



UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

FACULDADE  
DE  
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA -TRABALHO FINAL

ANA MARGARIDA CASPÃO LIMA

**INFEÇÕES URINÁRIAS POR ENTEROBACTERIACEAE PRODUTORAS DE  $\beta$ -  
LACTAMASES DE ESPETRO EXPANDIDO ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE**

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA FERNANDA MARIA PEREIRA RODRIGUES  
DOUTORA ANA CRISTINA DE OLIVEIRA BRETT

ABRIL/ 2019

**INFEÇÕES URINÁRIAS POR ENTEROBACTERIACEAE PRODUTORAS DE  $\beta$ -LACTAMASES DE ESPETRO EXPANDIDO ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE**

**URINARY TRACT INFECTIONS CAUSED BY COMMUNITY-ACQUIRED EXTENDED SPECTRUM  $\beta$ -LACTAMASE PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE**

**Autores:** Margarida Lima<sup>1</sup>, Ana Sofia Simões<sup>2</sup>, Ana Brett<sup>1,2</sup>, Catarina Chaves<sup>3</sup>, João Frade<sup>3</sup>, Henrique Oliveira<sup>3</sup>, Carolina Queiroz<sup>3</sup>, Luís Januário<sup>2</sup>, Fernanda Rodrigues<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Autor correspondente:** Fernanda Rodrigues, MD, PhD

**Morada institucional:** Hospital Pediátrico, Av. Afonso Romão 3000-602 Coimbra

**Endereço de Correio eletrónico:** rodriguesfmp@gmail.com

## ÍNDICE

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUÇÃO .....	5
MATERIAL E MÉTODOS .....	7
RESULTADOS.....	9
DISCUSSÃO .....	13
CONCLUSÃO .....	16
AGRADECIMENTOS .....	17
OBSERVAÇÕES.....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	18

## RESUMO

**Introdução e objetivo:** A emergência de bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido (ESBL) é um problema à escala global, com importância crescente nas infeções adquiridas na comunidade (AC). Antimicrobianos não carbapenemos têm sido utilizados com sucesso no tratamento das infeções urinárias (IU) causadas por estas bactérias em adultos, existindo pouca informação relativamente ao seu uso em idade pediátrica. O objetivo deste estudo foi analisar a terapêutica instituída e a evolução das IU causadas por bactérias produtoras de ESBL-AC em crianças.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo, sem intervenção, que decorreu num hospital pediátrico de nível III, durante um período de 10,5 anos, entre junho de 2007 e dezembro de 2017. Foram incluídas todas as crianças nas quais foi identificada uma bactéria produtora de ESBL-AC em urocultura por colheita asséptica. As IU foram consideradas AC se a criança não apresentava fatores de risco para infeção e se o isolamento da bactéria na urina ocorreu nas primeiras 48 horas de internamento. A identificação fenotípica das estirpes e das suas suscetibilidades foi feita recorrendo ao sistema Vitek 2 e aos métodos E-teste e de disco-difusão (Kirby Bauer).

**Resultados:** Durante o período do estudo foram diagnosticadas 175 IU causadas por bactérias produtoras de ESBL, das quais 34 (19%) foram AC. Nestas, a idade mediana foi de 2 anos e 5 meses (1 mês-16 anos), com uma mediana de 4 casos/ano (máximo 8 casos em 2014 e mínimo 2 casos em 2016). Em 30 (88%) casos tratou-se da primeira IU. Em 25 (74%), a bactéria isolada foi *E. coli*, em 4 (12%) *K. pneumoniae*, em 4 (12%) *P. mirabilis* e num caso (3%) *P. vulgaris*. Após conhecimento do microrganismo e da sua suscetibilidade aos antibióticos, 33 (97%) crianças foram reavaliadas e 24 (71%) repetiram urocultura, que foi positiva em 3 (13%). Em 6 (18%) casos foi alterada a terapêutica antibiótica. Quatro (12%) crianças repetiram IU no mês subsequente, uma por *E. coli* produtora de ESBL. Em 30 (88%) crianças foi realizada investigação imagiológica, não se tendo detetado malformações nefro-urológicas.

**Conclusão:** Na última década, cerca de 20% das IU causadas por *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL foram AC, com um número relativamente estável de casos ao longo dos anos. Estas crianças não apresentavam malformações nefro-urológicas. Embora o número de casos seja pequeno, a evolução clínica e microbiológica mostrou que a maioria foi tratada com sucesso com antimicrobianos não carbapenemos, com baixa ocorrência de novos episódios de IU nos 6 meses seguintes.

**Palavras-Chave:** Infeção urinária, Crianças, Carbapenemos, *Enterobacteriaceae*,  $\beta$ -lactamases de espectro expandido (ESBL)

## ABSTRACT

**Background and objectives:** The emergence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) producing bacteria is a problem worldwide, with increasing importance in community-acquired infections (CA). Non-carbapenem antimicrobials have been successfully used to treat urinary tract infections (UTI) caused by these bacteria in adults, but there is very little data regarding their use in paediatrics. The aim of this study was to analyse the treatment and outcome of UTI caused by CA-ESBL producing bacteria in children.

**Material and Methods:** Retrospective, descriptive, non-interventional study at a level III paediatric hospital during a 10.5 year period, from June 2007 to December 2017. All children with CA-ESBL producing bacteria identified in aseptically collected urine culture were included. UTI were considered CA if the child had no risk factors for infection and if isolation of the bacteria from urine occurred within the first 48 hours of hospitalisation. Phenotypic identification of the strains and their susceptibilities was made using the Vitek 2 system, E- test and disc diffusion (Kirby Bauer).

**Results:** 175 UTI caused by ESBL-producing bacteria were diagnosed during the study period, 34 (19%) of which were CA. Of these, the median age was 2 years and 5 months (1 month-16 years), with a median of 4 cases/year (maximum 8 cases in 2014 and minimum 2 cases in 2016). In 30 (88%) cases, it was the first UTI. In 25 (74%) the bacteria isolated were *E. coli*, in 4 (12%) *K. pneumoniae*, in 4 (12%) *P. mirabilis* and in one case (3%) *P. vulgaris*. After identification of the microorganism and its antimicrobial susceptibility, 33 (97%) children were re-evaluated and 24 (71%) had a repeat urine culture, which was positive in 3 (13%). In 6 (18%) cases, antibiotic treatment was modified. Four (12%) children had another UTI in the following month, one caused by an ESBL-producing *E. coli*. In 30 (88%) children, imaging was carried out, with no nephro-urological malformations detected.

**Conclusion:** In the last decade, about 20% of the UTI caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* were CA, with a relatively stable number of cases over the years. No nephro-urological malformations were identified in these children. Although the number of cases is small, the clinical and microbiological outcomes showed that most were successfully treated with non-carbapenem antibiotics, with low recurrence of UTI episodes in the following 6 months.

**Keywords:** Urinary tract infection, Children, Carbapenem, *Enterobacteriaceae*, Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL)

## INTRODUÇÃO

A infecção urinária (IU) é uma patologia muito comum em idade pediátrica. O seu tratamento adequado é essencial para prevenir a formação de cicatrizes renais, com consequente atingimento da função renal [1]. As bactérias envolvidas pertencem maioritariamente à família das *Enterobacteriaceae*: *Escherichia coli* (*E. coli*) é responsável por 60 a 90% dos casos, seguindo-se *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) e *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) [2].

As  $\beta$ -lactamases de espectro expandido (ESBL) são enzimas que hidrolizam o anel  $\beta$ -lactâmico presente em várias classes de antibióticos, inativando-o, conferindo desta forma às bactérias que as produzem resistência à penicilina, às cefalosporinas de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> gerações e ao aztreonam. Podem ainda ser resistentes a aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e cotrimoxazol e a suscetibilidade às cefamicinas (cefotaxima e cefotetan) tem vindo a diminuir. São suscetíveis aos carbapenemos [3] e, apesar de apresentarem frequentemente suscetibilidade *in vitro* à associação amoxicilina + ácido clavulânico, a sua utilização no tratamento destas infeções é ainda controversa [4].

Para a *E. coli*, estão descritos vários genes responsáveis por esta resistência: TEM-12, OXA, PER, GES, VEB-1 e BES-1 e o gene CTX-15 associado ao clone uropatogénico ST131 [5,6]. A identificação das primeiras estirpes de *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL ocorreu na Alemanha em 1983, estando inicialmente limitada a infeções nosocomiais em doentes adultos em unidades de cuidados intensivos [7]. Os primeiros casos adquiridos na comunidade (AC) foram reportados em 2001 [8] e as primeiras descrições em crianças surgiram entre 1999 e 2003 em França, inicialmente como causa de doença invasiva em unidades de cuidados intensivos pediátricos e neonatais [9,10].

Atualmente estas bactérias são um problema à escala global, com importância crescente nas infeções AC, nomeadamente nas IU e intra-abdominais [11], sendo uma causa emergente de IU em crianças [12]. Este fenómeno verifica-se principalmente na Ásia, onde cerca de 40% das *Enterobacteriaceae* uropatogénicas são produtoras de ESBL [13]. Mas, apesar de serem mais frequentes em países em desenvolvimento, têm também aumentado em países desenvolvidos [14] tal como os EUA, onde a prevalência de ESBL detetadas em crianças, englobando infeções AC e associadas aos cuidados de saúde, passou de 0,26% em 2001 para 0,92% em 2010-11 [15]. O mesmo tem ocorrido em alguns países europeus, de que são exemplo a França e a Alemanha [14,16,17].

Para além de maior tempo de internamento e de custos mais elevados quando comparados com os atribuídos a IU causadas por outros microrganismos [18], foi também reportado que, em casos de IU com bacteriémia, a mortalidade foi superior, particularmente em recém-nascidos [19,20].

Os carbapenemos são os antibióticos indicados para o tratamento destas infecções. No entanto, há já um número crescente e muito preocupante de *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases, responsáveis por uma mortalidade elevada [21], pelo que é do maior interesse reduzir o seu uso.

Antimicrobianos não carbapenemos têm sido utilizados com sucesso no tratamento destas IU em adultos, não se demonstrando diferenças nas taxas de cura clínica e bacteriológica, na mortalidade aos 14 dias e na recorrência destas infecções, comparativamente aos doentes tratados com carbapenemos [22- 26].

Sendo escassa a informação sobre utilização de antibióticos não carbapenemos no tratamento de IU causadas por bactérias produtoras de ESBL em pediatria, pretendemos avaliar a terapêutica instituída, a evolução (cura clínica e bacteriológica) e a recorrência das IU causadas por estas bactérias AC em crianças.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Estudo populacional retrospectivo**

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, sem intervenção, efetuado no Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), um hospital de nível III que presta cuidados de saúde a crianças e jovens até aos 17 anos e 364 dias, na região centro do país, abrangendo 392 112 crianças e adolescentes dos zero aos 18 anos (Instituto Nacional de Estatística, 2017). No período do estudo ocorreram, em média, 58 550 observações/ano no Serviço de Urgência. Até 2011, a faixa etária abrangida era até aos 13 anos e em fevereiro desse ano foi alargada até aos 18 anos. Os dados microbiológicos foram obtidos a partir da base de dados do Serviço de Patologia Clínica do CHUC. Incluíram-se todas as crianças com idades compreendidas entre os zero e os 18 anos, com isolamento de bacilos gram negativos produtores de ESBL na urina, entre junho de 2007 (data em que teve início a identificação laboratorial destes microrganismos) e dezembro de 2017 (10,5 anos).

### **Métodos microbiológicos**

Os bacilos gram negativos foram isolados da urina através de cultura, e a identificação fenotípica e das suscetibilidades antibióticas das *Enterobacteriaceae* foram realizadas recorrendo ao sistema automatizado Vitek 2 (bioMérieux, Marcy L'Etoile, France). Em caso de necessidade de confirmação de resultados recorreu-se aos métodos E-teste e de disco-difusão (Kirby Bauer).

As concentrações inibitórias mínimas foram interpretadas de acordo com os valores de referência do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

### **Critérios de inclusão**

Consideraram-se infeções AC as que ocorreram em doentes que não apresentavam fatores de risco e nos quais o isolamento da bactéria na urina ocorreu nas primeiras 48 horas de internamento.

Foram considerados fatores de risco: existência de internamento, intervenção cirúrgica, uso de antibióticos ou presença de dispositivo médico nos 30 dias anteriores ao episódio; realização de terapêutica renal de substituição, uso de profilaxia para IU, colonização gastrointestinal por *Enterobacteriaceae* produtora de ESBL, ventilação invasiva ou corticoterapia prolongada nos últimos 12 meses; baixo peso ao nascimento e existência de malformações nefro-urológicas e/ou infeções urinárias recorrentes [8,27- 30].

Só foram incluídas colheitas assépticas de urina, por punção suprapúbica, cateterismo vesical ou jato médio após lavagem.

### **Informação recolhida**

A partir da base de dados do Serviço de Patologia Clínica do CHUC foi obtida informação sobre a estirpe identificada em cada caso e as suas suscetibilidades aos antibióticos, sendo assim identificadas as crianças a incluir no estudo.

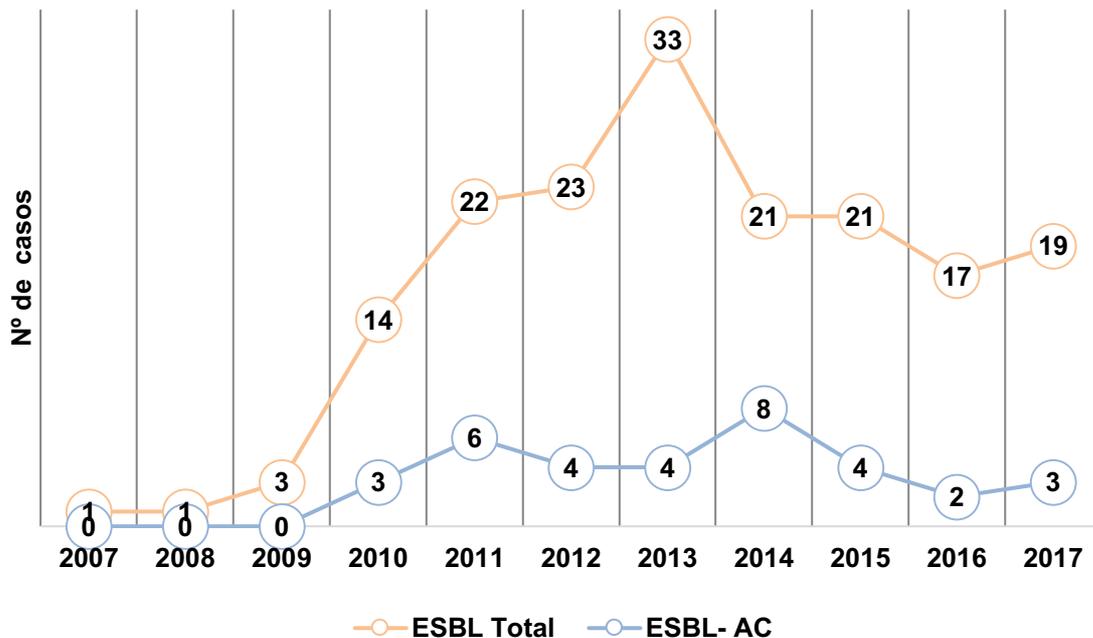
Foi recolhida a seguinte informação através da consulta dos processos clínicos: idade, sexo, data da colheita de urina, método de colheita, diagnóstico final (cistite ou pielonefrite), presença de fatores de risco, terapêutica empírica instituída, alteração do antibiótico, necessidade de internamento, realização de urocultura de controlo e seus resultados assim como a realização de exames imagiológicos e seus resultados, repetição de IU nos 6 meses subsequentes.

Foi considerada pielonefrite aguda toda a IU em criança com menos de 24 meses e todas as IU febris em crianças com mais de 24 meses. As restantes foram consideradas cistites. Foi definida como IU recorrente a ocorrência de duas pielonefrites agudas ou de três ou mais cistites agudas, ou uma pielonefrite aguda associada a uma cistite aguda.

## RESULTADOS

### Frequência de IU causadas por bactérias produtoras de ESBL-AC e evolução ao longo do período do estudo

Durante o período do estudo foram diagnosticadas 175 IU causadas por bactérias produtoras de ESBL, das quais 34 (19%) foram AC. A sua distribuição ao longo dos anos é apresentada na figura 1.



**Figura 1.** Distribuição anual do número total de IU causadas por bactérias produtoras de ESBL (ESBL Total) e do número IU causadas por bactérias produtoras de ESBL adquiridas na comunidade (ESBL-AC) durante o período do estudo.

Destaca-se um aumento mantido do número total de IU causadas por bactérias produtoras de ESBL até 2013 (ano em que foi atingido o valor máximo), mantendo-se relativamente estável desde então. Em relação às IU causadas por estas bactérias AC, as primeiras foram diagnosticadas em 2010 e, apesar de alguma variabilidade, os números mantiveram-se baixos e estáveis ao longo dos anos, com uma mediana de 4 casos/ano (máximo 8 casos em 2014 e mínimo 2 casos em 2016).

### Características demográficas e clínicas dos casos de IU causadas por bactérias produtoras de ESBL-AC

Pertenciam ao sexo feminino 18 (53%) casos. A idade mediana foi de 2 anos e 5 meses (1 mês - 16 anos). Em 30 (88%) casos tratou-se da primeira IU.

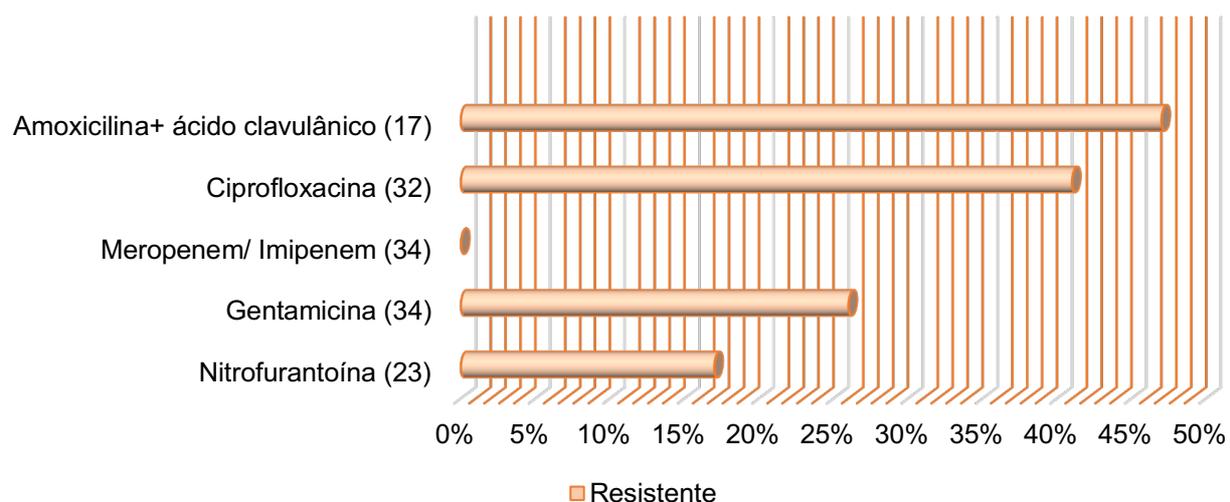
A colheita de urina foi realizada por jato médio em 27 (79%) casos, por cateterismo vesical em 6 (18%) e por punção suprapúbica em 1 (3%). Todas as colheitas foram realizadas no Serviço de Urgência.

O diagnóstico foi de pielonefrite aguda em 19 (56%) casos e cistite em 15 (44%).

### Dados microbiológicos das IU causadas por bactérias produtoras de ESBL-AC

As bactérias identificadas foram *E. coli* em 25 (74%), *K. pneumoniae* em 4 (12%), *P. mirabilis* também em 4 (12%) e *P. vulgaris* em 1 (3%).

Na figura 2 são apresentadas as resistências das bactérias isoladas a diferentes antibióticos. Todas demonstraram suscetibilidade *in vitro* aos carbapenemos (meropenem/imipenem) e 9 (26%) eram resistentes à gentamicina. Nos 17 casos em que o antibiograma incluiu a amoxicilina + ácido clavulânico, 8 (47%) eram resistentes a este antibiótico. Em relação à ciprofloxacina, 13 (41%) das 32 amostras testadas eram-lhe resistentes.



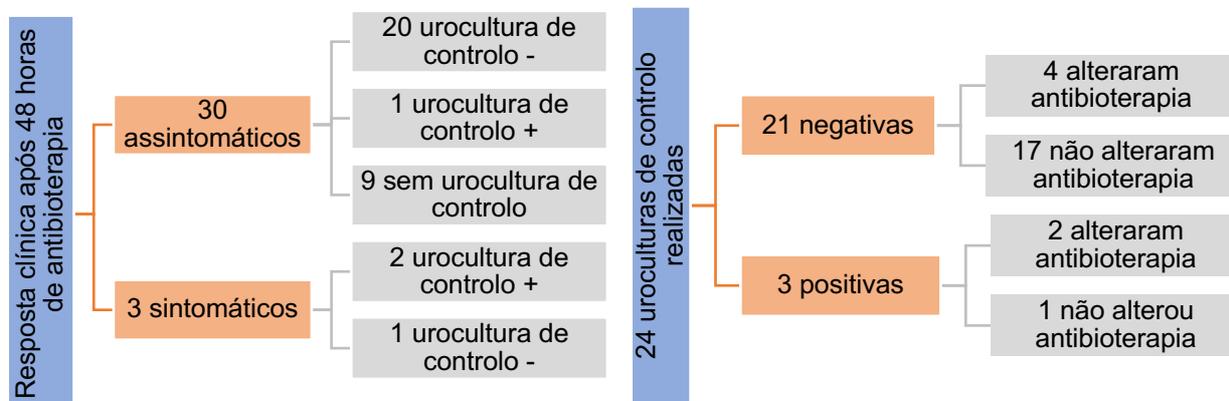
**Figura 2.** Percentagem de bactérias produtoras de ESBL resistentes aos antibióticos testados. O número de estirpes testadas para cada antibiótico é apresentado entre parêntesis.

### Tratamento e evolução clínica das IU causadas por bactérias produtoras de ESBL-AC

A terapêutica empírica foi realizada com cefuroxime-axetil em 19 (56%) casos e com amoxicilina + ácido clavulânico em 15 (44%), de acordo com o protocolo de orientação clínica em vigor no Hospital Pediátrico-CHUC.

Foram reavaliadas 33 (97%) crianças: 30 (91%) estavam assintomáticas e 3 (9%) mantinham queixas; 24/33 (73%) repetiram urocultura, que foi positiva em 3 (13%). A evolução clínica e o resultado da urocultura de controlo apresentam-se na figura 3. Nos 3 casos sintomáticos, 2

tinham urocultura de controlo positiva e, dos 21 assintomáticos que fizeram controlo, apenas um tinha urocultura positiva.



**Figura 3.** Evolução clínica e resultado da urocultura de controlo às 48 horas após instituição da terapêutica antibiótica empírica.

Como apresentado na tabela 1, houve 3 casos em que a urocultura de controlo foi positiva, estando dois sintomáticos e um assintomático. Todos tinham o diagnóstico de pielonefrite e estavam sob tratamento com cefuroxime-axetil. Foi alterada a antibioterapia nos dois sintomáticos: num para cotrimoxazol e noutra para carbapenemo (meropenem). Em todos estes doentes a segunda urocultura de controlo revelou-se negativa. Todos estavam assintomáticos na segunda reavaliação.

**Tabela 1.** Terapêutica antibiótica e evolução dos casos em que a urocultura de controlo foi positiva.

Bactéria isolada na primeira IU	Antibiótico empírico inicial	Primeira urocultura de controlo	Antibiótico administrado	Segunda urocultura de controlo
<i>K. pneumoniae</i>	Cefuroxime-axetil	<i>K. pneumoniae</i>	Meropenem	Negativa
<i>E. coli</i>	Cefuroxime-axetil	<i>E. coli</i>	Cotrimoxazol	Negativa
<i>E. coli</i>	Cefuroxime-axetil	<i>E. coli</i>	Sem alteração da antibioterapia	Negativa

Houve quatro crianças com urocultura de controlo negativa nas quais foi modificada a antibioterapia empírica inicial após conhecimento do antibiograma: num dos casos foi alterada para um carbapenemo por agravamento clínico, e nos restantes três casos foi prescrito cotrimoxazol, apesar de estarem assintomáticos.

Dos 28 casos que foram tratados apenas com antibióticos β-lactâmicos, 27 (96%) foram sujeitos a reavaliação e todos tiveram resolução dos sintomas.

Houve a necessidade de internamento em três casos, com uma duração média de 4,3 dias (2-9 dias), todos pequenos lactentes.

Em 30 (88%) casos foi realizada investigação imagiológica, não se tendo detetado malformações nefro-urológicas.

Nos seis meses seguintes, houve nova IU em 4/34 (12%) casos, ocorrendo em todos nos primeiros 30 dias após a primeira IU, tal como apresentado na tabela 2. Em todas estas crianças o tratamento tinha sido com antibióticos β-lactâmicos e tinha havido cura clínica e laboratorial após o primeiro episódio. Foram identificados microrganismos não produtores de ESBL em três destes casos, e num caso com pielonefrite aguda foi isolada *E. coli* produtora de ESBL. Os diagnósticos do novo episódio de infeção foram os mesmos do primeiro: três casos de cistite aguda e uma pielonefrite aguda.

**Tabela 2.** Características clínicas e microbiológicas das crianças que repetiram IU nos 6 meses após o primeiro episódio.

<b>Tipo de IU</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Bactéria na 1ª IU (ESBL+)</b>	<b>Antibiótico inicial na 1ª IU</b>	<b>Alteração do antibiótico na 1ª IU</b>	<b>Bactéria na 2ª IU</b>	<b>Malformações urológicas</b>
<b>Cistite</b>	3	<i>P. mirabilis</i>	Amoxiclav	Não	<i>K. pneumoniae</i> ESBL-	Não
<b>Cistite</b>	13	<i>E. coli</i>	Amoxiclav	Não	<i>E. coli</i> ESBL-	Sem avaliação imagiológica
<b>Cistite</b>	3	<i>P. mirabilis</i>	Amoxiclav	Não	<i>P. mirabilis</i> ESBL-	Sem avaliação imagiológica
<b>Pielonefrite</b>	15	<i>E. coli</i>	Cefuroxime-axetil	Não	<i>E. coli</i> ESBL+	Não

Legenda: Amoxiclav – amoxicilina + ácido clavulânico.

## DISCUSSÃO

Este estudo apresenta a experiência de um centro pediátrico no tratamento de IU causadas por bactérias produtoras de ESBL-AC, num período temporal de 10,5 anos.

Estas infeções foram detetadas pela primeira vez no Hospital Pediátrico-CHUC em 2010 e o seu número manteve-se relativamente estável ao longo do período de estudo. A maioria das crianças foi tratada com antibióticos não carbapenemos  $\beta$ -lactâmicos, tendo-se observado uma elevada taxa de cura clínica e microbiológica e baixa taxa de recorrência de infeções pelo mesmo agente.

Nos últimos anos, tem-se assistido a um aumento preocupante da identificação de bactérias produtoras de ESBL, não só em infeções associadas aos cuidados de saúde, mas também em infeções AC. Em idade pediátrica, a incidência de IU causadas por estas bactérias tem vindo a aumentar, sendo uma fonte de preocupação no que diz respeito à antibioterapia [31]. Na Europa, estas infeções são mais frequentes a Sul e Oriente. Segundo o *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)* publicado em 2017, a prevalência de *E. coli* resistente às cefalosporinas de 3ª geração em Portugal, no triénio 2013-2016, foi de 16,1%, estando acima da média europeia (12,4%) e tendo sofrido um aumento de 0,4% entre 2014 e 2016. No que diz respeito às estirpes invasivas de *K. pneumoniae*, a percentagem de resistências em Portugal foi de 46,7%, sendo a média europeia de 25,7% [14]. Estes dados incluem estirpes de adultos e crianças, associadas aos cuidados de saúde e AC.

Num estudo caso-controlo realizado no Hospital Pediátrico – CHUC no período de 2007 a 2009, que procurou determinar fatores de risco e avaliar as infeções causadas por bacilos produtores de ESBL associado aos cuidados de saúde e AC, 39,1% (n=9) corresponderam a IU, a maioria AC (n=6) [27]. Num estudo efetuado em Espanha, no período de 2015 a 2016, em crianças com idade inferior ou igual a 14 anos, a prevalência das IU causadas por *E. coli* produtoras de ESBL-AC foi de 9,2% (n=21/229) [32]. Num hospital pediátrico em Israel, no período de 2003 a 2010, a prevalência de *E. coli* produtoras de ESBL foi de 1% (n=6/562) e de *Klebsiella spp* de 0,4% (n=2/562) [33].

No presente estudo, não se avaliou a prevalência das IU causadas por microrganismos produtores de ESBL, mas observámos que 19% das IU causadas por microrganismos produtores de ESBL foram AC. Neste grupo, o fenótipo ESBL foi mais vezes identificado entre estirpes de *E. coli*, tal como referido noutros estudos [33].

Têm sido descritos, em adultos, fatores de risco para colonização por microrganismos produtores de ESBL, assim como fatores de risco associados a IU-AC causadas por estas bactérias. Os dados em idade pediátrica são escassos. No estudo caso-controlo efetuado neste hospital e acima mencionado, foram identificados como fatores de risco a realização de

antibioterapia nos 30 dias anteriores e a existência de patologia crónica que obrigasse a múltiplas visitas hospitalares. A ventilação invasiva nos 30 dias anteriores mostrou-se um fator de risco independente, provavelmente por aumentar a colonização por estes microrganismos [27]. Num estudo caso-controlo realizado na Turquia, no período de 2004 a 2006, que incluiu crianças com IU causada por estas bactérias, verificou-se também que a presença de doença crónica e internamento nos últimos três meses correspondiam a fatores de risco independentes para estas infeções [34]. Outros fatores de risco descritos são as infeções urinárias recorrentes, as malformações nefro-urológicas, a profilaxia antibiótica com cefalosporinas e as IU prévias por estirpes de *Klebsiella spp*, mesmo que se tratassem de estirpes não produtoras de ESBL [28].

As IU em idade pediátrica estão associadas a maior morbidade não só relacionada com o episódio agudo, assim como a longo-prazo, com o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial e doença renal crónica [35]. As cicatrizes renais ocorrem numa pequena proporção das crianças, no entanto, são a causa mais importante das complicações [36]. Um estudo de coorte retrospectivo, que englobou uma amostra de crianças dos dois meses aos seis anos com um primeiro ou segundo episódio de IU, obtida de dois estudos longitudinais conduzidos previamente nos Estados Unidos da América, e com uma duração de seguimento de dois anos, encontrou uma relação entre o atraso no início da antibioterapia em crianças com IU febril e o desenvolvimento de cicatriz renal [37].

Neste estudo, o resultado do antibiograma dos bacilos isolados encontra-se em consonância com os dados da literatura relativamente ao leque restrito de opções terapêuticas. Apesar da resistência aos carbapenemos descrita em diversos estudos [38,39], verificámos que todas as estirpes isoladas lhes eram suscetíveis.

Os antibióticos carbapenemos são a terapêutica de primeira linha recomendada para tratamento das IU causadas por gérmes produtores de ESBL. No entanto, o seu uso deve ser criterioso pelo aumento da incidência das *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos em todo o mundo [38]. Uma explicação para o aparecimento de carbapenemases é o facto da utilização de carbapenemos induzir mutações a nível de proteínas da membrana externa bacteriana, levando também à seleção de  $\beta$ -lactamases capazes de os hidrolisar [39]. A exposição prévia a antibióticos, nomeadamente cefalosporinas, parece ser um fator de risco independente e consistente para a emergência de bactérias produtoras de ESBL e de carbapenemases [40].

Antimicrobianos não-carbapenemos têm sido utilizados com sucesso no tratamento destas infeções em adultos, o que tem implicações importantes na prática clínica diária. Alguns autores apontam defesas locais, para além da elevada concentração atingida no sistema urinário para alguns antibióticos que são excretados na urina, como os principais facilitadores

de uma evolução favorável nessas situações [41,42]. No entanto, há poucos estudos em idade pediátrica sobre a utilização destes antibióticos no tratamento das IU causadas por bactérias produtoras de ESBL.

A concentração inibitória mínima (CIM) é um dos parâmetros farmacodinâmicos utilizados como indicadores na escolha do antibiótico, porém é um parâmetro *in vitro*. A avaliação da resposta clínica deve também ser utilizada nas decisões terapêuticas após utilização do antibiótico *in vivo* [42].

Num estudo retrospectivo conduzido num hospital terciário da Finlândia, no período de 2007 a 2016, que englobou 34 crianças e adolescentes até aos 18 anos com IU causada por bactérias produtoras de ESBL, observou-se que 88% (n=30) destas infeções foram tratadas com sucesso com cefalosporinas [43].

Adicionalmente, outro estudo retrospectivo realizado em Tóquio entre 2006 e 2016, que incluiu crianças com IU febril causadas por *E. coli* produtoras de ESBL, concluiu que 80% destas (n=12/15) foram tratadas com sucesso com antibióticos não-carbapenemos [42].

Recentemente, outros antibióticos não-carbapenemos tais como a fosfomicina, têm sido utilizados com sucesso no tratamento das IU causadas por bactérias produtoras de ESBL em adultos. Uma revisão sistemática publicada em 2010, concluiu que as cistites causadas por estas estirpes apresentaram uma boa resposta clínica à terapêutica com fosfomicina (93,8%, n=75/80), nomeadamente em estirpes de *E. coli*. [44] Apesar da evidência clínica ainda ser limitada, este antibiótico poderá também ser uma opção terapêutica nas IU causadas por estes microrganismos.

Os aminoglicosídeos têm demonstrado eficácia variável, sendo o mais promissor a amicacina [45]. Um estudo retrospectivo realizado de 2015 a 2016, que incluiu crianças dos 2 aos 18 anos com cistites causadas por estirpes de *E. coli* produtoras de ESBL-AC, concluiu que a cura clínica ocorreu em 96% (n=51/53) dos casos [46].

Uma análise retrospectiva realizada na Coreia do Sul, verificou que não existiam diferenças estatisticamente significativas entre as crianças com IU por *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL tratadas com antibióticos não-carbapenemos (cefotaxima, piperacilina-tazobactam e amicacina) e com carbapenemos [41].

No nosso estudo, a cura clínica ocorreu em 91% (n=30/33) dos casos com terapêutica empírica inicial com cefuroxime-axetil ou amoxicilina + ácido clavulânico. Destes, nos que realizaram urocultura de controlo, a cura laboratorial foi de 95% (n=20/21). Em alguns casos, a antibioterapia empírica não foi alterada após conhecimento de ausência de suscetibilidade *in vitro* dado o curso clínico favorável.

A maioria das crianças realizou avaliação imagiológica complementar com ecografia renovesical e não foram detetadas malformações nefro-urológicas.

Neste estudo, quatro crianças tiveram um novo episódio de IU nos 6 meses subsequentes ao primeiro episódio. Em um dos casos, a bactéria responsável pela nova infecção correspondia novamente a uma estirpe de *E. coli* produtora de ESBL. Na primeira infecção não tinha sido alterada a antibioterapia empírica, por haver uma resposta clínica favorável.

A informação sobre a taxa de recorrência destas infecções, de acordo com a terapêutica antimicrobiana utilizada, é muito escassa. Um estudo retrospectivo realizado na Coreia do Sul, que comparou os resultados de IU causadas por bactérias produtoras de ESBL tratadas com antibióticos não-carbapenemos e carbapenemos num período de 5 anos, não encontrou diferença estatisticamente significativa na recorrência de IU entre os dois grupos [41].

Como aspetos fortes deste estudo, destacamos o facto de só ter incluído casos de IU com colheita assética de urina e o ter ocorrido reavaliação clínica em quase todos os casos. Como limitações, destacamos o facto se basear numa análise retrospectiva, com uma amostra relativamente pequena. Adicionalmente, nem todas as crianças fizeram urocultura de controlo.

Tendo em conta os resultados aqui apresentados, as resistências locais, e o conhecimento científico atual, parece-nos adequado manter como orientação o tratamento empírico inicial com antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, fazendo um controlo clínico e laboratorial nos casos em que se identifica um microrganismo resistente *in vitro* ao antibiótico que está a ser utilizado. Se houver cura clínica e laboratorial esse antibiótico poderá ser mantido.

É fundamental manter vigilância microbiológicas destas bactérias e, como proposta para estudos futuros, seria importante englobar outros hospitais do país e estendê-lo a crianças com fatores de risco. Seria também importante conhecer a suscetibilidade à fosfomicina, que foi testada num número reduzido de casos, já que este antimicrobiano pode ser uma opção viável no tratamento das cistites por estes microrganismos.

## CONCLUSÃO

Na última década, cerca de 20% das IU causadas por *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL foram adquiridas na comunidade, em doentes sem malformações nefro-urológicas, sem tendência de aumento ao longo dos anos. Embora os números sejam pequenos, a evolução clínica e microbiológica mostrou que a maioria foi tratada com sucesso com antimicrobianos não carbapenemos do grupo dos  $\beta$ -lactâmicos, com baixa ocorrência de novos episódios de IU nos 6 meses seguintes.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Professora Doutora Fernanda Rodrigues e à Doutora Ana Brett pela orientação, rigor e tempo dispensado.

Agradeço à Dra. Ana Sofia Simões pela recolha de dados e apoio na redação do artigo.

Agradeço ao Serviço de Patologia Clínica do Hospital Pediátrico- CHUC pela informação fornecida.

Agradeço aos meus Pais por todo o apoio.

## **OBSERVAÇÕES**

Apresentado sob a forma de poster na *36th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases* em Malmö, Suécia, que decorreu entre 28 de Maio e 2 de Junho de 2018.

Apresentado sob a forma de comunicação oral na Sessão Clínica do Hospital Pediátrico, a 20 de Dezembro de 2018.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lagree M, Bontemps S, Dessein R, Angoulvant F, Madhi F, Martinot A, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae, national study of antimicrobial treatment for pediatric urinary tract infection. *Med Mal Infect*. 2018;48:193-201.
2. Oliveira G, Saraiva, J. Lições de Pediatria Vol. I e II. 1ªed. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2017.
3. Jacoby GA. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino-beta-lactams. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11:875-87.
4. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall M, Kortmann W, Verlind J, Mulder F, Scharringa J, et al. Ceftibuten plus amoxicillin-clavulanic acid for oral treatment of urinary tract infections with ESBL producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: a retrospective observational case-series. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:2021-5.
5. Eltai NO, Al Thani AA, Al-Ansari K, Deshmukh AS, Wehedy E, Al-Hadidi SH, et al. Molecular characterization of extended spectrum  $\beta$  -lactamases enterobacteriaceae causing lower urinary tract infection among pediatric population. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:90.
6. Cheng MF, Chen WL, Hung WY, Huang IF, Chiou YH, Chen YS, et al. Emergence of extended spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* O25b-ST131: a major community-acquired uropathogen in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:469-75.
7. Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA, Medeiros AA, Eliopoulos GM, Moellering RC, et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum beta-lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:2193-9.
8. Calbo E, Romaní V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:780–78.
9. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: old foe, emerging threat. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1389-97.
10. 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:e798-803.
11. Park SY, Kang CI, Wi YM, Chung DR, Peck KR, Lee NY, et al. Risk factors and molecular epidemiology of community-onset, multidrug resistance extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing. *Korean J Intern Med*. 2017;32:146-57.
12. Zhao WH, Hu ZQ. Epidemiology and genetics of CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in Gram-negative bacteria. *Crit Rev Microbiol*. 2013;39:79-101.

13. Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2016;73:547-57.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2016 [document on the Internet]. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017 [updated 2017 Jan, cited 2018 Nov 5].  
Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2015>.
15. Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, Laxminarayan R, Program CEP. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999-2011. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3:320-8.
16. Martin D, Fougnot S, Grobost F, Thibaut-Jovelin S, Ballereau F, Gueudet T, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in community-onset urinary tract infections in France in 2013. *J Infect.* 2016;72:201-6.
17. Leistner R, Schröder C, Geffers C, Breier AC, Gastmeier P, Behnke M. Regional distribution of nosocomial infections due to ESBL-positive Enterobacteriaceae in Germany: data from the German National Reference Center for the Surveillance of Nosocomial Infections (KISS). *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:255.e1-5.
18. Nieminen O, Korppi M, Helminen M. Healthcare costs doubled when children had urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria. *Acta Paediatr.* 2017;106:327-33.
19. Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Pediatric Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0171216.
20. Blomberg B, Jureen R, Manji KP, Tamim BS, Mwakagile DS, Urassa WK, et al. High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-negative bacteria with extended-spectrum beta-lactamases in Dar es Salaam, Tanzania. *J Clin Microbiol.* 2005;43:745-9.
21. Apisarnthanarak A, Hsu LY, Khawcharoenporn T, Mundy LM. Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: how to prioritize infection prevention and control interventions in resource-limited settings? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:147-57.
22. Aris P, Boroumand MA, Rahbar M, Douraghi M. The Activity of Fosfomycin Against Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Isolates of Enterobacteriaceae Recovered from Urinary Tract Infections: A Single-Center Study Over a Period of 12 Years. *Microb Drug Resist.* 2018;24:607-12.

23. Liu HY, Lin HC, Lin YC, Yu SH, Wu WH, Lee YJ. Antimicrobial susceptibilities of urinary extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to fosfomicin and nitrofurantoin in a teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44:364-8.
24. Doi A, Shimada T, Harada S, Iwata K, Kamiya T. The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e159-6.
25. Asakura T, Ikeda M, Nakamura A, Koder S. Efficacy of empirical therapy with non-carbapenems for urinary tract infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Int J Infect Dis*. 2014;29:91-5.
26. Álvarez J, Rojas Á, Carvajal C, Revello J, Meza P, Guggiana P, et al. [Evaluation of susceptibility and response to therapy with piperacillin-tazobactam in patients with infections caused by *Escherichia coli* with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) CTX-M]. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35:343-50.
27. Dias A, Oliveira G, Oliveira H, Marques M, Rodrigues F. [Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing bacilli in a paediatric hospital]. *Acta Med Port*. 2011;24 Suppl 2:197-206.
28. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr*. 2013;163:1417-21.
29. Haverkate MR, Platteel TN, Fluit AC, Cohen Stuart JW, Leverstein-van Hall MA, Thijsen SFT, et al. Quantifying within-household transmission of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2017;2346.e1-.e7.
30. Herindrainy P, Rabenandrasana MAN, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana FMJ, Padget M, de Lauzanne A, et al. Acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing *enterobacteriaceae* in neonates: A community based cohort in Madagascar. *PLoS One*. 2018;13:e0193325.
31. Fan NC, Chen HH, Chen CL, Ou LS, Lin TY, Tsai MH, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47:399-405.
32. Pérez Heras I, Sanchez-Gomez JC, Beneyto-Martin P, Ruano-de-Pablo L, Losada-Pinedo B. Community-onset extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* in urinary tract infections in children from 2015 to 2016: Prevalence, risk factors, and resistances. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8571.
33. Sakran W, Smolkin V, Odetalla A, Halevy R, Koren A. Community-acquired urinary tract infection in hospitalized children: etiology and antimicrobial resistance. A comparison between first episode and recurrent infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54:479-83.

34. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:919-25.
35. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67:546-58.
36. Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, Watt IS, Kleijnen J. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2005;5:2.
37. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr*. 2016;170:848-54.
38. Han SB, Lee SC, Lee SY, Jeong DC, Kang JH. Aminoglycoside therapy for childhood urinary tract infection due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Infect Dis*. 2015;15:414.
39. Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The Use of Noncarbapenem  $\beta$ -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Infections. *Clin Infect Dis*. 2017;64:972-80.
40. Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, Bogan C, Dhar S, Hayakawa K, et al. Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:817-30.
41. Lee B, Kang SY, Kang HM, Yang NR, Kang HG, Ha IS, et al. Outcome of Antimicrobial Therapy of Pediatric Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Infect Chemother*. 2013;45:415-21.
42. Abe Y, Inan-Erdogan I, Fukuchi K, Wakabayashi H, Ogawa Y, Hibino S, et al. Efficacy of non-carbapenem antibiotics for pediatric patients with first febrile urinary tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Infect Chemother*. 2017;23:517-22.
43. Vakkilainen S, Pätäri-Sampo A, Saxén H. Outcome of children with ESBL-E. coli acute pyelonephritis treated with cephalosporins. *J Infect*. 2018;77:75-81.
44. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:43-50.
45. Madhi F, Jung C, Timsit S, Levy C, Biscardi S, Lorrot M, et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. *PLoS One*. 2018;13:e0190910.

46. Polat M, Kara SS. Once-daily intramuscular amikacin for outpatient treatment of lower urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing. *Infect Drug Resist.* 2017;10:393-9.