



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA RAQUEL CASTRO TAVARES ORTIGÃO DE OLIVEIRA

***INFEÇÕES POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES NUM
HOSPITAL PEDIÁTRICO: EVOLUÇÃO E FATORES DE RISCO***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA CÂNDIDA SOFIA FERNANDES CANCELINHA

PROFESSORA DOUTORA FERNANDA MARIA PEREIRA RODRIGUES

MARÇO/2017

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

INFEÇÕES POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES NUM HOSPITAL PEDIÁTRICO: EVOLUÇÃO E FATORES DE RISCO

Maria Raquel Castro Tavares Ortigão de Oliveira ¹

Cândida Sofia Fernandes Cancelinha ²

Fernanda Maria Pereira Rodrigues ^{1,3}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Serviço de Pediatria Médica – Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
3. Serviço de Urgência e Unidade de Infeciologia – Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço de e-mail: raquel.ortigao@hotmail.com

Índice

Resumo.....	3
Abstract	5
Introdução.....	7
Material e Métodos.....	9
Resultados	12
Discussão.....	19
Conclusão	24
Agradecimentos.....	25
Bibliografia.....	26

Resumo

Introdução: A incidência crescente de bactérias multirresistentes (BMR) é uma preocupação também em Pediatria. A identificação de fatores de risco é essencial para prevenir estas infecções. Objetivos: identificar as BMR que mais frequentemente causam infecção e os fatores de risco associados.

Métodos: Estudo retrospectivo com consulta de processos clínicos de todas as crianças e adolescentes (29 dias – 18 anos) admitidos numa enfermaria médica de um hospital pediátrico de nível III, de 2011 a 2015, com isolamento de BMR (resistência *in vitro* a 3 ou mais classes de antibióticos) em qualquer produto biológico e ponta de cateter e que cumpram a definição de infecção associada aos cuidados de saúde (IACS). O grupo em estudo foi comparado com um grupo controlo (com idade, sexo e período de admissão semelhantes) sem infecção por BMR.

Resultados: Foram identificadas 102 IACS por BMR (incidência 2,3%) em 40 crianças, 60% do sexo masculino, com mediana de idades de 2 anos. Os microorganismos mais frequentes foram: *Staphylococcus aureus* (27,5%) (89,2% meticilino-resistentes), *Pseudomonas aeruginosa* (21,6%), *Klebsiella pneumoniae* (13,7%) (92,8% produtoras de β lactamases de espectro expandido ESBL+) e *Escherichia coli* (12,7%) (38,5% ESBL+). A infecção respiratória foi a mais frequente (37,3%), seguida da infecção do trato urinário (19,6%) e perigastrostomia (15,7%). Os principais produtos biológicos de identificação foram secreções respiratórias (37,3%) e exsudatos da pele/ tecidos moles (34,3%). 80% tinha recebido antibioterapia nos últimos 30 dias e 71% foram submetidos a cirurgia no último ano. Das crianças com infecções respiratórias, 74% estiveram sob ventilação mecânica e 75% das crianças com infecção do trato urinário tiveram sonda vesical no mês anterior. Todas as crianças tinham doença crónica. A comparação entre os 2 grupos mostrou diferenças

estatisticamente significativas para os seguintes fatores de risco: antibioterapia, gastrostomia, ventilação invasiva e não invasiva, cateter venoso central, imunossupressão nos últimos 30 dias e cirurgia no último ano.

Discussão: A incidência de IACS por BMR foi superior à descrita na literatura, tendo-se mantido estável ao longo dos anos. *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* foram os mais frequentemente identificados. Doença crónica, antibioterapia, cirurgia, ventilação mecânica, gastrostomia, cateter venoso central/urinário e imunossupressão constituíram fatores de risco para infeção por BMR.

Conclusão: O problema crescente da resistência aos antimicrobianos em Pediatria e a confirmação de fatores de risco evidenciada na população deste estudo alerta para a necessidade de se reforçarem os programas de controlo de infeção.

Palavras-chave: “bactérias multirresistentes”, ”infeção”, “fatores de risco”, “dispositivos médicos”, “pediatria”.

Abstract

Introduction: The rising incidence of multidrug resistant bacteria (MRB) is a concern also in paediatrics. Identification of risk factors is crucial to successfully prevent these infections.

Aims: identify the most frequent MRB causing infection and the associated risk factors.

Methods: Retrospective study of medical records of children (29 days – 18 years) admitted to a paediatric medical ward in a tertiary hospital, from 2011 to 2015, with MRB (resistance to 3 or more antimicrobial class drugs) from different biological samples and catheters who fulfilled the definition of health-care associated infection (HCAI). The study group was compared with a control group (similar age, sex and admission period) with no MRB infection.

Results: 102 HCAI caused by MRB were identified (incidence 2.3%) on 40 children, 60% male, median age 2 years. Most frequent pathogens were *Staphylococcus aureus* (27.5%) (89.2% methicillin resistant), *Pseudomonas aeruginosa* (21.6%), *Klebsiella pneumoniae* (13.7%) (92.8% ESBL+) and *Escherichia coli* (12.7%) (38.5% extended-spectrum β -lactamases ESBL+). Respiratory infection was the most frequent diagnosis (37.3%), followed by urinary tract infection (19.6%) and peri-gastrostomy infection (15.7%). The main isolation products were respiratory secretions (37.3%) and skin/soft tissue exudates (34.3%). 80% had received antimicrobials during the last 30 days and 71% underwent surgery in the last year. From those children with respiratory infections, 74% had been under mechanical ventilation and 75% of children having urinary tract infection had a urinary catheter during the previous month. All patients had chronic disease. Comparison between the 2 groups showed statistically significant differences for: antimicrobial therapy, surgery, gastrostomy, non-invasive and invasive ventilation, central venous catheter and immunosuppression.

Discussion: The incidence of HCAI caused by MDR was higher than in the literature but

remained stable over the years. *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* were the most frequently MRB. Chronic disease, Antimicrobial therapy, surgery, mechanical ventilation, gastrostomy or central venous/urinary catheters are risk factors for MDR infections.

Conclusion: The recognition of antimicrobial resistance as a major problem in pediatrics and the confirmation of risk factors as elucidated by this study alerts for the need to strengthen infection control programs.

Key-words: “multidrug-resistant bacteria”, “infection”, “risk factors”, “medical devices”, “pediatrics”.

Introdução

As infeções por bactérias multirresistentes (BMR) são unanimemente reconhecidas como um dos desafios mais preocupantes no que diz respeito aos cuidados de saúde,¹ não só pelo aumento significativo das taxas de morbilidade e mortalidade, mas também pelos custos que este tipo de infeções acarreta.^{2,3}

Nos últimos anos tem-se verificado um aumento significativo deste tipo de infeções, sobretudo causadas por bactérias Gram negativas.⁴ Em Portugal, de acordo com dados de 2015 referentes a todas as idades e incluindo estirpes de infeções associadas a cuidados de saúde (IACS) e adquiridas na comunidade, verificou-se redução das taxas de resistência para *Staphylococcus aureus* metilina resistente (SAMR), *Enterococcus* e *Acinetobacter*. No entanto, a taxa de resistência à metilina em *Staphylococcus aureus* permanece uma das mais elevadas da Europa. Muito preocupante é também o aumento significativo das estirpes produtoras de β -lactamases de espectro expandido (ESBL).⁵

A utilização excessiva ou inadequada de antibióticos de largo espectro, tanto em crianças hospitalizadas como em ambulatório,⁶ tem impacto nos organismos multirresistentes em Pediatria.⁷⁻¹¹ Têm sido efetuados vários estudos de avaliação de prescrição de antimicrobianos, salientando-se o *Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Project* (ARPEC), um projeto multicêntrico de vigilância da utilização de antibióticos em recém-nascidos e crianças admitidos em 53 hospitais europeus e 20 hospitais não europeus.^{7,12} A percentagem de prescrição de antimicrobianos no nosso país foi de 41%, superior à observada no Norte da Europa (30%).⁷

Em Portugal, a literatura sobre a incidência de infeções por BMR em idade pediátrica é escassa.¹³⁻¹⁵

As opções existentes para o tratamento de infeções por BMR são geralmente limitadas e a

síntese ou descoberta de novas classes de antimicrobianos tem sofrido um decréscimo acentuado (principalmente contra bactérias Gram-negativas),¹⁶ tornando o impacto clínico destas infeções ainda mais preocupante.¹⁷⁻¹⁹

Com este trabalho pretendeu-se analisar as infeções por BMR associadas aos cuidados de saúde (BMR-ACS) numa enfermaria de Pediatria Médica e avaliar a sua evolução bem como a do perfil de resistências ao longo dos anos. Adicionalmente foram avaliados dados demográficos, clínicos e laboratoriais e identificados possíveis fatores de risco para infeção por estes microorganismos.

Material e Métodos

Foi efetuado um estudo observacional, descritivo de base hospitalar, com análise dos processos clínicos de todas as crianças e adolescentes internados no Serviço de Pediatria Médica do Departamento Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, um hospital de nível III, entre janeiro de 2011 e dezembro de 2015, com isolamento em qualquer produto biológico de BMR tal como definidas pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).²⁰ Foram incluídos: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*, *Enterobacteriaceae* (excepto *Salmonella* e *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp*. Esta definição pressupõe que a bactéria isolada seja resistente a pelo menos um agente de três ou mais classes de antimicrobianos, sendo exceção o SAMR que é sempre considerado uma BMR.

Os dados microbiológicos foram obtidos através da base de dados do Laboratório de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Apenas foram incluídos doentes que cumpriam a definição de infeção do CDC²¹: a condição manifestou-se clinicamente como doença e não como colonização (situação em que o microorganismo está presente, mas não tem efeito adverso no hospedeiro). De acordo com os mesmos critérios, considerou-se que uma criança assintomática pode ter infeção se o microorganismo patogénico for encontrado num fluido ou local anatómico que normalmente é estéril (LCR ou sangue).

Considerou-se IACS quando diagnosticada 48 horas após a admissão hospitalar, ou antes das 48 horas se o doente teve alta do hospital nas 2 semanas anteriores ou se foi transferido de outra unidade hospitalar.²² Além disso, foram também consideradas IACS os casos em que os doentes possuíam dispositivos médicos ou tinham sido submetidos a cirurgia no último ano.²¹

Foram excluídas as crianças com idade inferior a 29 dias.

Foi também efetuado um estudo caso-controlo para identificação de fatores de risco para IACS por BMR. Foram utilizadas as seguintes definições:

- **caso:** todas as crianças com IACS por BMR, no período de estudo.

- **controlo:** constituído numa relação 1 caso/1 controlo, de acordo com os seguintes critérios: criança sem infeção por BMR, do mesmo género, idade semelhante (\pm 36 meses) e internada no mesmo mês da data do isolamento da BMR.

Nos casos em que ocorreram vários episódios de identificação da mesma BMR (com o mesmo padrão de resistência), cada doente foi incluído apenas uma vez, correspondendo sempre ao primeiro episódio de infeção por esta bactéria. Isolamentos da mesma bactéria com antibiogramas diferentes, bem como identificação de bactérias diferentes no mesmo doente, foram incluídos.

Foi também recolhida informação relativa a idade e género, BMR isolada, perfil de resistência aos antimicrobianos (sensível, sensibilidade intermédia e resistente), produto biológico de isolamento, data e duração do internamento. Foram avaliados os seguintes fatores de risco: existência de doença crónica, presença de cateter venoso central, ventilação não invasiva, ventilação invasiva, sonda vesical, gastrostomia e antibioterapia (nos últimos 30 dias), intervenção cirúrgica (nos últimos 12 meses) e imunossupressão.

Dados Microbiológicos:

As BMR foram isoladas de produtos biológicos (sangue, urina, fezes, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, líquido biliar, líquido pleural, líquido articular, líquido de abscesso, secreções respiratórias, exsudatos de ferida) e ponta de cateter através de cultura, no Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. A identificação do gérmen e o antibiograma foram efetuados através de um sistema

automatizado baseado em microdiluições - Vitek2, BioMérieux. As concentrações inibitórias mínimas foram interpretadas de acordo com os valores de referência do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

Análise Estatística:

De forma a averiguar se as variáveis quantitativas provinham de uma população com distribuição aproximadamente normal, as mesmas foram avaliadas recorrendo ao teste Shapiro-Wilk. As variáveis que não seguiam distribuição normal foram representadas pelas medianas. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. A comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos independentes foi realizada recorrendo-se ao teste Mann-Whitney. A associação entre variáveis qualitativas foi avaliada recorrendo a testes de independência do Qui-quadrado.

Toda a análise foi efetuada com recurso ao software IBM SPSS *Statistics* 22. O nível de significância adotado foi 0,05.

Resultados

Durante o período de estudo ocorreram 4386 internamentos no Serviço de Pediatria Médica. Nesse período foram isoladas 277 BMR das quais 102 cumpriam critérios de inclusão. A taxa anual global de incidência de infecção por BMR-ACS variou entre 2,05 e 2,71 por 100 internamentos (média 2,3) (Figura1). As 102 BMR corresponderam a 40 crianças, com predomínio do sexo masculino (60%; n=24). O máximo de infecções por doente foi 11. A mediana de idades foi de 26,2 meses (1 mês - 17 anos), com 30% dos casos a ocorrer no primeiro ano de vida (Figura 2).

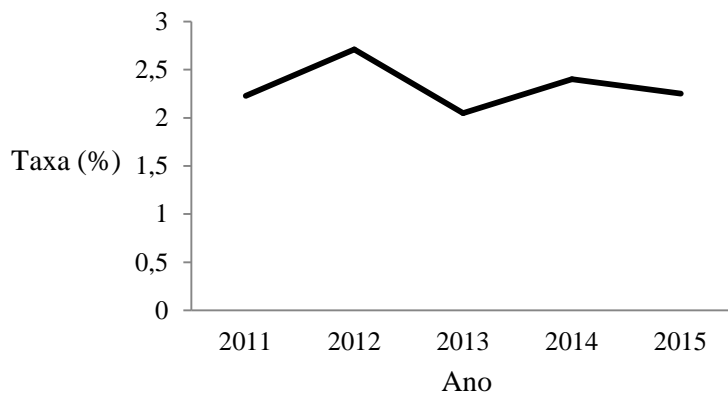


Figura 1. Taxa anual de incidência de infecção por bactérias multirresistentes associadas aos cuidados de saúde por 100 internamentos.

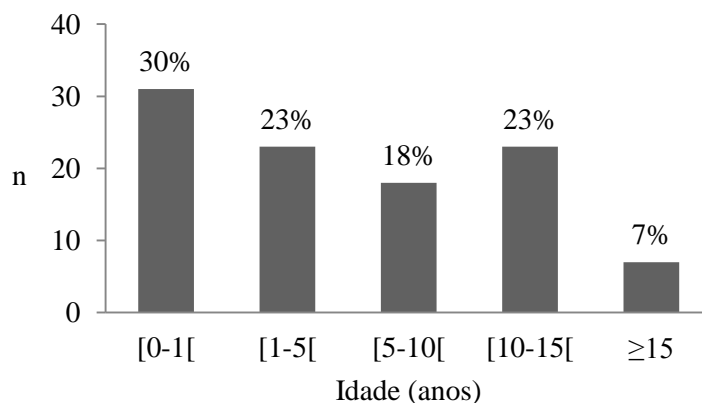


Figura 2. Distribuição etária das crianças e adolescentes com infecção por bactérias multirresistentes associadas aos cuidados de saúde (n=102).

A duração total do internamento variou entre 2 e 977 dias, com uma mediana de 50 dias. A mediana do tempo de internamento até ao isolamento do germen foi de 20 dias (1 – 887 dias).

A maioria (63,7%) eram bactérias Gram negativas, verificando-se uma tendência de aumento do peso relativo destas bactérias ao longo dos 5 anos do estudo ($p=0.069$) (Figura 3 e Tabela 1).

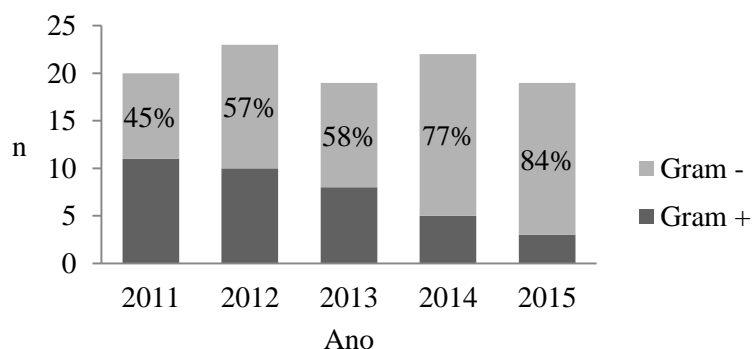


Figura 3. Distribuição anual de bactérias multirresistentes, consoante o tipo de Gram (n=102).

A distribuição anual das infeções por BMR-ACS encontra-se na Tabela 1, verificando-se globalmente uma tendência à redução do número de infeções por *S. aureus* e ao aumento das identificações de *P. aeruginosa*.

Tabela 1. Distribuição anual de infeção por bactérias multirresistentes.

Bactérias multirresistentes	Ano de Isolamento					Total	%
	2011	2012	2013	2014	2015		
Gram+							
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	6	6	3	3	28	27,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2	1	1	0	5	4,9
<i>Enterococcus faecium</i>	0	2	1	1	0	4	3,9
Total	11	10	8	5	3	37	36,3
Gram-							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3	3	7	8	22	21,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	4	0	5	3	14	13,7
<i>Escherichia coli</i>	2	3	4	1	3	13	12,7
<i>Serratia marcescens</i>	2	1	2	0	1	6	5,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	1	3	0	4	3,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	1	1	0	0	2	2,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	0	0	0	0	2	2,0
<i>Morganella morganii</i>	0	1	0	0	0	1	1,0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	0	1	1	1,0
Total	9	13	11	17	16	65	63,7
TOTAL	20	23	19	22	19	102	100

Tendo em conta os principais diagnósticos, a infeção respiratória foi a mais frequente (37,3%), seguida da infeção urinária (19,6%) e peri-gastrostomia (15,7%). Na tabela 2 encontra-se a distribuição das BMR por diagnóstico.

Tabela 2. Tipo de infeção por bactéria multirresistente.

Diagnóstico	GRAM +		GRAM -				Total (%)
	<i>S.aureus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	Outros	
Infeção Respiratória	12	0	12	3	5	6	38 (37,3%)
Infeção urinária	0	2	4	4	6	4	20 (19,6%)
Infeção peri-gastrostomia	5	4	1	3	0	3	16 (15,7%)
Septicémia	3	0	1	1	1	2	8 (7,8%)
Infeção peri-traqueostomia	4	0	3	0	0	0	7 (6,9%)
Infeção de ferida cirúrgica	2	1	0	2	1	0	6 (5,9%)
Outros	2	2	1	1	0	1	7 (6,9%)
Total	28	9	22	14	13	16	102 (100%)

Quanto ao produto biológico de isolamento, a distribuição foi a seguinte: secreções respiratórias (aspirado brônquico, da orofaringe e traqueal e expetoração) (37,3%), pele e tecidos moles (aspirado de pus e exsudatos cutâneos) (34,3%), urina com colheita estéril (19,6%), sangue (7,8%) e líquido ascítico (1,0%).

O perfil de suscetibilidade das BMR é apresentado nas Tabelas 3 a 5. Destaca-se o facto de 89,2% *S. aureus* identificados serem SAMR, mas com redução desta percentagem ao longo do estudo (Figura 4). Não foram identificadas resistências do *S. aureus* à vancomicina (Tabela 3). Dos 9 *Enterococcus* identificados, 2 das 4 estirpes de *E. faecium* eram resistentes à vancomicina.

Tabela 3. Antibiograma dos *Staphylococcus aureus* multirresistentes.

Antimicrobiano	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=28)			
	S	SI	R (%)*	NT
Gentamicina	25	-	3 (11%)	-
Cotrimoxazol	10	-	18 (64%)	-
Oxacilina	3	-	25 (89%)	-
Vancomicina	28	-	-	-
Clindamicina	15	-	12 (44%)	1
Rifampicina	22	-	1 (4%)	5

(*percentagem de resistência dos microorganismos testados; S = Sensível; SI = Sensibilidade Intermédia; R = Resistente; NT = Não testado)

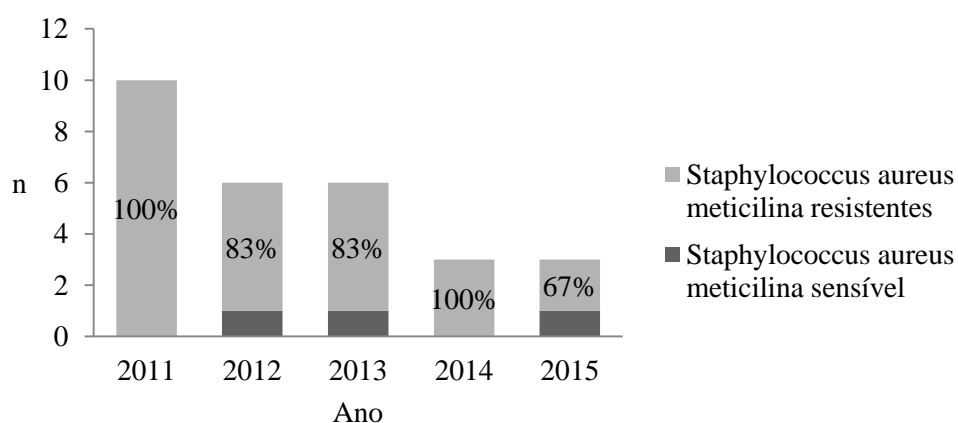


Figura 4. Distribuição dos *Staphylococcus aureus* metilina resistentes ao longo do período de estudo.

Tabela 4. Antibiograma das *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes.

Antimicrobiano	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=22)			
	S	SI	R (%)*	NT
Gentamicina	13	-	9 (41%)	-
Ceftazidima	8	3	11(50%)	-
Piperacilina/Tazobactan	10	2	9 (43%)	1
Meropenem	8	5	3 (19%)	6
Ciprofloxacina	7	2	13 (59%)	-

(*percentagem de resistência dos microorganismos testados; S = Sensível; SI = Sensibilidade Intermédia; R = Resistente; NT = Não testado)

Das 43 *Enterobacteriaceae* multirresistentes detetadas, 62,8% eram produtoras de ESBL: 13 *Klebsiella pneumoniae*, 5 *Escherichia coli*, 3 *Enterobacter cloacae*, 2 *Enterobacter aerogenes*, 2 *Serratia marcescens* e 2 *Klebsiella oxytoca*. Relativamente à resistência aos carbapenemes, apenas uma estirpe de *Enterobacter aerogenes* mostrou resistência in vitro ao imipenem, não se tendo testado para este microorganismo a resistência ao meropenem. (Tabela 5). A distribuição dos microorganismos produtores de ESBL ao longo do período de estudo está representada na Figura 5.

Tabela 5. Antibiograma das *Enterobacteriaceae* multirresistentes.

Antimicrobiano	<i>Enterobacteriaceae</i> (n=43)							
	ESBL+ (n=27)				ESBL- (n=16)			
	S	SI	R (%)*	NT	S	SI	R (%)*	NT
Amicacina	15	5	3 (13%)	4	8	1	4 (31%)	3
Gentamicina	5	-	22 (81%)	-	13	-	3 (19%)	-
Amox./Ác. Clav.	9	3	15 (56%)	-	6	1	8 (53%)	1
Cefuroxime	-	-	25 (100%)	2	8	-	7 (47%)	1
Cefotaxime	-	-	27 (100%)	-	9	3	4 (25%)	-
Ceftazidima	-	2	25 (93%)	-	10	1	5 (31%)	-
Piperacilina/Tazo.	15	3	9 (33%)	-	10	3	3 (19%)	-
Imipenem	19	-	1 (5%)	7	13	-	-	3
Meropenem	18	-	-	9	9	-	-	7
Ciprofloxacina	11	1	15 (56%)	-	7	4	5 (31%)	-

(*percentagem de resistência dos microorganismos testados; ESBL = β -lactamases de espectro expandido; S = Sensível; SI = Sensibilidade Intermédia; R = Resistente; NT = Não testado)

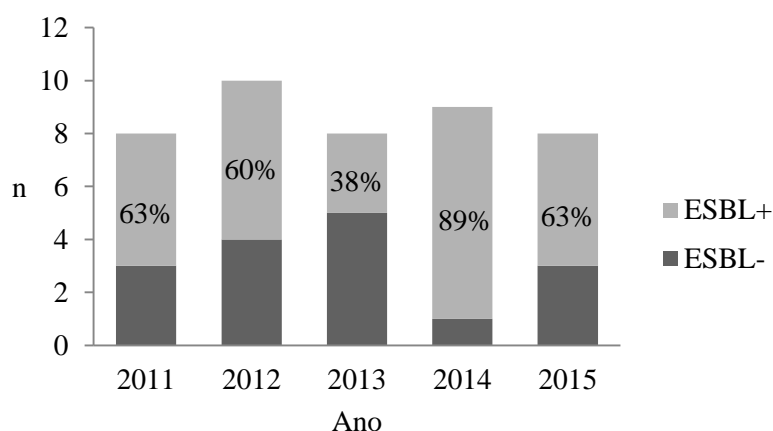


Figura 5. Distribuição das *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL ao longo do período de estudo.

Relativamente à presença dos fatores de risco em estudo para BMR-ACS, todas as crianças apresentaram, pelo menos, um dos fatores estudados. Os mais frequentes foram antibioterapia nos últimos 30 dias (80,4%) e cirurgia nos últimos 12 meses (70,6%) (Tabela 6). Todos os episódios de infeção por BMR-ACS ocorreram em crianças com doença crónica, sendo as mais frequentes: doença neuromuscular (5/40, 12,5%), fibrose quística (4/40, 10%), paralisia cerebral (4/40, 10%) e doença renal crónica (4/40, 10%).

A presença de dispositivos médicos (gastrostomia, cateter venoso central, sonda vesical, ventilação invasiva e não invasiva) esteve presente em 84,3% dos episódios de infeção. Destaca-se o facto de 73,7% das infeções respiratórias terem ocorrido em crianças sob ventilação mecânica (60,5% ventilação não-invasiva e 23,7% ventilação invasiva), 75% das septicémias em doentes com cateter venoso central e 75% das infeções urinárias na presença de sonda vesical.

Avaliou-se a existência de associação entre os vários fatores de risco e a presença de infeção por BMR-ACS (Tabela 6). Dado que todas as crianças infetadas tinham doença crónica de base e que nenhuma criança não infetada tinha sonda vesical, não se testaram estas duas variáveis. Verificou-se existir associação entre todos os outros fatores de risco e a

Tabela 6. Fatores de risco para infeções por BMR associadas aos cuidados de saúde.

Fator de Risco	Casos (%)	Controlos (%)	OR (IC95%)	P
ATB*	80,4	51,2	3,9 (2,11-7,36)	<0.001
Cirurgia nos últimos 12 meses	70,6	6,9	32,6 (13,54-78,36)	<0.001
Gastrostomia*	44,1	3,9	19,3 (6,61-56,59)	<0.001
VNI*	40,2	12,7	4,6 (2,28-9,30)	<0.001
VI*	23,5	4,9	6,0 (2,18-16,37)	<0.001
CVC*	26,5	2,9	11,9 (3,47-40,6)	<0.001
Imunossupressão*	23,5	8,8	3,2 (1,40-7,24)	0.007
SV*	23,5	0,0	-	-
Doença Crónica	100	53,9	-	-

Teste de independência do χ^2

(*últimos 30 dias; OR = Odds Ratio; IC95% = intervalo de confiança de 95%; ATB = antibioterapia; VNI = ventilação não invasiva; CVC = cateter venoso central; VI = ventilação invasiva; SV = sonda vesical)

ocorrência de infecção por BMR ($p < 0.005$).

Verifica-se que a duração de internamento foi superior no grupo com infecção por BMR-ACS (mediana = 50 dias), comparativamente ao grupo sem infecção por BMR-ACS (mediana = 6 dias) ($p < 0.001$).

Não se verificou nenhum óbito no contexto da infecção por BMR.

Discussão

O aumento das resistências aos antimicrobianos constitui um problema dos cuidados de saúde à escala mundial, com importantes implicações na morbilidade, mortalidade, tempo de internamento e custos hospitalares, pelo que é fundamental fazer avaliações periódicas da sua evolução. Este foi o segundo estudo de incidência de IACS por BMR no Hospital Pediátrico de Coimbra.

Nos 5 anos do estudo, a taxa de incidência de infeção por BMR nesta população manteve-se relativamente constante (média de 2,3/100 internamentos), sendo muito superior à do estudo realizado na instituição entre 2005 e 2009 (0,274/100 internamentos).¹⁴ Tal situação pode ser explicada pelas diferenças na metodologia utilizada – o primeiro estudo foi efetuado em várias enfermarias, incluiu BMR isoladas unicamente em produtos estéreis e avaliou apenas SAMR, bacilos Gram negativos produtores de ESBL, *Enterococcus spp* resistentes à vancomicina, *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenemes e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Outro estudo realizado numa enfermaria de Pediatria e Neonatologia em Portugal, entre 2007 e 2013, revelou também uma incidência inferior à encontrada no presente trabalho (0,32/100 internamentos).²³ Para esta diferença poderá ter contribuído o facto de o nosso estudo ter sido efetuado numa enfermaria médica de um hospital terciário, que admite elevada percentagem de doentes com patologia crónica e com internamentos prolongados.

Comparando com dados disponíveis na literatura internacional, num estudo realizado entre 2011 e 2014 em Unidades de Cuidados Intensivos de 3 hospitais (1 em Itália e 2 no Brasil), observou-se também uma incidência inferior (1,61 por 100 internamentos), no entanto mais próxima da encontrada no nosso estudo.²⁴

À semelhança de dois outros estudos anteriormente efetuados no HP, verificou-se um

predomínio do sexo masculino.^{13,14}

A infecção respiratória foi a mais frequente. Apenas 7,8% das infecções ocorreram por via sanguínea, contrariando o que ocorreu noutros trabalhos, onde esta era a mais frequente.^{14,24,25}

Ao longo do período em estudo, foi clara a inversão do tipo de microorganismos responsáveis pelas infecções estudadas: em 2011 a maioria das BMR eram Gram positivas, enquanto em 2015 apenas corresponderam a 15%.

A tendência de aumento de identificação de bactérias Gram negativas é já descrita pelo ECDC⁴ e outros estudos.^{23,26}

S. aureus foi o agente mais comumente identificado,^{14,24,25} com tendência decrescente de identificação de SAMR, concordante com os dados apresentados pela Direção Geral da Saúde em 2015.⁵ Observaram-se resistências à gentamicina (11%), ao contrário do descrito noutros centros nacionais.²³

Em relação aos *Enterococcus spp* multirresistentes (n=9), apenas 2 *Enterococcus faecium* mostraram ser resistentes à vancomicina, número inferior ao encontrado no nosso hospital em estudo prévio, o que pode ser justificado pelos números muito pequenos e pelas diferenças na metodologia dos dois estudos.¹⁴ Num estudo multicêntrico realizado em 16 hospitais do Brasil, a resistência à vancomicina foi também apenas observada em *Enterococcus faecium*.²⁷

A *Pseudomonas aeruginosa* foi o segundo gérmen mais vezes encontrado, observando-se um aumento da sua frequência ao longo dos 5 anos. Também Logan *et al.* evidenciaram um aumento da proporção de *Pseudomonas Aeruginosa* multirresistente e carbapenem-resistente em idade pediátrica, de 1992 até 2012 (14,4%-26,0% e 9,4%-20,0%, respetivamente).¹⁰

As infecções por *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL em idade pediátrica têm vindo a aumentar nas últimas décadas.^{28,29} No nosso estudo, a proporção com fenótipo ESBL foi de 62,8%, verificando-se uma oscilação destes valores ao longo dos 5 anos, mas não sugerindo tendência crescente. Segundo dados recentes do ECDC (incluindo todas as faixas etárias),

Portugal apresenta uma percentagem de produção de ESBL de 94,2% e 95,1% para *E. coli* e *K. pneumoniae* resistentes às cefalosporinas, respectivamente.⁴ Abreu *et al.*²³ identificaram a produção de ESBL em 87,5% das *Klebsiella pneumoniae* e em 21,1% das *Escherichia coli*, multirresistentes. Estes dados vão ao encontro dos resultados deste estudo, onde foi encontrada produção de ESBL em 92,8% das *Klebsiella pneumoniae* e em 38,5% das *Escherichia coli* multirresistentes, no entanto inferior à observada pelo ECDC para *Escherichia coli*. Além disso, num estudo internacional, Laura *et al.*³⁰ demonstraram que 100% das *K. pneumoniae* e *E.coli* multirresistentes identificadas em septicémias eram produtoras de ESBL e que 73% das *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes eram ESBL positivas. No nosso laboratório não foi efetuado o estudo de ESBL em *Pseudomonas aeruginosa*.

À semelhança de outros estudos, as *Enterobacteriaceae* começam a apresentar resistência a carbapenemes,^{3,31} o que constitui uma preocupação no que respeita às alternativas terapêuticas. Um estudo realizado nos Estados Unidos, entre 1990 e 2011, demonstrou um aumento das *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemes de 0% para 0,47%, sendo essa resistência mais comum em *Enterobacter spp* (36,8%).³² Entre nós, a resistência aos carbapenemes foi apenas observada numa bactéria dessa mesma espécie: *Enterobacter aerogenes*. Portugal encontra-se atualmente num estágio epidemiológico intermédio, no contexto europeu.⁵

O *Acinetobacter baumani* é uma das BMR que tem sido cada vez mais identificada em IACS em pediatria.^{8,33-36} No presente estudo, não foi identificada multirresistência neste agente.

A existência de fatores de risco para infeção por BMR é conhecida, tendo todos os doentes apresentado pelo menos um dos fatores de risco avaliados. A presença de dispositivos médicos (gastrostomia, ventilação não invasiva, ventilação invasiva, cateter venoso central ou

sonda vesical) esteve presente em 84,3% dos episódios de infecção, semelhante ao referido na literatura (70-90%).^{1,14,24}

Maltezou *et al.* demonstrou que a maioria das infecções provocadas por bacilos Gram negativos resistentes aos carbapenemes ocorreu em crianças cronicamente doentes, com dispositivos invasivos como ventilação mecânica, cateter venoso central e sonda vesical.³

A existência de doença crónica e antibioterapia nos últimos 30 dias assumiram um peso significativo na população infetada (100% e 80,4%, respetivamente), tal como já tinha acontecido no último estudo realizado nesta instituição (93%).¹⁴

Um estudo recente, realizado entre 2005 e 2014, avaliou os fatores de risco para infecção respiratória por *Enterobacteriaceae* multirresistente em crianças com ventilação mecânica, tendo sido a imunodeficiência o único fator de risco estatisticamente significativo.³⁷

Os internamentos associados a infecções por BMR foram mais prolongados, à semelhança de outros estudos.^{3,30,33} Podemos especular sobre a existência de uma relação entre duração de internamento e infecção por BMR ou apenas relacionar esta duração com a patologia crónica de base, por si só favorecedora de internamentos mais prolongados.

Embora esteja demonstrada uma associação positiva entre infecção por BMR e mortalidade,^{1,24,30} na nossa população não foi possível estabelecer essa relação, uma vez que não foi verificado nenhum óbito como consequência deste tipo de infecção.

Este trabalho apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar trata-se de um estudo retrospectivo, realizado num período limitado de tempo, com uma amostra reduzida. Foi realizado em crianças internadas numa enfermaria de um hospital pediátrico nível III, onde são prestados cuidados terciários a grande proporção de crianças com patologia crónica grave, podendo, deste modo, não refletir a realidade pediátrica a nível nacional. A acuidade do estudo está dependente dos registos médicos serem o mais detalhados e pormenorizados possíveis.

Serão de extremo interesse, no futuro, estudos prospectivos multicêntricos no sentido de avaliar eficazmente a emergência destas estirpes resistentes e de implementar atempadamente medidas de controlo. Este estudo não avaliou as infeções por BMR da comunidade, que têm sido referidas como tendo uma importância crescente nos últimos anos.^{29,38,39} Estudos futuros deverão alargar-se a esta área.

Conclusão

As IACS causadas por BMR são um risco para todos os doentes, incluindo crianças. Estão descritas em todo o mundo e presentes na nossa instituição.

A presença de fatores de risco, também aqui demonstrados, tais como dispositivos médicos, doença crónica, imunossupressão e antibioterapia prévia, deve alertar os profissionais de saúde para a necessidade de rigoroso cumprimento de todas as medidas de controlo de infeção, no sentido de proteger os doentes mais suscetíveis a este tipo de infeção.

Os resultados deste estudo identificam um problema e reforçam a necessidade de se manter a vigilância epidemiológica, assim como a utilização racional de antibióticos, os cuidados com os dispositivos médicos e o cumprimento das normas de prevenção e controlo de IACS.

Agradecimentos

Agradeço à Dr.^a Cândida Cancelinha pela orientação e disponibilidade prestadas ao longo de todo o trabalho.

Agradeço à Prof.^a Doutora Fernanda Rodrigues pela orientação desta tese.

Agradeço à Dr.^a Ana Sofia Vaz pela ajuda prestada tanto na recolha de dados como ao longo do restante trabalho.

Agradeço à Dr.^a Marisa Loureiro pela ajuda prestada no tratamento estatístico do presente trabalho.

Agradeço aos meus pais, ao Christian e à Catarina por toda a ajuda e apoio prestado.

Bibliografia

1. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The Challenges of Antimicrobial Drug Resistance in Greece. *Clin Infect Dis*. 2011; 15;53(2):177–84.
2. Kraker MEA De, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemoter*. 2011; 66:398–407.
3. Maltezou HC, Kontopidou F, Katerelos P, Daikos G, Roilides E, Theodoridou M. Infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(4):e151–4.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm:ECDC; 2015.
5. Direção Geral de Saúde. Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números – 2015. 2016.
6. Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65:749–55.
7. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V GHAPGM. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):e242–53.
8. Mcgrath EJ, Asmar BI. Nosocomial Infections and Multidrug-Resistant Bacterial

- Organisms in the Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr.* 2011;78:176–84.
9. Mitt P, Metsvaht T, Adamson V, Telling K, Naaber P, Lutsar I, et al. Five-year prospective surveillance of nosocomial bloodstream infections in an Estonian paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect.* Elsevier Ltd; 2013;86:95–9.
 10. Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA, et al. Multidrug- and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Children, United States, 1999–2012. *J Pediatric Infect Dis Soc*; 2016; xx(x):1–8.
 11. Lima SB, Ferreira HN. Disseminação de Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamases de espectro alargado em crianças. 2013; 2(2):87–91.
 12. Brett A, Bielicki J, Newland JG, Rodrigues F, Schaad UB, Sharland M. Neonatal and Pediatric Antimicrobial Stewardship Programs in Europe - Defining the Research Agenda. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(12):456–65.
 13. Dias A, Oliveira G, Oliveira H, Marques M, Rodrigues F. Bacilos gram negativos produtores de β -lactamases de espectro expandido num hospital pediátrico. *Acta Med Port.* 2011;24(S2):197–206.
 14. 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(4):385–91.
 15. Pereira H, Preto C, Sousa M, Dias F, Gaspar E. Doença pneumocócica invasiva : treze anos de experiência num hospital do grupo II. *Acta Pediatr Port.* 2014;45:193–7.
 16. Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections : a global perspective. *Current Opinion in Infectious Diseases*; 2010;23:546–53.

17. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(2):155–64.
18. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs , No Drugs : No ESKAPE ! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48 (1):1–12.
19. Hsu AJ, Tamma PD. The treatment of multi-drug resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(10): 1439–48.
20. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*; 2012; 18(3):268–81.
21. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. 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(5):309–32.
22. Mckibben L, Horan T, Tokars JI, Fowler G, Cardo DM. Guidance on Public Reporting of Healthcare-Associated Infections : Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 2005;33(4):217–26.
23. Abreu M, Leite J, Portela A, Alves V, Almeida R. Infecções Por Bactérias Multirresistentes em Idade Pediátrica : Estudo Retrospectivo de Sete Anos de um Hospital de Nível I. *Acta Pediatr Port*. 2016;47:130–8.
24. Folgore L, Bernaschi P, Piga S, Carletti M, Cunha FP, Henrique P, et al. Healthcare-

- Associated Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: Impact of Underlying Risk Factors and Antimicrobial Resistance on 30-Day Case Fatality in Italy and Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(11):1302–9.
25. Raymond J, Nordmann P, Doit C, Thien HV. Multidrug-Resistant Bacteria in Hospitalized Children: A 5-Year Multicenter Study. *Pediatrics.* 2007;119:789–803.
 26. Silva ARA, Werneck L, Henriques CT. Dinâmica da circulação de bactérias multirresistentes em unidades de terapia intensiva pediátrica do Rio de Janeiro. *Rev Epidemiol Control Infect.* 2012;2(2):41–5.
 27. Alberto C, Pereira P, Marra AR, Fernando L, Camargo A, Pignatari C, et al. Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Pediatric Patients: Microbiology, Epidemiology, and Clinical Features. *PLoS One.* 2013;8(7):e68144.
 28. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum B-lactamase-producing enterobacteriaceae in children: Old foe, emerging threat. *Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1389–97.
 29. Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, Laxminarayan R. Extended-Spectrum β -Lactamase – Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999 – 2011. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3(4):320–8.
 30. Folgari L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Degli Atti MLC, et al. Epidemiology and Clinical Outcomes of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bloodstream Infections in a European Tertiary Pediatric Hospital during a 12-Month Period. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(9):929–32.
 31. Chiotos K, Han JH, Tamma PD, Children T. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

- Infections in Children. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(1):2.
32. Logan LK, Renschler JP, Gandra S, Weinstein RA, Laxminarayan R. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children. *Emerging infectious diseases*; 2015;21(11):17–9.
 33. Lye DC, Earnest A, Ling ML, Lee TE, Yong HC, Fisher DA, et al. The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: Cohort study. *Clin Microb Infect*. 2012;18(5):502–8.
 34. Sritippayawan S, Sri-singh K, Prapphal N, Samransamruajkit R, Deerojanawong J. Multidrug-resistant hospital-associated infections in a pediatric intensive care unit: a cross-sectional survey in a Thai university hospital. *Int J Infect Dis*. 2009;13:506–12.
 35. Oliveira P De, Hallack E, Ricardo A. Infection with multidrug-resistant gram-negative bacteria in a pediatric oncology intensive care unit: risk factors and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(5):435–41.
 36. Balkhy HH, Bawazeer MS, Kattan RF, Tamim HM, Johani SM Al, Aldughashem FA, et al. Epidemiology of *Acinetobacter* spp. -associated healthcare infections and colonization among children at a tertiary-care hospital in Saud Arabia: a 6-year retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2645–51.
 37. Renk H, Stoll L, Neunhoeffler F, Hölzl F, Kumpf M, Hofbeck M, et al. Suspicion of respiratory tract infection with multidrug-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and risk factors from a Paediatric Intensive Care Unit. *BMC Infect Dis*. *BMC Infectious Diseases*; 2017;17:163.
 38. Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gomez C, Chaves F. Community-associated

Staphylococcus aureus infections in children. *Expert Rev Anti Infect.* 2010;8 (5):541–54.

39. Hijazi SM, Fawzi MA, Ali FM, Abd El Galil KH. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae in healthy children and associated risk factors. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15:3.