

# Bactérias Multirresistentes Associadas aos Cuidados de Saúde num Hospital Pediátrico: Experiência de Cinco Anos



## Health Care Associated Multidrug-Resistant Bacteria in a Pediatric Hospital: Five Year Experience

Patrícia MAÇÃO<sup>1</sup>, João Casalta LOPES<sup>2</sup>, Henrique OLIVEIRA<sup>3</sup>, Guiomar OLIVEIRA<sup>4</sup>, Fernanda RODRIGUES<sup>1</sup>  
*Acta Med Port* 2013 Jul-Aug;26(4):385-391

### RESUMO

**Introdução:** Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento das infeções por bactérias multirresistentes. Os dados pediátricos no global, e em particular em Portugal, são escassos.

**Objetivos:** Avaliar a evolução das infeções por bactérias multirresistentes associadas aos cuidados de saúde num hospital pediátrico.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo de incidência efetuado nas enfermarias médicas, cirúrgicas e de cuidados intensivos num hospital pediátrico nível III, entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2009. As bactérias multirresistentes estudadas foram *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (SAMR), bacilos gram negativos produtores de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido (ESBL), *Enterococcus spp* resistentes à vancomicina (ERV), *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes (PAMR) e *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenems. Foram analisados dados demográficos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos e presença de fatores de risco.

**Resultados:** Durante o período de estudo foram identificadas 106 bactérias multirresistentes associadas, correspondentes a 72 crianças, com predomínio do sexo masculino (65,3%). As bactérias multirresistentes mais frequentemente identificadas foram SAMR (35,8%), PAMR (29,2%) e bacilos gram negativos com fenótipo ESBL (17,9%). Destas 106 bactérias multirresistentes, 45 (42,5%) foram identificadas em infeção. Ao longo do período de estudo, a proporção anual de infeções por bactérias multirresistentes variou entre 32,0% em 2006 e 55,6% em 2009 ( $p = 0,376$ ). A taxa de incidência global de infeção por estas bactérias foi de 0,400 por 1 000 dias de internamento, correspondendo a 0,274 infeções por 100 internamentos, valor que se manteve estável ao longo dos cinco anos. Predominaram as infeções da corrente sanguínea (31,1%), intra-abdominais (20,0%), associadas a cateter venoso central (17,8%) e da pele e tecidos moles (11,1%). Todas as crianças tinham fatores de risco e os mais frequentemente identificados foram antibioterapia prévia e doença crónica de base (> 90%). Seis crianças (13,3%) faleceram durante o internamento.

**Conclusões:** Ao longo do período de estudo, a proporção de bactérias multirresistentes apresentou uma tendência de aumento, embora sem significado estatístico. As taxas de incidência de infeção mantiveram-se estáveis. SAMR foram as bactérias mais frequentemente identificadas, seguidas por PAMR e bacilos gram negativos ESBL. O tipo de infeção mais frequente foi da corrente sanguínea, seguido pelas infeções intra-abdominais e as associadas a dispositivos invasivos. A totalidade das crianças apresentava fatores de risco, nomeadamente antibioterapia prévia e doença crónica de base.

**Palavras-chave:** Adolescente; Antibacterianos; Bactérias Multirresistentes; Criança.

### ABSTRACT

**Introduction:** In recent years there has been an increase of infections caused by multidrug-resistant bacteria. Paediatric data are scarce, particularly at national level.

**Aims:** To analyse trends of health-care associated multidrug-resistant bacteria infections in a paediatric hospital.

**Material and Methods:** A retrospective incidence study was conducted in medical, surgical and intensive care wards in a level III paediatric hospital, from January 2005 to December 2009. The studied multidrug-resistant bacteria were methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), ESBL-producing bacilli, vancomycin-resistant *Enterococcus spp*, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (PA-MDR) and *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenems. Demographic, clinical and laboratory data, treatment and presence of risk factors for these infections were analysed.

**Results:** During the study period 106 multidrug-resistant bacteria were identified, related to 72 children, predominantly male (65.3%). The most frequently identified multidrug-resistant bacteria were MRSA (35.8%), PA-MDR (29.2%) and ESBL-producing bacilli (17.9%). Of the 106 multidrug-resistant bacteria, 45 (42.5%) were causing infection. During the study period the annual proportion of infections caused by multidrug-resistant bacteria went up from 32.0% in 2006 to 55.6% in 2009 ( $p = 0.376$ ). The overall incidence rate of infection was 0.400 per 1 000 hospitalization-days, corresponding to 0.274 infections per 100 admissions, remaining stable over the five years. The most frequent infections were bloodstream (31.1%), intra-abdominal (20.0%), catheter-related (17.8%) and skin and soft tissue (11.1%). All children had risk factors and the most frequently identified were previous antibiotic therapy and underlying chronic disease (> 90%). Six children (13.3%) died during hospitalisation.

**Conclusions:** During the study period, there was an increase in the proportion of multidrug-resistant bacteria but with no statistical significance. The overall incidence rate of multidrug-resistant bacteria infection remained stable. MRSA were the most frequently identified bacteria, followed by PA-MDR and ESBL-producing bacilli. Bloodstream infections were the most frequent infections, followed by intra-abdominal and catheter-related. All children had risk factors, mainly previous antibiotic therapy and chronic disease.

**Keywords:** Adolescent; Anti-Bacterial Agents; Child; Drug Resistance, Multiple, Bacterial.

1. Unidade de Infeciologia. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

2. Serviço de Biofísica. Instituto Biomédico de Investigação de Luz e Imagem. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

3. Laboratório de Microbiologia. Serviço de Patologia Clínica. Hospital Geral. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

4. Centro do Desenvolvimento. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

Recebido: 29 de Setembro de 2012 - Aceite: 07 de Maio de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

## INTRODUÇÃO

A descoberta dos antibióticos constituiu um progresso inquestionável da medicina do século XX. No entanto, a eficácia dos mesmos foi em alguns casos rapidamente superada pela capacidade que as bactérias têm de adquirir resistência modificando o seu genoma por mutação ou incorporando genes provenientes de outros microrganismos por diferentes sistemas de transferência genética.<sup>1</sup>

Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento preocupante de infeções por bactérias multirresistentes (BMR), o que representa um problema muito importante à escala mundial, pelo consequente aumento das taxas de morbilidade e mortalidade e pelos custos que as infeções por estes germens acarretam.<sup>2,3</sup> As taxas de incidência de infeção por estas bactérias são um indicador de qualidade dos serviços de saúde.

Do ponto de vista clínico, as BMR mais relevantes são *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente (SAMR), bacilos gram negativos produtores de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido (ESBL), *Enterococcus spp* resistentes à vancomicina (ERV), *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.<sup>4</sup>

Estão descritos vários fatores de risco para infeções por estas bactérias tais como consumo inadequado de antimicrobianos, não cumprimento de medidas de controlo de infeção, gravidade e complexidade de doenças crónicas, internamentos prolongados e maior utilização de dispositivos invasivos.<sup>1,2,5</sup>

Há no entanto diferenças importantes entre países, regiões e instituições e entre crianças e adultos no que diz respeito a este tipo de infeções.

Os estudos de incidência são ferramentas muito úteis na monitorização destas infeções numa determinada população, permitindo ainda comparações mais fidedignas entre instituições.

Também nas infeções adquiridas na comunidade se tem revelado crescente a importância destes germens, nomeadamente dos SAMR.<sup>6</sup>

O problema das BMR é ainda mais grave devido à escassez de novos anti-microbianos em investigação.<sup>7,8</sup>

Por todos estes motivos, a vigilância epidemiológica nacional e institucional é essencial, de modo a ser identificada a dimensão do problema e as suas potenciais causas, bem como conduzir à implementação de medidas de prevenção de aparecimento e disseminação destes germens.

Pretende-se com este trabalho avaliar a evolução das taxas de infeção por BMR em crianças internadas num hospital pediátrico de nível III em Portugal e analisar os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos relativos a esses casos. Pretende-se ainda avaliar a existência de fatores de risco.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de incidência retrospectivo, efetuado num hospital pediátrico de nível III que serve uma população de 324 458 crianças e adolescentes, dos zero aos 18 anos de idade, da região centro do país.<sup>9</sup> Dispõe

de 82 camas de internamento (Enfermarias de Medicina e Cirúrgicas, Oncologia, Cuidados Intensivos e Transplante Hepático), registando-se anualmente cerca de 3 000 internamentos e 55 000 atendimentos no Serviço de Urgência.

Através da base informática do Laboratório de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica foram identificadas todas as crianças internadas no hospital com isolamento, em qualquer produto biológico, dos seguintes germens: SAMR, ESBL, ERV, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes, entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2009 (cinco anos). A identificação do fenótipo ESBL iniciou-se na instituição em Julho de 2007.

Definiu-se multirresistência como:

- resistência a três ou mais classes de antimicrobianos para *Pseudomonas aeruginosa* de acordo com critérios do European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)<sup>10</sup>;

- resistência à metilicina para *S. aureus*, vancomicina para *Enterococcus spp*, carbapenems para *Acinetobacter baumannii* e presença de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido para bacilos gram negativos.<sup>11,12</sup>

Considerou-se infeção quando o microorganismo foi isolado a partir de fluidos ou tecidos biologicamente estéreis, utilizando-se os critérios do Centers for Disease Control and Prevention (CDC).<sup>13</sup> Foi considerada colonização a presença de microorganismos na pele ou mucosas, feridas abertas ou secreções, sem causar sinais ou sintomas adversos.<sup>13</sup> Nos casos em que o mesmo germen foi identificado mais do que uma vez no mesmo doente e no mesmo internamento, foi apenas contabilizado uma vez, correspondendo sempre ao primeiro episódio de infeção por esta bactéria. Se a bactéria foi identificada em mais do que um produto biológico estéril durante a mesma infeção, foi apenas considerada uma vez, correspondendo ao primeiro produto no qual foi isolada.

Definiu-se infeção associada aos cuidados de saúde quando esta foi diagnosticada 48 horas depois da admissão hospitalar ou antes das 48 horas após a admissão se o doente teve alta de uma instituição de saúde nas duas semanas anteriores ou se foi transferido de outra unidade hospitalar.<sup>14</sup> Ainda de acordo com as definições do CDC foram também consideradas infeções associadas aos cuidados de saúde quando estavam presentes fatores de risco extrínsecos (cateter venoso central, sonda vesical, alimentação parentérica, ventilação invasiva) ou cirurgia recente.<sup>13</sup>

A existência de fatores de risco para infeção por BMR foi avaliada através da consulta dos processos clínicos, de onde se obtiveram também as seguintes variáveis: idade, género, número de dias de internamento até ao isolamento do germen, número total de dias de internamento, existência de internamento prévio nos últimos três meses, existência de patologia crónica, imunossupressão (incluindo-se imunodeficiência primária ou secundária, neutrófilos < 1000/mm<sup>3</sup> e terapêutica imunossupressora), intervenção cirúrgica prévia (nos últimos 12 meses ou mais no caso de cirurgias com colocação de próteses ou transplante), uso

de antibióticos nos últimos seis meses, ventilação invasiva, alimentação parentérica e presença de cateter venoso central (CVC).

A informação sobre o número total de internamentos foi fornecida pelo Serviço de Planeamento e Controlo de Gestão do hospital.

Foram usados dois indicadores de vigilância epidemiológica: i) incidência de infeção por BMR por 1000 dias de internamento e ii) incidência de infeção por BMR por cada 100 internamentos. Variações nas taxas de incidência de infeção foram analisadas desde 2005 a 2009.

### Dados Microbiológicos

As BMR foram identificadas em produtos biológicos (sangue, urina, fezes, líquido cefaloraquídeo, líquido peritoneal, líquido biliar, líquido pleural, líquido articular, líquido de abscesso, secreções respiratórias, exsudados de ferida) e ponta de cateter/dreno por cultura. Foram considerados produtos biológicos estéreis: sangue, urina, líquido cefaloraquídeo, líquido peritoneal, líquido biliar, líquido pleural, líquido articular, líquido de abscesso. Ponta de CVC e dreno torácico foram também considerados estéreis.

A identificação do gérmem e o teste de sensibilidade aos antibióticos foram efectuados, através de um sistema semi-automatizado baseado em microdiluições, MicroScan WalkAway®, da firma Siemens, no Laboratório de Microbiologia do hospital.<sup>15,16</sup>

### Análise estatística

Os dados obtidos foram analisados com recurso ao software Predictive Analytics SoftWare (PASW) Statistics, versão 18. A análise descritiva foi efectuada pela determinação de frequências absolutas e relativas, e pelo cálculo de média e mediana.

O estudo comparativo foi efectuado com recurso ao teste de Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para variáveis qualitativas. Foi

considerado um nível de significância de 0,05.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do hospital.

### RESULTADOS

Durante o período de estudo ocorreram 16 448 internamentos: 3071, 3081, 3411, 3409, 3476 respectivamente de 2005 a 2009.

Vinte e oito por cento (38) dos *S. aureus* identificados eram meticilino-resistentes, 13,4% (17) dos Enterococos eram resistentes à vancomicina, 13,9% (19) dos bacilos gram negativos eram portadores de fenótipo ESBL, 13,9% (31) das *Pseudomonas aeruginosa* eram multirresistentes e 5,9% (1) dos *Acinetobacter baumannii* eram resistentes aos carbapenems.

As 106 BMR isoladas corresponderam a 72 crianças, com predomínio do género masculino (47/72, 65,3%). A mediana de idade foi de um ano (seis dias - 25 anos). Os germens identificados foram: 38 SAMR (35,8%), 31 *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (29,2%), 19 bacilos gram negativos com fenótipo ESBL (17,9%), 17 ERV (16,0%) e uma estirpe de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenems (0,9%). A maioria dos bacilos gram negativos com fenótipo ESBL era *K. pneumoniae* ( $n = 12$ ) e a maioria dos enterococos era *E. faecium* ( $n = 14$ ). A distribuição anual encontra-se na Tabela 1.

Das 106 BMR, 45 (42,5%) foram responsáveis por infeção; as restantes 61 (57,5%) não estavam a causar sinais ou sintomas adversos e não foram tratadas ou não foi possível distinguir se se tratava de colonização ou infeção por terem sido identificadas em produtos não estéreis, nomeadamente secreções respiratórias e exsudados de ferida.

A análise subsequente incidiu apenas sobre as BMR a causar infeção.

Nos cinco anos do estudo a proporção anual de infeções por BMR foi de 33,3%, 32,0%, 55,0%, 38,2% e

Tabela 1 - Distribuição anual das bactérias multirresistentes

Bactéria	Ano de isolamento				
	2005	2006	2007	2008	2009
<i>Staphylococcus aureus</i> MR	4	12	8	7	7
Bacilos gram negativos ESBL*	-	-	2	12	5
<i>Enterococcus spp</i> resistentes à vancomicina	2	4	4	5	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MR	3	9	6	9	4
<i>Acinetobacter spp</i> R a carbapenems	0	0	0	1	0
Total ( $n = 106$ )	9	25	20	34	18

(MR=multirresistente; ESBL= $\beta$ -lactamases de espectro expandido; R=resistente)

\*identificação iniciou-se em Julho 2007

55,6%, respectivamente, de 2005 a 2009. Apesar de uma aparente tendência de aumento, a diferença não é estatisticamente significativa ( $p = 0,376$ , teste  $\chi^2$ ).

A taxa global de incidência de infeção por BMR foi de 0,400 por 1000 dias de internamento, correspondendo a 0,274 infeções por 100 internamentos. As taxas por gérmem são apresentadas na Tabela 2, não havendo variações significativas ao longo dos cinco anos de estudo.

No grupo de casos com infeção por BMR observou-se também predomínio do género masculino (73,3%). A mediana da idade foi um ano (sete dias - 25 anos). A mediana do tempo de internamento até ao isolamento do gérmem foi de 13 dias (1 - 140 dias), ocorrendo mais de 48 horas

após a admissão hospitalar em 84,4% (38/45) dos doentes. Nos casos com identificação nas primeiras 48 horas de internamento foram isolados quatro SAMR, duas *E. coli* ESBL e uma PAMR. Os diagnósticos finais foram de sepsis, infeção associada ao CVC, abscesso cutâneo, peritonite e pielonefrite aguda, todos em crianças com doença crónica de base (doença oncológica, cardiopatia, malformações congénitas, paralisia cerebral e escoliose), das quais duas tinham sido transferidas de outras unidades hospitalares e as restantes tinham internamentos recentes no hospital.

A duração total do internamento variou entre quatro e 294 dias, com uma mediana de 40. Os internamentos mais prolongados corresponderam a crianças com doenças

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

Ano	SAMR			ESBL*			ERV		PAMR			
	n	Incidência /1000 DI	Incidência /100 I	n	Incidência /1000 DI	Incidência /100 I	n	Incidência /1000 DI	Incidência /100 I	n	Incidência /1000 DI	Incidência /100 I
2005	1	0,043	0,033	-	-	-	2	0,086	0,065	0	0	0
2006	5	0,219	0,162	-	-	-	1	0,044	0,032	2	0,088	0,065
2007	4	0,183	0,117	1*	-	-	3	0,137	0,088	3	0,137	0,088
2008	3	0,136	0,088	6	0,272	0,176	2	0,091	0,059	2	0,091	0,059
2009	5	0,222	0,134	1	0,044	0,029	1	0,044	0,029	3	0,133	0,086
Média	-	0,161	0,109	-	0,158	0,102	-	0,080	0,055	-	0,090	0,060

(SAMR=*Staphylococcus aureus* metilino-resistentes; ESBL=bacilos gram negativos produtores de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido; ERV=*Enterococcus spp* resistentes à vancomicina; PAMR=*Pseudomonas aeruginosa* multirresistente; DI=dias de internamento; I=internamentos; \*Desde Julho de 2007)

Tabela 3 - Tipo de infeção por gérmem

Tipo de infeção	SAMR	ESBL	PAMR	ERV	Total n (%)
Corrente sanguínea	6	2	5	1	14 (31,1)
Intra-abdominal	0	3	1	5	9 (20)
Associada ao CVC	6	2	1	1	8 (17,8)
Pele e tecidos moles	4	0	1	0	5 (11,1)
Urinária	0	1	2	0	3 (6,7)
SNC	0	0	0	2	2 (4,4)
Mediastinite	1	1	0	0	2 (4,4)
Respiratória	1	0	0	0	1 (2,2)
Osteo-articular	1	0	0	0	1 (2,2)
Total	18	8	10	9	45 (100)

(SAMR=*Staphylococcus aureus* metilino-resistentes; ESBL=bacilos gram negativos produtores de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido; ERV=*Enterococcus spp* resistentes à vancomicina; PAMR=*Pseudomonas aeruginosa* multirresistente; CVC=cateter venoso central; SNC=Sistema nervoso central)

Tabela 4 - Presença de fatores de risco para infeção por bactérias multirresistentes por bactéria

Fatores de risco	Gérmem				
	SAMR (n = 18)	ESBL (n = 8)	PAMR (n = 10)	ERV (n = 9)	Total (n = 45)
Doença crónica	15 (83%)	8 (100%)	10 (100%)	9 (100%)	42 (93%)
Antibiótico < 6 m	15 (83%)	8 (100%)	10 (100%)	9 (100%)	42 (93%)
CVC	12 (67%)	7 (88%)	6 (60%)	9 (100%)	34 (75,6%)
Cirurgia < 12 m	9 (50%)	7 (88%)	8 (80%)	9 (100%)	33 (73,3%)
Internamento < 3 m	9 (50%)	7 (88%)	7 (70%)	8 (89%)	31 (68,9%)
Imunossupressão	3 (17%)	5 (63%)	3 (30%)	7 (78%)	18 (40%)
APT	1 (6%)	1 (13%)	3 (30%)	2 (22%)	7 (16%)
Ventilação invasiva	3 (17%)	0	2 (20%)	1 (11%)	6 (13%)

(SAMR=*Staphylococcus aureus* metilino-resistentes; ESBL=bacilos gram negativos produtores de β-lactamases de espectro expandido; ERV=*Enterococcus spp* resistentes à vancomicina; PAMR=*Pseudomonas aeruginosa* multirresistente; CVC=cateter venoso central; SNC=Sistema nervoso central; APT=Alimentação parentérica; m=meses)

Tabela 5 - Caracterização das crianças com infeção por bactérias multirresistentes e evolução desfavorável

Casos	Sexo	Idade	Gérmem	Data de identificação	Diagnóstico	Enfermaria	Patologia de base
1	M	1 m	PA MR	2006	Sepsis + Peritonite	UCI	Onfalocelo
2	F	2 m	SA MR	2006	Sepsis associada CVC	UCI	S. Ondine, S. Hirschprung
3	F	9 a	PA MR	2006	Sepsis	Medicina	LLA
4	M	5 m	<i>K. oxytoca</i> ESBL	2008	Sepsis	UCI	S. intestino curto secundário a NEC
5	M	6 m	PA MR	2008	Sepsis	UCI	Cardiopatía complexa
6	M	9 a	PA MR	2009	Sepsis	Medicina	Aplasia medular

(m=meses, a=anos, PAMR=*Pseudomonas aeruginosa* multirresistente; SAMR=*Staphylococcus aureus* metilino-resistente; CVC=cateter venoso central, UCI=Unidade de Cuidados Intensivos, LLA=leucemia linfoblástica aguda, NEC=enterocolite necrotizante)

crónicas, nomeadamente atresia das vias biliares, insuficiência respiratória crónica com necessidade de ventilação invasiva e cardiopatias complexas com múltiplas intervenções cirúrgicas.

Relativamente ao local das infeções verificaram-se 14 casos na corrente sanguínea (sepsis/bacteriémia), nove intra-abdominais (peritonite, colangite e abscesso intra-abdominal), oito associadas a CVC, cinco da pele e tecidos moles, três das vias urinárias, duas meningites, duas mediastinites, uma no aparelho respiratório e uma osteoarticular. Na Tabela 3 apresentam-se os diagnósticos por gérmem.

Relativamente à presença de fatores de risco para infeção por BMR (Tabela 4), os mais frequentemente identificados foram antibioticoterapia prévia e doença crónica, presentes em mais de 90% dos casos. Só não apresentavam doença crónica três crianças (6,7%), todas com infeção

por SAMR.

Os antecedentes cirúrgicos (cirurgia abdominal, cardiotorácica e transplante hepático), estavam presentes em 73,3% dos casos (33/45), e em 100% das infeções por ERV.

Mais de metade das crianças tinha estado internada numa unidade hospitalar nos últimos três meses, chegando esta proporção a 88,9% (8/9) no caso das infeções por ERV.

Outros fatores de risco menos frequentes foram imunossupressão (18/45, 40%), alimentação parentérica (7/45, 15,6%) e ventilação invasiva (6/45, 6,7%).

Não foi identificada nenhuma criança sem fatores de risco. Seis crianças (13,3%) faleceram durante o internamento (Tabela 5).

As infeções por BMR ocorreram em todas as enfermarias: 42% (19) nas médicas, 29% (13) nas cirúrgicas e 29%

(13) nos cuidados intensivos. A maioria das crianças esteve internada em mais do que um serviço no mesmo episódio. Não foi possível estabelecer uma relação causal temporal entre os isolamentos de BMR, tendo as infeções ocorrido em enfermarias diferentes e ao longo de todo o período de estudo.

## DISCUSSÃO

Os dados pediátricos sobre infeção por BMR são escassos, apresentados frequentemente em conjunto com os da população adulta e incluindo infeções associadas aos cuidados de saúde e adquiridas na comunidade. Este estudo de incidência de infeção por BMR em idade pediátrica foi o primeiro efectuado na nossa instituição e em Portugal.

Ao longo dos cinco anos, a proporção anual de infeções por BMR apresentou uma tendência de aumento, mas sem significado estatístico, e a incidência de infeção por estas bactérias manteve-se relativamente estável.

No global os SAMR foram as bactérias mais frequentemente identificadas, seguidas por PAMR e bacilos gram negativos ESBL.

O SAMR correspondeu a cerca de um quarto de todos os *S. aureus*, concordante com os dados recentes do ECDC em adultos e crianças,<sup>6</sup> no entanto, inferior ao descrito num estudo pediátrico francês no período entre 1999 e 2003.<sup>5</sup> Esta diferença poderá ser explicada pelo fato de o nosso estudo não ser limitado a cuidados intensivos, classicamente associados a maiores taxas de incidência deste tipo de infeções.

A proporção das bactérias com fenótipo ESBL foi de 14%, o que é ligeiramente inferior ao encontrado no mesmo estudo pediátrico Francês (22%) e sobreponível ao detetado num estudo recente na nossa instituição.<sup>5,17,18</sup> Como a detecção do fenótipo ESBL só teve início no nosso hospital em Julho de 2007, o seu contributo no total dos cinco anos de estudo poderá estar subvalorizado.

Relativamente à PAMR os dados são sobreponíveis aos encontrados na Europa em 2008 em adultos e crianças.<sup>19</sup>

Os ERV representaram 13,4% dos enterococos identificados, valor ligeiramente inferior aos dados do ECDC de 2010 relativos aos países do sul da Europa (> 25%).<sup>19</sup>

*Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenems foi o gérmem menos vezes encontrado, tendo sido isolado apenas numa criança. Apesar da escassez de dados na literatura pediátrica, estão descritos surtos por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenems nos EUA e na Grécia, com proporções de multirresistência em adultos acima de 70%.<sup>2,20</sup>

Entre nós, as infeções por BMR ocorreram mais frequentemente nos rapazes, tal como já havia sido descrito noutros estudos.<sup>8,21</sup>

Os internamentos foram prolongados. Podemos especular sobre a existência de uma relação entre duração de internamento e infeção por BMR ou apenas relacionar esta duração com a patologia crónica de base, por si só favorecedora de internamentos mais prolongados.

Apesar deste estudo não ser caso-controlo, a descrição

epidemiológica indica claramente que a maioria dos casos corresponde a crianças com doença crónica e com história de antibioticoterapia prévia (> 90%).

A presença de dispositivos invasivos, nomeadamente CVC e antecedentes de cirurgia, nomeadamente transplante, surgem em mais de 70% dos doentes da nossa amostra, tal como vem referido na literatura.<sup>2</sup>

A ventilação mecânica no nosso estudo esteve apenas presente em 13% dos casos, o que difere de outros estudos previamente efetuados na nossa instituição, em que esta foi referida como fator de risco independente, nomeadamente para infeção por germens produtores de ESBL.<sup>18</sup>

Os bacilos gram negativos produtores de  $\beta$ -lactamases não foram responsáveis por infeções urinárias ou infeções respiratórias, mas sim por infeções intra-abdominais, da corrente sanguínea e associadas ao CVC. Tal pode ser explicado pela reduzida dimensão da amostra e pelo fato da maioria dos doentes com infeções urinárias não ficar internado, não sendo por isso incluídos neste estudo.

Não foi possível estabelecer uma relação causal temporal entre os isolamentos destas bactérias, no entanto não foi efetuado o estudo molecular dos germens isolados que nos permita garantir a ausência de relação, sendo essa uma das limitações deste estudo.

Embora esteja demonstrada uma associação positiva entre infeção por BMR e mortalidade,<sup>2,22</sup> na nossa população não foi possível estabelecer essa relação. As seis crianças falecidas apresentavam patologia de base de mau prognóstico, que poderá também ter condicionado a evolução clínica desfavorável.

O presente estudo baseia-se num período limitado de tempo, numa amostra reduzida e foi realizado em crianças internadas num hospital pediátrico central, 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. Serão de extremo interesse, no futuro, estudos prospetivos multicêntricos no sentido de avaliar eficazmente a emergência destas estirpes resistentes e 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.<sup>23</sup> Estudos futuros deverão alargar-se a esta área.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a proporção de infeção por BMR associadas aos cuidados de saúde, apresentou uma tendência de aumento. Globalmente as taxas de incidência de infeção por BMR mantiveram-se estáveis ao longo dos cinco anos. A quase totalidade das crianças apresentava fatores de risco. Este constituiu o primeiro estudo desta natureza efectuado na instituição e deverá ser o ponto de partida para uma vigilância continuada que leve à identificação dos problemas e implementação de medidas para resolução dos mesmos.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não houve conflito de interesses na realização deste trabalho.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram a inexistência de fontes de financiamento externos.

## REFERÊNCIAS

1. Pak-Leung H. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ceftazidime-resistant Gram-negative bacilli, and vancomycin-resistant enterococci before and after invasive care unit admission. *Crit Care Med*. 2003;31:1175-82.
2. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The Challenges of Antimicrobial Drug Resistance in Greece. *CID*. 2011;53:177-84.
3. Kohlenberg A, Schwab F, Meyer E, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Regional trends in multi-drug-resistant infections in German intensive care units: a real time model for epidemiological monitoring and analysis. *J Hosp Infect*. 2009;73:239-45.
4. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century – a clinical super-challenge. *NEJM*. 2009;360:439-43.
5. Raymond J, Nordmann P, Doit C, Vu Thien H, Guibert M, Ferroni A, et al. Multidrug-Resistant Bacteria in Hospitalized Children: A 5 year Multi-center Study. *Pediatrics*. 2007;119:789-803.
6. Siegel J, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings. *Am J Infect Control*. 2007;35:S165-93.
7. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1-12.
8. 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;52:1430-37.
9. Instituto Nacional de Estatística (2010). [Consultado 2010 Jun 30]. Disponível em <http://www.ine.pt>.
10. 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;18:268-81.
11. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill*. 2008;13:1-11.
12. Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaiou DK, Vistzili S, Nikita D, Michalopoulos A. Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections: characteristics and outcome in a series of 28 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:450-4.
13. 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 Infection Control*. 2008;36:309-22.
14. 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.
15. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Sturenburg E, Seifert H. Detection of extended-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1167-74.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing: 16th informational supplement document M100-S16. Clin Laborat Standards Institute, Wayne: CLSI; 2006.
17. Prabhu K, Bhat S, Rao S. Bacteriologic profile and antibiogram of blood culture isolates in a pediatric care unit. *J Lab Physicians*. 2010;2:85-8.
18. Dias A, Oliveira G, Oliveira H, Marques M, Rodrigues F. Bacilos gram negativos produtores de  $\beta$ -lactamases num hospital pediátrico. *Acta Med Port*. 2011;24:197-206.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Stockholm: ECDC; 2010.
20. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:306-13.
21. 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.
22. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1481-91.
23. Haas EJ, Zaoutis TE, Prasad P, Li M, Coffin SE. Risk Factors and Outcomes for Vancomycin-Resistant Enterococcus Bloodstream Infection in Children. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:1038-42.