

ARTIGO ORIGINAL

Pacientes pediátricos portadores de enterobactéria resistente aos carbapenêmicos em um hospital escola do Sul do Brasil

Bruna Maria de Moraes Norcia,¹ Jaqueline Dario Capobianco,¹ Eliana Carolina Vespero,¹ Marsileni Pelisson.¹¹Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil.

Recebido em: 07/11/2014

Aceito em: 27/06/2015

marsileni@uel.br

RESUMO

Objetivo: Frente ao crescente número de pacientes pediátricos portadores de enterobactéria resistente aos carbapenêmicos nos hospitais brasileiros, este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar os fatores de risco e a resposta ao tratamento para os casos de infecção por estas bactérias. **Métodos:** Estudo de coorte de caráter retrospectivo. Foram analisados os prontuários de pacientes menores de 14 anos, internados no período de 01/01/2010 a 31/12/2012, que adquiriram enterobactéria resistente aos carbapenêmicos em um Hospital Público de Ensino, no Paraná, Brasil. **Resultados:** Os principais fatores de risco para infecção por enterobactéria resistente aos carbapenêmicos entre os 35 pacientes analisados foram o uso de cateter venoso central (OR = 0,05; IC95% 0,0-0,4; p = 0,02), sonda vesical de demora OR = 0,1; IC95% 0,0-0,8; p = 0,041), ventilação invasiva (OR = 0,1; IC95% 0,0-0,6; p = 0,14),

procedimento cirúrgico (OR = 0,1; IC95% 0,0-1,0; p = 0,076) e internação prolongada (OR = 0,1; IC95% 0,0-0,7; p = 0,0180). Todos os pacientes receberam antibioticoterapia prévia. A letalidade foi de 41,7% e a terapia com duas ou mais drogas teve maior eficácia que a monoterapia. Entre os patógenos, *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos foi o isolado mais frequente. **Conclusão:** O uso de antibióticos, dispositivos invasivos e internação prolongada associados às falhas nas medidas de controle de disseminação de bactérias contribuíram para a infecção por enterobactéria resistente aos carbapenêmicos nessa população pediátrica. Mesmo com a associação de antimicrobianos a letalidade foi elevada.

Palavras-chave: Criança Hospitalizada; Infecção Hospitalar; Enterobacteriaceae; Carbapenêmicos; Farmacoresistência Bacteriana.

ABSTRACT

Objective: There is an increasing number of pediatric patients carrying carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* in Brazilian hospitals, than this study was conducted in order to evaluate the risk factors and treatment response of infected cases by these bacteria. **Methods:** Retrospective cohort study. The medical records of patients younger than 14 years old were analyzed, including those who were hospitalized from 01/01/2010 to 12/31/2012, and acquired carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* at a Public Teaching Hospital, Paraná, Brazil. **Results:** among 35 patients analyzed, the main risk factors for infection by carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* was using central venous catheter (OR = 0.05, 95% CI 0.0 to 0.40; p = 0.020), long-term bladder catheter (OR = 0.10; 95% CI 0.0 to 0.80; p = 0.041), invasive ventilation (OR = 0.10; 95% CI 0.0 to 0.6; p =

0.140), besides surgical procedure (OR = 0.10; 95% CI: 0.0 to 1.0; p = 0.076), and prolonged hospitalization (OR = 0.1; 95% CI 0.0 to 0.7; p = 0.0180). All patients received prior antibiotic therapy. The mortality rate was 41.7% and therapy with two or more drugs have had higher efficacy than monotherapy. Among the pathogens, *Klebsiella pneumoniae* carbapenem resistant was the most frequently isolated. **Conclusion:** The use of antibiotics, invasive devices and prolonged hospitalization, associated to failure in dissemination control measures of bacteria contributed for the infection by carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* in this pediatric population. The lethality was high, in despite of antimicrobial combinations.

Keywords: Child Hospitalized; Cross Infection; Enterobacteriaceae; Carbapenems; Drug Resistance Bacterial.

INTRODUÇÃO

As enterobactérias colonizam o trato gastrointestinal do homem e de outros animais como microbiota normal, porém surgimento e propagação mundial de enterobactérias produtoras de carbapenemase (ERC) representa uma ameaça imediata de infecção para os pacientes internados e uma ameaça potencial para os indivíduos na comunidade.^{1,2,3}

Em indivíduos hospitalizados ou imunocomprometidos, particularmente em pacientes que recebem antibioticoterapia, existe além da colonização do trato gastrointestinal, a colonização da orofaringe, do trato urogenital e da pele por enterobactérias, podendo ocorrer infecções por estes microrganismos.²

As enterobactérias têm desenvolvido mecanismos de resistência a vários agentes antimicrobianos: como a produção de betalactamase de espectro ampliado (ESBL), a produção de betalactamases cromossômicas (AmpC) e mais recentemente a produção de carbapenemases, tornando-se um problema não só para as comissões de controle de infecção hospitalar (CCIH), mas também para os laboratórios de microbiologia, que têm o objetivo de identificar os patógenos resistentes e difundir essa informação para os médicos em tempo hábil.⁴

Os carbapenêmicos têm sido os fármacos de escolha para tratamento das infecções por enterobactérias produtoras de ESBL, não sendo hidrolizados por estas enzimas.⁵⁻⁷ No entanto, o uso indiscriminado destes antimicrobianos resultou no surgimento e aumento na última década de bactérias resistentes aos carbapenêmicos, restando poucas opções terapêuticas para as mesmas.⁵⁻⁶

O mecanismo mais frequente de resistência que impede a ação dos carbapenêmicos em enterobactérias é a produção de enzimas carbapenemases, porém a combinação de outros mecanismos também pode ser determinante da resistência, como a alteração de canais de porina e hiperprodução de betalactamases.⁸⁻⁹

Três grandes classes de carbapenemases são atualmente encontradas em enterobactérias no mundo inteiro, pertencem as classes moleculares de Ambler, denominadas A, B e D. As do grupo A incluem a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), as do grupo B incluem as metalobetalactamases, e as do grupo D, as OXA-carbapenemases.⁹⁻¹⁰

A enzima KPC é transferida entre os bacilos gram-negativos por plasmídeos que contêm o gene *bla_{KPC}*, os quais já foram transmitidos de *K. pneumoniae* para outras espécies da família *Enterobacteriaceae*. Esta transferência plasmidial é de extrema relevância do ponto de vista epidemiológico, pois essa enzima apresenta rápida e ampla disseminação mundial.^{1,2,10,11}

A enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) foi descrita pela primeira vez em 2001 nos EUA, em isolados de *K. pneumoniae*. Até 2005, a distribuição geográfica destas enzimas resistentes aos carbapenêmicos em membros da família *Enterobacteriaceae* foi limitada à parte leste dos Estados Unidos. No entanto, a disseminação para outros países foi inicialmente relatada em 2005, na França. Em 2006, em Israel, um surto por ERC foi extensivamente descrito e mais recentemente, relatos na Colômbia, China e Grécia.⁸ Então, a dispersão mundial de KPC em enterobactérias se tornou evidente¹ e, nos últimos cinco anos, vários surtos por ERC foram relatados também no Brasil.¹⁰

Em pacientes pediátricos os primeiros relatos de ERC são anteriores a 2004, identificados em um abrigo para crianças e adultos jovens com distúrbios neurológicos, musculares e de desenvolvimento, em Ohio, EUA.¹²

A transmissão de ERC ocorre em ambiente hospitalar por meio do contato com o paciente colonizado ou infectado, desde que não sejam respeitadas normas básicas de precaução de contato, de higiene de mãos e de desinfecção.^{10,13} As crianças, idosos, doentes crônicos, imunodeprimidos, pacientes submetidos a longos períodos de internação hospitalar, dentro ou fora da UTI, possuem risco maior de contrair infecções por ERC, entre elas:

pneumonia, meningite, infecção urinária e sepse, as quais estão associadas com elevadas taxas de mortalidade.^{2,3,10}

Em nosso serviço, a enzima KPC foi identificada pela primeira vez em cepa de *K. pneumoniae*, isolada de um paciente adulto proveniente de Goiânia, em 2009. O primeiro paciente pediátrico portador de ERC, no qual a enzima KPC também foi identificada em cepa de *K. pneumoniae*, foi diagnosticado em fevereiro de 2010. Desde então, o número de casos de crianças colonizadas e infectadas por ERC vem aumentando em nosso serviço e em vários hospitais do Brasil, o que justifica a necessidade de conhecer o perfil dos pacientes pediátricos portadores de ERC. Portanto, o presente estudo tem como objetivos avaliar os fatores de risco associados à colonização e infecção por esta bactéria em crianças, como também a terapia mais adequada nos quadros infecciosos.

METODOLOGIA

Este trabalho foi um estudo de coorte de caráter retrospectivo, realizado no período de 01/01/2010 a 31/12/2012, com pacientes atendidos em um hospital público de ensino, PR-Brasil.

Foram incluídos no estudo os pacientes pediátricos, menores de 14 anos de idade, com cultura positiva para ERC e que adquiriram ERC após 48 horas de admissão no hospital em estudo.

A coleta de dados foi realizada a partir dos prontuários e das fichas de notificação de infecção hospitalar, preenchidas pela CCIH, de pacientes com cultura positiva para ERC.

Neste estudo foram avaliadas as enterobactérias que apresentaram resistência ao imipenem e/ou meropenem. Os isolados clínicos foram identificados por métodos microbiológicos manuais e automatizado - Vitek® 2C (bioMérieux). A susceptibilidade dos isolados aos antimicrobianos foi determinada pelos métodos de disco difusão, e a concentração inibitória mínima (CIM) pelo sistema automatizado Vitek® 2C, com exceção da colistina que foi avaliada pelo E-test. Para a interpretação dos testes de sensibilidade foram utilizados os critérios preconizados na nota técnica da ANVISA Nº. 01/2010.¹⁴

Os dados foram inseridos e analisados nos programas Epi Info 3.4.3 (2007) e GraphPad Prism 5.00 (2007). As variáveis contínuas foram expressas em valor mínimo, máximo, média, desvio padrão e mediana. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta (n) e em porcentagem (%). A comparação entre os grupos das variáveis categóricas foi realizada pelos testes de Qui-quadrado ou Exato de Fisher, quando apropriados. A razão de chance (*odds ratio*, OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95% foram calculados e foi considerado significativo quando o valor de p foi menor que 0,05 (5%).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da instituição, parecer nº. 196/2012.

RESULTADOS

Durante o período de estudo, 35 pacientes preencheram os critérios de inclusão. A mediana de idade desses pacientes foi de 16 meses (17 dias a 13 anos e 3 meses). A distribuição por gênero foi 20/35 (57,1%) masculino e 15/35 (42,9%) feminino; por unidade hospitalar, 11/35 (31,4%) na enfermaria da pediatria, 10/35 (28,6%) nas unidades de internação do pronto socorro infantil, 8/35 (22,8%) na UTI pediátrica, 4/35 (11,4%) na UTI neonatal, 1/35 (2,9%) na UCI neonatal e 1/35 (2,9%) na unidade de queimados (CTQ). A mediana de tempo entre admissão e o isolamento de ERC em cultura foi de 12 dias (2-390 dias). A distribuição dos patógenos entre os casos foi *Klebsiella pneumoniae* 22/35 (62,9%), *Enterobacter* spp. 9/35 (25,7%), *Serratia* spp. 2/35 (5,7%), *Klebsiella oxytoca* 1/35 (2,9%) e *Morganella morganii* 1/35 (2,9%). As variáveis analisadas como fatores de risco para colonização e

infecção por ERC estão demonstradas na tabela 1.

Dos pacientes, 27/35 (77,1%) permaneceram somente colonizados por ERC. Ocorreram doze infecções por ERC em oito pacientes, pois um paciente apresentou dois episódios de infecção por ERC e outro paciente apresentou quatro episódios de infecção.

A maioria dos pacientes colonizados e infectados por ERC 31/35 (88,6%) receberam antibioticoterapia prévia com: cefepima 13/35 (40%), vancomicina 13/35 (40%), carbapenêmicos 10/35 (28,6%), metronidazol 8/35 (22,9%), piperacilina+tazobactam 8/35 (22,9%), penicilina cristalina 7/35 (20%), oxacilina 6/35 (17,1%), linezolida 5/35 (14,3%), ampicilina+sulbactam 5/35

(14,3%), ceftriaxona 3/35 (8,6%), amicacina 4/35 (11,4%), levofloxacin 3/35 (8,6%), ciprofloxacino 3/35 (8,6%), ampicilina 2/35 (5,7%) e aztreonam 1/35 (2,9%).

A maioria dos pacientes infectados utilizou dispositivos invasivos (cateter venoso central, tubo endotraqueal, cateter urinário), recebeu nutrição parenteral e foi submetida a procedimento cirúrgico, além de terem tempo prolongado de internação (Tabela1).

Os sítios mais comuns de infecção foram o trato urinário 5/12 (41,7%), trato respiratório 4/12 (33,3 %) e pele e partes moles 3/12 (25%). Das infecções, 10/12 (83,3%) evoluíram com sepse secundária. Não houve associação entre as diferentes topografias

Tabela 1 – Fatores de risco associados com colonização e infecção por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, Londrina – PR, Brasil, entre 2010 e 2012.

Fatores de Risco	Colonizações (n=27) / n (%)	Infecções (n=12) / n (%)	p ^a	OR (IC 95%)
Cateter venoso central	10 (37,0)	11 (91,7)	0,002	0,0534 (0,0059-0,4786)
Sonda vesical de demora	10 (37,0)	9 (75,0)	0,041	0,1961 (0,0427-0,8989)
Nutrição parenteral	4 (14,8)	10 (83,3)	<0,0001	0,0347 (0,0054-0,2219)
Uso prévio de antibióticos	24 (88,9)	11 (91,7)	1,0000	0,7273 (0,0677-7,8080)
Procedimento cirúrgico prévio	13 (48,1)	10 (83,3)	0,0760	0,1857 (0,0340-1,0120)
Ventilação invasiva	8 (29,6)	9 (75,0)	0,0140	0,1404 (0,0299-0,6588)
Tempo de internação ≥ 15 dias	11 (40,7)	10 (83,3)	0,0180	0,1375 (0,0250-0,7539)
Internação em UTI	8 (29,6)	9 (75,0)	0,0140	0,1404 (0,0299-0,6588)

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio (razões de chance); ^aTeste exato de Fisher.

Tabela 2 – Fatores associados à mortalidade dos pacientes com infecção por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, Londrina – PR, Brasil, entre 2010 e 2012.

Variáveis	Infecções (n=12)		p	OR (IC 95%)
	Cura (n=7) / n (%)	Óbito (n=05) / n (%)		
Variáveis demográficas				
Gênero ^a			1,0000	0,5000 (0,0484-5,1560)
Masculino	3/7 (42,9)	3/5 (60,0)		
Feminino	4/7 (57,1)	2/5 (40,0)		
Mediana de idade (meses) ^b	15,1 (1-145)	17 (6-151)	0,3636	0,3636
Fatores de risco				
Internação em UTI	5/7 (71,4)	3/5 (60,0)	1,0000	1,6670 (0,1471-18,890)
Cateter venoso central	6/7 (85,7)	5/5 (100,0)	1,0000	0,3939 (0,0131-11,770)
Sonda vesical de demora	5/7 (71,4)	4/5 (80,0)	1,0000	0,6250 (0,0404-9,6560)
Nutrição parenteral	5/7 (71,4)	5/5 (100,0)	0,4697	0,2000 (0,0076-5,2050)
Uso prévio de antibióticos	7/7 (100)	4/5 (80,0)	0,4167	5,0000 (0,1655-151,00)
Procedimento cirúrgico prévio	6/7 (85,7)	4/5 (80,0)	1,0000	1,5000 (0,0712-31,600)
Ventilação invasiva	5/7 (71,4)	4/5 (80,0)	1,0000	0,6250 (0,0404-9,6560)
Tempo de internação ≥ 15 dias	6/7 (85,7)	4/5 (80,0)	1,0000	1,5000 (0,0712-31,600)
Evolução para sepse ^a	5/7 (71,4)	5/5 (100,0)	0,4697	0,2000 (0,0076-5,2050)
Tratamento ^a				
Monoterapia	1/7 (14,3)	1/5 (20,0)	1,0000	0,6667 (0,0316-14,040)
Polimixina B	1/7 (14,3)	0/5 (0,0)		
Amicacina	0/7 (0,0)	1/5 (20,0)		
Terapia Dupla	3/7 (42,9)	3/5 (60,0)	1,0000	0,5000 (0,0484-5,156)
Amicacina + Polimixina B	1/7 (14,3)			
Amicacina + Tigeciclina	0/7 (0,0)	1/5 (20,0)		
Colistina + Tigeciclina	0/7 (0,0)	1/5 (20,0)		
Meropenem + Tigeciclina	1/7 (14,3)	1/5 (20,0)		
Amicacina + Colistina	1/7 (14,3)	0/5 (0,0)		
Terapia tripla	3/7 (75,0)	1/5 (20,0)	0,5758	3,0000 (0,2110-42,650)
Amicacina + Meropenem + Colistina	2/7 (28,6)	0/5 (0,0)		
Amicacina + Tigeciclina+ Colistina	1/7 (14,3)	1/5 (20,0)		

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio(razões de chance); ^aTeste exato de Fisher; ^bTeste do χ^2 .

e evolução para o óbito ($p=0,5395$).

O tratamento dessas infecções foi realizado com tige-ciclina, amicacina, carbapenêmicos e polimixina B ou E, em monoterapia, terapia dupla ou tripla. A letalidade das infecções pela ERC foi de 41,7%. A taxa de cura foi maior para as terapias dupla e tripla (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O surgimento e a disseminação de ERC representam uma séria ameaça para a saúde pública. Estes microrganismos estão associados a altas taxas de mortalidade e têm o potencial de se espalhar amplamente.^{1,13}

Em um período de dois anos após o registro do 1º caso de ERC em um paciente pediátrico em nosso hospital, 35 pacientes portadores já foram identificados. O controle das ERC exige uma resposta coordenada entre os hospitais e serviços de saúde pública.¹

A medida primordial para prevenir a transmissão de microrganismos multirresistentes (MR) é a higiene das mãos. Além das políticas educativas, a adesão a essas medidas deve ser monitorada e as taxas de adesão devem ser divulgadas diretamente para a equipe profissional.¹⁰

Os pacientes colonizados ou infectados por ERC devem ser deixados em precaução de contato, de preferência em quartos individuais ou se não for possível, estes pacientes devem ser colocados em coorte. Além disso, os laboratórios clínicos devem ter um protocolo estabelecido para notificar a equipe de cuidados à saúde logo após a identificação desses patógenos a partir de culturas clínicas ou de vigilância, para garantir a implementação atecpada das medidas de controle.¹³

Em nosso serviço há uma constante vigilância por parte da CCIH, que é responsável pela divulgação das medidas de controle de MR, assim como educação dos profissionais, notificação nos prontuários médicos dos pacientes portadores de ERC e organização das coortes dos pacientes colonizados e infectados por ERC. Porém, nem sempre se consegue a coorte de funcionários para os pacientes com ERC, por falta de profissionais em número suficiente, e como se trata de um hospital escola, há o rodízio frequente de internos e residentes dos cursos de medicina, enfermagem e fisioterapia nos cuidados destes pacientes com frequência.

Recomenda-se vigilância de qualquer estabelecimento hospitalar através de coleta de amostras de *swab* de pacientes internados com os seguintes fatores de risco para infecção por ERC: internação nos últimos seis meses ou em unidade de tratamento intensivo e uso de antibióticos de amplo espectro.^{10,13}

Deve ser realizada triagem para identificar colonização ou infecção por ERC, em cultura de fezes, de *swab* peri-retal e retal, culturas de feridas ou de urina (se cateter urinário presente) de pacientes suspeitos de serem portadores de ERC. Em pediatria, não há informações suficientes para recomendação sobre quando interromper a precaução de contato entre os pacientes colonizados; no entanto, a colonização por ERC em alguns pacientes identificados durante as investigações do CDC tem sido prolongada, durante período maior que 6 meses. Se as culturas de vigilância forem usadas para decidir se um paciente permanece colonizado, recomenda-se coletar mais do que uma cultura na tentativa de melhorar a sensibilidade do exame.¹³

Em nosso hospital, há coleta de *swab* de vigilância (nasal, axilar, inguinal e retal) para pesquisa de MR de todos os pacientes pediátricos provenientes de outros serviços, ou que tenham sido internados por um período maior que 48 horas nos últimos 6 meses. Dentro das unidades de terapia intensiva pediátrica e neonatal os *swabs* são realizados também uma vez por semana nos pacientes internados, se houver algum paciente portador de ERC na unidade.

A administração de antimicrobianos é outro item impor-

tante no controle de organismos multirresistentes. Embora o papel desta atividade, especificamente para ERC, não tenha sido bem estudado, tem sido demonstrado que o uso de múltiplas classes de antimicrobianos aumenta o risco para colonização ou infecção por ERC. A exposição anterior à antibioticoterapia de amplo espectro é frequentemente encontrada em pacientes colonizados por ERC, e considerada o mais importante fator de risco para colonização.¹³

O uso de fluorquinolonas e betalactâmicos de amplo espectro, como cefalosporinas de quarta geração e carbapenêmicos são os mais citados.¹⁵⁻¹⁷ Quase a totalidade dos pacientes do presente estudo portadores de ERC tinham recebido antibioticoterapia prévia, porém os que não receberam foram contatos de pacientes portadores de ERC.

Em nosso serviço, a CCIH também é responsável pela orientação do uso judicioso dos antibióticos. Após análise, é liberado o antimicrobiano mais adequado, em dose adequada e por tempo determinado para cada caso. A maioria dos pacientes pediátricos colonizados por ERC utilizaram carbapenêmicos ou cefepima previamente. Poucos pacientes utilizaram fluorquinolonas, devido ao risco potencial de danos a cartilagem de crescimento.¹⁸

A utilização de dispositivos invasivos coloca os pacientes em risco de infecções, portanto, minimizar o uso destes dispositivos é uma medida importante para diminuir a incidência destas infecções.¹³ No presente estudo, quase todas as crianças infectadas por ERC utilizaram acesso venoso central, mais de 70% utilizaram tubo endotraqueal e cateter urinário. Em um estudo realizado por Borer e cols, ventilação mecânica, traqueostomia, cateter central, cateter urinário e cirurgia também foram mais frequentes em pacientes infectados por ERC. Os procedimentos médicos e dispositivos invasivos desempenham um papel muito mais importante no aumento da susceptibilidade a infecções associadas aos cuidados de saúde, que as comorbidades pré-existentes, e funcionam como porta de entrada ou fonte de infecção em pacientes previamente colonizados.¹⁹

À semelhança de nosso estudo, Tumbarello e cols, também não encontraram associação entre procedimentos invasivos (cateter vascular central, cateter urinário, procedimento cirúrgico), internação prévia e antibioticoterapia prévia com a mortalidade dos pacientes portadores de KPC.²⁰

Em um estudo de caso-controle realizado por Patel, os sítios mais comuns de infecção por ERC foram o urinário (40,2%) e trato respiratório (24,5%). Em outro estudo, realizado por Cordova, o trato urinário (63%) e trato respiratório (15%) também foram os mais encontrados.¹⁵ No presente estudo, os sítios mais comuns de infecção foram o trato urinário (41,7%) e o trato respiratório (33,3%). Do total de episódios de infecção por ERC, 83,3% (10/12) destes conduziram os paciente à sepse, o que não tem sido relatado em outros estudos.

Devido à falta de agentes antimicrobianos ativos, são limitadas as opções terapêuticas para isolados de ERC, e o tratamento ideal é atualmente desconhecido. No entanto, a atual recomendação consiste de várias combinações de antibióticos, que demonstrem atividade *in vitro*, como a polimixina B, a tige-ciclina, a amicacina ou um betalactâmico de amplo espectro em doses otimizadas.^{10,21-23}

Os aminoglicosídeos continuam sendo uma das poucas opções terapêuticas em infecções de trato urinário por ERC, apesar de seu potencial nefrotóxico. Derivados da tetraciclina como a tige-ciclina e minociclina também parecem promissores e a fosfomicina, ativa *in vitro*, ainda não foi extensivamente utilizada clinicamente.¹⁷

Em um estudo de pacientes com sepse, após o resultado da hemocultura positiva para ERC produtora de KPC foi instituído o tratamento com colistina e tige-ciclina, orientado por infectologista. Após o resultado do antibiograma, 36,8% dos

pacientes foram tratados com monoterapia e 63,2 % com terapia dupla ou tripla, onde a combinação mais utilizada foi tigeciclina com colistina. O estudo mostrou que para a fase não empírica do tratamento, terapias que incluam mais de uma droga com atividade *in vitro* contra o isolado resultaram em evolução favorável do paciente.²⁰

Nos pacientes incluídos neste estudo, o tratamento foi realizado com tigeciclina, amicacina, carbapenêmicos e polimixina B ou E. Apesar da tigeciclina não ter liberação para o uso em pacientes pediátricos, a falta de outra opção terapêutica tem justificado a sua administração nesta faixa etária.²¹⁻²³

Metade dos pacientes que receberam monoterapia evoluiu para o óbito e 60% dos pacientes com terapia dupla ou tripla tiveram o mesmo desfecho. Em função do pequeno número de casos, não foi estatisticamente significativo o benefício da terapia combinada, porém observamos maior frequência de cura nos pacientes que utilizaram terapia dupla e tripla.

Uma limitação do presente estudo foi o tamanho pequeno da amostra, que pode ter interferido nos resultados encontrados, como a não obtenção da associação positiva estatisticamente significativa entre as diferentes variáveis e os desfechos.

Concluindo, este estudo demonstrou que as ERC foram importantes causas de óbito entre as crianças infectadas e que a internação prolongada, permanência em UTI, uso de dispositivos invasivos (cateter venoso central, tubo endotraqueal e cateter urinário) e nutrição parenteral foram mais frequentes em crianças infectadas por ERC do que nas somente colonizadas por estes microrganismos.

Portanto, ressaltamos a importância das medidas preventivas para bloqueio da introdução e da dispersão de ERC em unidades pediátricas, bem como do uso criterioso de antimicrobianos aliado aos cuidados com dispositivos invasivos como forma de minimizar as infecções e sua gravidade em pacientes pediátricos colonizados por ERC.

REFERÊNCIAS

1. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1791-98.
2. Puerta-García A, Mateos-Rodríguez F. Enterobacterias. *Medicine*. 2010;10:3426-31.
3. Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein RA, Hayden MK. Emergence and rapid regional spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *CID*. 2011;53:532-40.
4. Virgincar N, Iyera S, Stacey A, Maharjan S, Pike R, Perry C, et al. *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase in a district general hospital in the UK. *J Hosp Infect*. 2011;78:93-96.
5. Kontopoulou K, Protonotariou E, Vasilakos K, Kriti M, Koteli A, Antoniadou E, et al. Hospital outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 β -lactamase resistant to colistin. *J Hosp Infect*. 2010;76:70-3.
6. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Papas V, Pitsiolis T, et al. Risk factors for carbapenem-resistant gram-negative bacteremia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2013;39:1253-61.
7. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics*. 2005;115:942-49.
8. Martínez-Martínez L, Pascual A, Hernández-Allés S, Alvarez-Díaz D, Suárez AI, Tran J, et al. Roles of β -lactamases and porins in activities of carbapenems and cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1669-73.
9. Dienstmann R, Picoli SU, Meyer G, Schenkel T, Steyer J. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. *J Bras Patol Med Lab*. 2010;46:23-7.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota técnica nº 1/2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por bactérias multirresistentes. 2013 [acessado em 20 mai 2013]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ea4d4c004f4ec3b98925d9d785749fbd/Microsoft+Word++NOTA+T%C3%89CNICA+ENTEROBACTERIAS+17+04+2013%281%29.pdf?MOD=AJPERES>.
11. Naas T, Cuzon G, Villegas MV, Lartigue MF, Quinn JP, Nordmann P. Genetic structures at the origin of acquisition of the β -lactamase bla KPC gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1257-63.
12. Viau RA, Hujer AM, Marshall SH, Perez F, Hujer KM, Briceño DF, et al. "Silent" dissemination of *Klebsiella pneumoniae* isolates bearing K. pneumoniae carbapenemase in long-term care facility for children and young adults in northeast Ohio. *CID*. 2012;54:1314-21.
13. Centers for Disease Control (CDC). Guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). 2012 [acessado em 12 Mar 2013]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/>
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota Técnica nº 1/2010 - Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes. 2010 [acessado em 05 Abr 2013]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6c8f7b8047457811857ed53fbc4c6735/nota25-10-2010.pdf?MOD=AJPERES>.
15. Patel N, Harrington S, Dihmess A, Woo B, Masoud R, Martis P, et al. Clinical epidemiology of carbapenem-intermediate or -resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;66:1600-8.
16. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *CID*. 2011;53:60-7.
17. Alexander BT, Marshall J, Tibbetts RJ, Neuner EA, Jr WMD, Ritchie DJ. Treatment and clinical outcomes of urinary tract infections caused by KPC-producing Enterobacteriaceae in a retrospective cohort. *Clin Ther*. 2012;34:1314-23.
18. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *CID*. 1997;25:1196-204.
19. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Riesenberger R N K, Livshitz-Riven I, Schlaeffer F. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant K pneumoniae. *Am J Infect Control*. 2012;40:421-5.
20. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: importance of combination therapy. *CID*. 2012;55:943-50.
21. Lat A, Clock SA, Wu F, Whittier S, Della-Latta P, Fauntleroy K, et al. Comparison of polymyxin B, tigecycline, cefepime, and meropenem mics for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* by broth microdilution, vitek 2, and Etest. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1795-98.
22. Hutardo I, Trujillo M, Retrepo A, Garcés C, Tamayo G, Mesa J G. Experiencia con el uso compasivo de tigeciclina en pacientes pediátricos infectados por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29(3):317-21.
23. Du X, Fu Y, Yu Y. Tigecycline treatment of infection caused by KPC-producing *Escherichia coli* in a pediatric patient. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2012;12:19-22.