taxa global média de incidência de infeção por BMR foi de 0,32 por 100 internamentos; no serviço de pediatria foi de 0,22 por 100 internamentos e na neonatologia de 0,89 por 100 internamentos (p = 1,00) (Tabela 2). Ao analisar a variação ao longo dos anos,

encontraram-se picos de incidência em 2007 (0,53 por 100 internamentos) e 2009 (0,78 por 100 internamentos), tendo-se mantido constante nos últimos anos (Tabela 3). Contudo, estas diferenças não foram estatisticamente significativas (p = 0,423). No ano de 2007 não parece ter havido uma relação causal temporal entre as infeções por BMR. No entanto, no ano de 2009, na neonatologia foram identificadas em hemoculturas *Klebsiella pneumoniae* com fenótipo ESBL em quatro doentes num período de tempo contíguo (março, maio, junho e setembro), todos com quadro clínico de sépsis neonatal.

A ITU foi a patologia causada por BMR preponderante no serviço de pediatria (n = 18). Na neonatologia, as infeções por BMR mais frequentes foram a sépsis neonatal (n = 6) e a conjuntivite aguda neonatal (n = 5).

Tabela 2. Variação anual das taxas de incidência de infeção por bactérias multirresistentes

Ano	Enterobacteriaceae ESBL-		Enterobacteriaceae ESBL+		SAMR		Total		p *
	n	Incidência / 100 I	n	Incidência / 100 I	n	Incidência / 100 I	n	Incidência / 100 I	
2007	8	0,47	1	0,06	0	-	9	0,53	
2008	2	0,12	0	-	3	0,18	5	0,30	
2009	5	0,30	8	0,48	0	-	13	0,78	
2010	0	-	1	0,07	0	-	1	0,07	
2011	1	0,07	1	0,07	1	0,07	3	0,21	
2012	1	0,08	0	-	1	0,08	2	0,15	
2013	2	0,17	0	-	0	-	2	0,17	
Total	19	0,18	11	0,10	5	0,05	35	0,33	0,423

Enterobacteriaceae ESBL- : Enterobacteriaceae não produtoras de β-lactamases de espectro expandido; Enterobacteriaceae ESBL+ : Enterobacteriaceae produtoras de β-lactamases de espectro expandido; I - internamentos; SAMR - *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina.

\* Valor de p referente à comparação da incidência de infeções entre os vários anos (2007-2013), obtido pelo teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 3. Variação anual das taxas de incidência de infeção por serviço

Ano	Total internamentos	Pediatria		Total internamentos	Neonatologia		p*
		Número de infeções por BMR (n)	Incidência infeção BMR / 100 I		Número de infeções por BMR (n)	Incidência infeção BMR / 100 I	
2007	1444	4	0,27	261	5	1,91	
2008	1423	3	0,21	258	2	0,77	
2009	1425	8	0,56	251	5	1,99	
2010	1282	1	0,07	245	0	0,00	
2011	1193	2	0,16	241	1	0,41	
2012	1097	0	0,00	216	2	0,92	
2013	928	2	0,21	217	0	0,00	
Total	8792	20	0,22	1689	15	0,89	1,00

BMR - Bactérias multirresistentes; I - internamentos.

\* Valor de p referente à comparação da incidência de infeções entre os serviços de pediatria e neonatologia, obtido pelo teste de Kruskal-Wallis.

Cerca de metade dos casos foram IACS (n = 15; 0,14 por 100 internamentos) e ocorreram predominantemente na neonatologia (n = 13; 0,77 por 100 internamentos), maioritariamente em prematuros com internamentos prolongados nessa unidade (apenas um caso ocorreu em recém-nascido de termo com uma malformação nefro-urológica e algaliação prolongada, em que foi diagnosticada uma ITU durante o internamento na unidade de cuidados intensivos neonatais). Os dois casos de IACS que ocorreram no serviço de pediatria diziam respeito a dois pequenos lactentes com o diagnóstico de ITU e em que a urocultura (em urina colhida por algaliação) foi realizada mais de 48 horas após a admissão. Um destes doentes tinha sido previamente submetido a algaliação no serviço de urgência com urocultura inicial negativa e o outro tinha realizado cistouretrografia retrógrada dias antes (com urocultura prévia negativa e tendo efetuado o exame sob profilaxia antibiótica).

Quanto ao produto em que foi isolado o agente infeccioso, a maioria foi em amostras de urina (n = 19), cinco na corrente sanguínea (hemocultura ou cateter central), cinco em exsudado ocular, três na pele / tecidos moles (aspirado de pus ou exsudados cutâneos) e dois nas secreções respiratórias.

Todos os doentes estavam sob antibioterapia empírica no momento do conhecimento do resultado do exame microbiológico. Metade das bactérias (n = 18; 51,4%) eram resistentes a pelo menos um dos agentes antimicrobianos em curso e em cinco casos a sensibilidade era apenas intermédia.

Nos casos em que o agente isolado não era sensível a pelo menos um dos antibióticos em curso, a antibioterapia não foi alterada em sete deles (num dos casos desconhece-se se houve ou não alteração, pois o doente foi transferido para outra unidade hospitalar antes de ser conhecido o resultado do exame microbiológico). Relativamente aos casos em que não houve alteração da terapêutica:

- Três doentes estavam sob antibioterapia múltipla e só havia resistência a um dos antibióticos, pelo que se optou por manter o mesmo tratamento, atendendo à boa evolução clínica;
- Dois doentes estavam sob tratamento com amoxicilina / ácido clavulânico para uma ITU e, apesar de o agente ser resistente num dos casos e ter sensibilidade intermédia no outro, não foi alterada a antibioterapia, pois quando o resultado da urocultura foi conhecido o doente apresentava boa evolução clínica;
- Dois doentes com conjuntivite aguda neonatal apresentavam resposta clínica favorável, apesar de os agentes serem resistentes, tendo sido decidido não alterar a terapêutica tópica iniciada.

É ainda de salientar que nestes casos (exceto nas conjuntivites) efetuaram-se exames microbiológicos de controlo, que foram negativos, e, analisando o seu seguimento posterior, não houve recorrência da infeção pelo mesmo agente.

Na generalidade dos casos a evolução foi favorável (n = 33). Dois doentes foram transferidos para outro hospital (de acordo com a sua área de residência), mas melhorados à data da transferência. Um doente prematuro, com 1 semana de vida, com o diagnóstico de sépsis neonatal / pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL (ESBL+), necessitou de alteração do tratamento sete dias depois por ausência de melhoria clínica e persistência de hemoculturas positivas para o mesmo agente. Após a alteração terapêutica apresentou uma evolução favorável com hemocultura de controlo negativa.

À data de alta, todos os doentes não transferidos foram orientados para seguimento em consulta externa (sem informação disponível quanto aos doentes transferidos para outro hospital).

O perfil de suscetibilidade das BMR isoladas pode ser consultado nas Tabelas 4 a 6.

## Discussão

O aumento de infeções por BMR, sobretudo as que têm origem em agentes da comunidade, constitui motivo de preocupação atual entre a comunidade científica, e a sua incidência pode estar subavaliada pela não existência de uniformização nos estudos realizados até à data em relação aos critérios de definição de multirresistência.

De acordo com a pesquisa bibliográfica efetuada, não existiam até à data de realização deste trabalho, outros estudos realizados em Portugal que incluíssem dados sobre a incidência de infeção por BMR em idade pediátrica, associada aos cuidados de saúde e da comunidade, simultaneamente. Também na literatura internacional não foi possível identificar nenhum estudo que tivesse utilizado a definição de BMR de acordo com as orientações do ECDC e CDC de 2011, pelo que os autores acreditam ser este o primeiro estudo efetuado em idade pediátrica que utilizou esta definição.

A taxa de incidência de infeção por BMR na população estudada está de acordo com o descrito recentemente noutra unidade hospitalar portuguesa (0,274 por 100 internamentos).<sup>6</sup> O facto de ter sido calculada uma taxa de incidência ligeiramente superior (0,32 por 100 internamentos) pode ser explicado por terem sido incluídas, além das IACS, também as infeções da comunidade. Por outro lado, tendo em conta apenas a taxa de incidência

Tabela 4. Perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos das *Enterobacteriaceae* não produtoras de β-lactamases de espectro expandido

<i>Enterobacteriaceae</i> ESBL - (n = 19)					
Categoria antimicrobiana	Antimicrobiano	Sensível	Sensibilidade intermédia	Resistente	Não testado
Penicilinas	Ampicilina	0 (0%)	0 (0%)	19 (100%)	0 (0%)
Penicilinas + inibidores beta lactamases	Amoxicilina + ácido clavulânico	7 (36,8%)	3 (15,8%)	9 (47,4%)	0 (0%)
Penicilinas anti-pseudomonas + inibidores beta lactamases	Piperacilina + tazobactam	16 (84,2%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)
Cefalosporina primeira e segunda geração	Cefalotina	3 (15,8%)	8 (42,1%)	4 (21,1%)	4 (21,1%)
	Cefuroxima	14 (73,7%)	3 (15,8%)	2 (10,5%)	0 (0%)
Cefalosporinas de espectro alargado	Cefotaxima	19 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	10 (52,6%)	0 (0%)	9 (47,4%)	0 (0%)
Aminoglicosídeos	Amicacina	17 (89,5%)	1 (5,3%)	0 (0%)	1 (5,3%)
	Gentamicina	10 (52,6%)	0 (0%)	9 (47,4%)	0 (0%)
Inibidores da via do folato	Cotrimoxazol	5 (26,3%)	0 (0%)	14 (73,7%)	0 (0%)
Tetraciclina	Tetraciclina	1 (5,3%)	0 (0%)	13 (68,4%)	5 (26,3%)
Carbapenemos	Meropenem	19 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	13 (68,4%)	0 (0%)	3 (15,8%)	3 (15,8%)*

*Enterobacteriaceae* ESBL- : *Enterobacteriaceae* não produtoras de β-lactamases de espectro expandido.

\* Apenas testado em amostras de urina.

Tabela 5. Perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos das *Enterobacteriaceae* produtoras de β-lactamases de espectro expandido

<i>Enterobacteriaceae</i> ESBL+ (n = 11)					
Categoria antimicrobiana	Antimicrobiano	Sensível	Sensibilidade intermédia	Resistente	Não testado
Penicilinas	Ampicilina	0 (0%)	0	11 (100%)	0 (0%)
Penicilinas + inibidores beta lactamases	Amoxicilina + ácido clavulânico	2 (18,2%)	1 (9,1%)	7 (63,6%)	1 (9,1%)
Penicilinas anti-pseudomonas + inibidores beta lactamases	Piperacilina + tazobactam	8 (72,7%)	3 (27,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Cefalosporina primeira e segunda geração	Cefalotina	0 (0%)	0 (0%)	11 (100%)	0 (0%)
	Cefuroxima	0 (0%)	0 (0%)	11 (100%)	0 (0%)
Cefalosporinas de espectro alargado	Cefotaxima	0 (0%)	0 (0%)	11 (100%)	0 (0%)
	Ceftazidima	0 (0%)	0 (0%)	11 (100%)	0 (0%)
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	8 (72,7%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)	0 (0%)
Aminoglicosídeos	Amicacina	6 (54,5%)	4 (36,4%)	0 (0%)	1 (9,1%)
	Gentamicina	5 (45,5%)	0 (0%)	6 (54,5%)	0 (0%)
Inibidores da via do folato	Cotrimoxazol	4 (36,4%)	0 (0%)	7 (63,6%)	0 (0%)
Carbapenemos	Meropenem	11 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tetraciclina	Tetraciclina	5 (45,5%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (54,5%)
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	6 (54,5%)	1 (9,1%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)*

*Enterobacteriaceae* ESBL+ : *Enterobacteriaceae* produtoras de β-lactamases de espectro expandido.

\* Apenas testado em amostras de urina.

Tabela 6. Perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos dos *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina

<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (n = 5)					
Categoria antimicrobiana	Antibiótico	Sensível	Sensibilidade intermédia	Resistente	Não testado
Aminoglicosídeos	Gentamicina	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (00%)
Macrólidos	Eritromicina	3 (60%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)
Inibidores da via do folato	Cotrimoxazol	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Glicopeptídeos	Vancomicina	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Oxazolidinonas	Linezolido	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fucidanos	Ácido fusídico	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tetraciclina	Tetraciclina	4 (80%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Lincosamidas	Clindamicina	4 (80%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)

de IACS, verifica-se que na unidade de saúde em que o estudo foi realizado aquela foi menor (0,14 por 100 internamentos), o que provavelmente se deve ao facto de o estudo realizado num hospital pediátrico nível III ter incluído, além da enfermaria de pediatria, as enfermarias cirúrgicas, de oncologia, de cuidados intensivos e de transplante hepático.<sup>6</sup> Comparando estes dados com os disponíveis na literatura internacional, num estudo realizado entre 1999 e 2003 em cinco hospitais da área metropolitana de Paris (França) apresentaram-se dados de incidência de infeção por BMR bastante superiores (1,4 por 100 internamentos).

Houve um claro predomínio de infeções por *Enterobacteriaceae*, com uma proporção importante de estirpes produtoras de ESBL, ao contrário de outros estudos em que as infeções por SAMR foram as predominantes.<sup>1,6</sup> Por outro lado, comparativamente com um estudo americano, a taxa de incidência de infeção por *Enterobacteriaceae* ESBL+ obtida foi superior à segunda metade do período avaliado nesse estudo (0,31 / 10000 = 0,0031 / 100 admissões).<sup>3</sup> Uma possível explicação para estas diferenças poderá estar no facto de a patologia mais frequente ter sido a ITU e as *Enterobacteriaceae* estarem entre os principais agentes etiológicos deste tipo de infeção. Outra explicação possível é a tendência de aumento de infeções por estirpes produtoras de ESBL na população pediátrica, como já tem sido avançado por alguns autores.<sup>3,7-10</sup>

É ainda importante realçar a ausência na instituição em que este estudo foi realizado, nos últimos sete anos e nesta faixa etária, de multirresistência por agentes como *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp, ao contrário do descrito noutro estudo português.<sup>6</sup> No entanto, é importante ter em linha de conta o nível de cuidados prestados por esta instituição, nomeadamente a inexistência de valências

como a unidade de cuidados intensivos pediátricos e especialidades cirúrgicas pediátricas.

O predomínio de infeções por BMR identificado no género masculino, está de acordo com o descrito na literatura.<sup>6,10-11</sup>

Também o predomínio de IACS na neonatologia está de acordo com o esperado, tendo em conta que os agentes multirresistentes são mais frequentes em unidades de cuidados intensivos.

Ao longo dos sete anos de estudo, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na incidência de infeções por BMR. Apesar de em 2009 ter ocorrido um pico de infeções por *K. pneumoniae* ESBL+ na neonatologia, não é possível garantir a existência de uma relação entre os casos, dado que não foi efetuado o estudo molecular dos microrganismos isolados.

A boa evolução clínica nos casos de infeção urinária e ocular em que não foi alterado o tratamento, apesar da resistência *in vitro* para a antibioterapia em curso, pode ser explicada pelo facto de os antibióticos atingirem concentrações mais elevadas na conjuntiva e trato urinário do que a nível sistémico, que é a referência usada para a interpretação dos TSA. Os *breakpoints* definidos pelo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) e Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para a interpretação dos TSA são para tratamento de infeções sistémicas. Só em 2014, o EUCAST introduziu novos *breakpoints* para alguns antimicrobianos a utilizar em infeções urinárias não complicadas.<sup>12</sup>

A existência de fatores de risco para infeção por BMR é conhecida, tendo a maioria dos doentes apresentado pelo menos um (70,6%). O consumo prévio de antibióticos assumiu um peso significativo, presente em mais de metade dos casos, devendo alertar para um uso mais criterioso da antibioterapia. A presença de dispositivos

invasivos, amplamente descrita como associada a infeções por BMR<sup>6,13,14</sup> esteve presente apenas nos doentes internados na neonatologia (mais especificamente na unidade de cuidados intensivos neonatais), como seria expectável.

A taxa de incidência de infeções por BMR em idade pediátrica na instituição onde foi realizado este estudo, tem-se mantido estável nos últimos anos, sem aparente tendência de aumento. O predomínio de infeções por *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL verificado constitui um dado a monitorizar no futuro. O elevado consumo prévio de antibióticos como fator de risco para infeções por BMR deve ser tido em conta para um uso mais criterioso da antibioterapia.

Este estudo resume a epidemiologia de infeções por BMR em idade pediátrica nos últimos sete anos num hospital de nível I. Trata-se de um estudo unicêntrico e retrospectivo, pelo que os resultados apresentados não podem ser generalizados. Será assim de grande interesse, a realização de outros estudos prospetivos e multicêntricos, de preferência a nível nacional, que permitam conhecer a realidade das infeções por BMR em idade pediátrica.

#### O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- No nosso estudo a taxa de infeção por bactérias multirresistentes foi de 0,32 por 100 internamentos.
- As infeções por *Enterobacteriaceae* produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido foram as mais frequentes.
- O elevado consumo prévio de antibióticos foi o principal fator de risco nestes doentes.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Correspondência

Marlene Abreu  
marleneabreu@hotmail.com

**Recebido:** 24/08/2015

**Aceite:** 08/02/2016

#### Referências

1. Raymond J, Nordmann P, Doit C, Vu Thien H, Guibert M, Ferroni A, et al. Multidrug-resistant bacteria in hospitalized children: A 5 year multicenter study. *Pediatrics* 2007;119:789-803.
2. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrugresistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.
3. Blaschke AJ, Korgenski EK, Daly JA, LaFleur B, Pavia AT, Byington CL. Extended-spectrum beta-lactamase-producing pathogens in a children's hospital: A 5-year experience. *Am J Infect Control* 2009;37:435-41.
4. McKibben L, Horan T, Tokars JI, Fowler G, Cardo DM, Pearson ML, et al. Guidance on public reporting of healthcare-associated infections: Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee. *Am J Infect Control* 2005;33:217-26.
5. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance

definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-22.

6. Mação P, Lopes, JC, Oliveira H, Oliveira G, Rodrigues F. Bactérias multirresistentes associadas aos cuidados de saúde num hospital pediátrico: Experiência de cinco anos. *Acta Med Port* 2013;26:385-91.

7. Pallecchi L, Bartoloni A, Fiorelli C, Mantella A, Di Maggio T, Gamboa H, et al. Rapid Dissemination and diversity of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase genes in commensal *Escherichia coli* isolates from healthy children from low-resource settings in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2720-5.

8. Rodriguez-Baño J, Alcalá J, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. *Escherichia coli* producing SHV-type extended-spectrum beta-lactamase is a significant cause of community-acquired infection. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:781-4.

9. Ruppé E, Woerther PL, Diop A, Sene AM, Da Costa A, Arlet G, et al. Carriage of CTX-M-15-producing *Escherichia coli*



isolates among children living in a remote village in Senegal. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3135-7.

10. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N, Weshnoweski B, Vashisht R, Taylor F, et al. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1430-7.

11. Johnson AP, Sharland M, Goodall CM, Blackburn R, Kearns AM, Gilbert R, et al. Enhanced surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia in children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2010;95:781-5.

12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014 [consultado em 6 de agosto de 2015]. Disponível em: <http://www.eucast.org>

13. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. *Clin Infect Dis* 2011;53:177-84.

14. Kohlenberg A, Schwab F, Meyer E, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Regional trends in multidrug-resistant infections in German intensive care units: A real time model for epidemiological monitoring and analysis. *J Hosp Infect* 2009;73:239-45.