

**SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DOS MICRORGANISMOS
ISOLADOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO NO
RECIFE**

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF MICROORGANISMS ISOLATED IN
PEDIATRIC PATIENTS IN TERTIARY HOSPITAL IN RECIFE

Hellysson Phyllipe Firmino Cavalcanti¹, Gabriela Carvalho Silva¹, Felipe Henrique Real¹, Francisco Eugênio Noronha da Costa², Maria de Fátima Silva de Lima³, Maria Júlia Gonçalves de Mello⁴

1- Discentes do Curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

2- Biomédico do Laboratório de Análises Clínicas do IMIP

3- Médica Infectologista da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do IMIP e doutoranda do Doutorado Interinstitucional em Medicina Translacional UNIFESP/IMIP.

4- Docente e pesquisadora do IMIP e Tutora da FPS. E-mail: mjuliagmello@gmail.com

Endereço do autor responsável (5):

IMIP – Rua dos Coelhos nº300, Boa Vista, Recife PE CEP 50070 550

RESUMO

Objetivos: Determinar a frequência e sensibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos isolados em culturas de espécimes de pacientes pediátricos internados em hospital terciário. **Métodos:** Foram avaliados resultados das culturas de sangue, urina, líquido cefalorraquidiano (LCR), ferida operatória, secreção cutânea, secreção ocular, secreção otorrinolaringológica e “swab retal” de pacientes pediátricos internados no período de 2012 a 2014. Foram analisadas a espécie do microrganismo e sensibilidade aos antimicrobianos de acordo com o espécime e local de internamento. Foi desenvolvido um programa pelo autor principal do presente estudo para armazenamento do banco de dados e posterior análise estatística no Epi-Info. **Resultados:** A maioria das bactérias isoladas eram Gram positivas, no entanto as bactérias Gram negativas foram mais frequentes na Cardiologia, Cirurgia, Nefrologia, Oncologia e UTI Pediátrica. Entre todos os microrganismos, a *Klebsiella pneumoniae* (22,3%) foi o mais prevalente. Entre as bactérias Gram negativas, aquela também foi a mais isolada (29,5%). Já entre as Gram-positivas, a mais isolada foi o *Staphylococcus epidermidis* (39,8%). Entre os fungos, a *Candida não albicans* (52,0%) foi a mais incidente. O espécime com maior positividade nas culturas foi sangue (29,0%), seguido por urina (16,7%). De 60 a 70% das cepas de *K. pneumoniae* foram sensíveis às cefalosporinas de terceira geração em hemoculturas e uroculturas. Entre todos os antimicrobianos testados, o esquema que apresentou maior cobertura, de acordo com a sensibilidade *in vitro* das bactérias Gram negativas isoladas em infecções relacionadas à assistência à saúde (IrAS) e infecções comunitárias, foi a amicacina isolada ou associada a ciprofloxacina. **Conclusões:** Baseado na prevalência dos microrganismos e sensibilidade aos antimicrobianos nos diferentes setores de um determinado hospital foi possível determinar a terapia empírica mais efetiva em hospital terciário.

Palavras-chave: Infecção hospitalar; infecções bacterianas; resistência a antibióticos; resistência a múltiplas drogas; pacientes internados.

ABSTRACT

Objectives: To determine the frequency and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated in cultures of specimens from pediatric patients in a tertiary hospital. Methods: The results of blood, urine, cerebrospinal fluid, wound, CSF, skin secretion, eye discharge, ENT secretion, rectal swab and other cultures from pediatric patients of inpatients from 2012 to 2014 were assessed. The microorganisms' species and antimicrobial susceptibility were developed according to the specimen and location in the hospital. A program was developed by the main author of this study to store the database for statistical analysis in the Epi-Info. Results: Most isolated bacteria were Gram-positive, but Gram-negative bacteria were most frequent in Cardiology, Surgery, Nephrology, Oncology and Pediatrics ICU. The *Klebsiella pneumoniae* (22,3%) was the most prevalent microorganism. Among the Gram-negative bacteria, *K. pneumoniae* was also the most isolated (29,5%). Among Gram-positive, the most isolated was the *S. epidermidis* (39,8%). Among fungi, *Candida not albicans* (52,0%) had the highest frequency. Blood cultures (29,0%) was the specimen that showed higher positivity, followed by urine (16,7%). From 60 to 70% of *K. pneumoniae* were susceptible to third-generation cephalosporins in blood cultures and urine cultures. The antimicrobial with highest coverage between all those tested, according to *in vitro* susceptibility of Gram-negative bacteria isolated in healthcare associated infections (HAI) and community-acquired infections was amikacin associated with ciprofloxacin, as polytherapy, or amikacin, as monotherapy. Conclusions: Based on the prevalence of microorganisms

and their susceptibility to the antimicrobials in many sectors of a determined hospital, it was possible to determinate the most effective empirical therapy in a tertiary hospital.

Key-words: nosocomial infections; bacterial infections; antimicrobial drug resistance; multidrug resistance; inpatients.

INTRODUÇÃO

As infecções por microrganismos multirresistentes a múltiplas drogas (MDRO) determinam maior morbidade e mortalidade, maior possibilidade de admissão ou de permanência hospitalar, aumentando assim os custos com a saúde ¹. Essas infecções, que estão aumentando em prevalência no mundo, estão sendo consideradas pela Organização Mundial de Saúde um grande problema de saúde pública. Infecções por MDRO podem ser adquiridas na comunidade ou no próprio ambiente de cuidados com o paciente sendo então denominadas de infecção relacionada à assistência à saúde (IrAS) ². As infecções relacionadas à assistência à saúde (IrAS) sobretudo por MDRO têm uma grande prevalência entre os pacientes pediátricos sobretudo os recém nascidos e lactentes jovens. Em revisão publicada em 2007, envolvendo 125 artigos científicos, foi constatado que afetam mais de 30% das crianças hospitalizados em unidades neonatal de alto risco ³.

O maior manuseio do paciente leva a diminuição das defesas naturais associada a maior exposição, fazendo com que os MDROs sejam isolados mais frequentemente nas IrAS em crianças hospitalizadas nas unidades de terapia intensiva (UTI), sobretudo neonatal e pediátrica, serviços de hemodiálise, oncologia, unidades de transplantes, entre outros ⁵. Vários fatores inerentes ao paciente pediátrico ou ao tratamento instituído podem contribuir para a aquisição de infecção por MDRO. Além do maior manuseio supracitado, ressalta-se a imunossupressão pela doença de base, o uso de procedimentos invasivos principalmente cateter vesical, venoso central ou ventilação mecânica além da seleção de microrganismos mais resistentes pelo uso muitas vezes inadequado de antimicrobianos, sobretudo os de amplo espectro ⁴.

Entre os Gram positivos, os estafilococos coagulase positivo (*S. aureus*) e os coagulase negativo (CONS) são os microrganismos mais prevalentes nas unidades de terapia intensiva neonatal e são isolados, sobretudo nas infecções de corrente sanguínea (ICS) associada à presença de cateteres venosos centrais, cateteres de diálise peritoneal e infecções de sítio cirúrgico incluindo as protéticas. Entre os Gram negativos ressaltam-se as bactérias do gênero *Enterobacter e Proteus* além dos *Acinetobacter e Pseudomonas* isolados não somente nas infecções da corrente sanguínea, mas também nas pneumonias, nas infecções do trato urinário e infecções do sítio cirúrgico⁷.

Diferentes organismos públicos ou privados como a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Centro para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos Estados Unidos entre outros, fazem a vigilância da resistência de determinada espécie bacteriana de interesse clínico ou de saúde pública²³.

A microbiota multirresistente varia temporal e geograficamente e as medidas de prevenção e controle devem ser adaptadas para cada população e instituição, variando muitas vezes em serviços diferentes de uma mesma instituição⁶. Os MDROs que têm maior importância clínica em pacientes pediátricos hospitalizados são os *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes (MRSA), os *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE), a *Klebsiella pneumoniae* produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) ou de carbapenemase (KPC), outras *Enterobacteriaceae spp.* não *K. pneumoniae* também produtoras ESBL assim como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos^{7,8,9,10}.

No Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP, em estudo realizado nas infecções da corrente sanguínea no período de 2005 a 2006, envolvendo pacientes hospitalizados na UTI pediátrica, evidenciou-se maior prevalência de

Staphylococcus sp. coagulase negativo e *Klebsiella spp.*, seguidas por *S. aureus*, *A. baumannii*, fungos, *Pseudomonas spp.* e *Enterobacter spp.*¹¹.

Apesar de muitos estudos evidenciando MDROs já terem sido publicados, estes são escassos nos serviços pediátricos e frequentemente os resultados são apresentados em conjunto com os dados da população adulta¹². Deste modo, o objetivo deste estudo faz-se necessário para levantamento acerca da microbiota atual em pacientes pediátricos internados no Hospital Geral de Pediatria e na Unidade Neonatal Interna do IMIP para posterior planejamento da padronização da terapêutica desses pacientes.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo do tipo transversal em que foram analisados os resultados de culturas dos pacientes internados no Hospital Geral de Pediatria e na Unidade Neonatal Interna do IMIP, durante o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014. O IMIP dispõe aproximadamente de 190 leitos hospitalares para os pacientes pediátricos usuários do Sistema Único de Saúde.

Os dados foram obtidos a partir dos resultados dos exames microbiológicos dos pacientes hospitalizados, realizados em laboratório terceirizado (Cerpe Diagnósticos IMIP), que utiliza o sistema de automação Vitek 2[®], cuja metodologia é a bioquímica colorimétrica para identificação dos microrganismos e turbodimetria para o antibiograma.

Os dados dos pacientes com resultados dos exames estão disponíveis no sistema de gerenciamento eletrônico, Gestão de Saúde MV, e no programa TmLab[®] do Cerpe IMIP. Os relatórios gerados com os resultados das culturas referentes ao período foram enviados para um programa de computador desenvolvido pelo autor principal do

presente estudo para analisar os dados obtidos. Foram excluídos os resultados de culturas do mesmo espécime que apresentem o mesmo microrganismo com o mesmo antibiograma durante o período em que o paciente foi hospitalizado. Em exames positivos cujos resultados apresentavam dois ou três microrganismos, não classificados como flora mista ou contaminação, consideraram-se como amostras independentes.

A resistência de cada espécie isolada foi determinada pelo sistema de automação VITEK 2[®] utilizado no Cerpe, de acordo com os testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), utilizando as normas do *Clinical and Laboratory Standards Institute* do ano vigente¹⁴. De maneira geral, a definição mais adotada para microrganismo multirresistente, considera MDRO, o microrganismo principalmente bactéria resistente a três ou mais classes de antimicrobianos¹⁵.

Além da espécie do microrganismo isolado e a sensibilidade aos antimicrobianos de acordo com o espécime analisado (sangue, urina, líquido cefalorraquidiano, ferida operatória, líquido do sistema respiratório, secreção cutânea, secreção ocular, secreção otorrinolaringológica, swab retal), foram estudadas outras variáveis como o local em que o paciente estava internado no momento em que foi feito o exame. Os setores de hospitalização foram agrupados neste estudo como UTI NEO (unidade neonatal interna incluindo o berçário de alto risco e a unidade canguru), CLÍNICA (clínica pediátrica geral e unidade neonatal externa), CIRURGIA (cirurgia pediátrica), NEFROLOGIA (serviço de nefrologia e diálise), CARDIOLOGIA, ONCOLOGIA (clínica e UTI oncológica), UTI PED (UTI clínico-cirúrgica) e EMERGENCIA (serviço de pronto atendimento ou de admissão dos pacientes).

Para o cálculo da sensibilidade de determinada espécie bacteriana foi verificado o percentual de microrganismo sensível em relação ao número total de espécimes

testados para determinado antimicrobiano. Não foram analisados os resultados do antifungograma.

Excetuando os pacientes da Unidade Neonatal Interna os pacientes no IMIP vindos do domicílio ou de outros serviços são admitidos através do setor denominado Emergência. Microrganismos isolados em culturas de pacientes hospitalizados na Emergência foram considerados como possíveis agentes etiológicos das infecções comunitárias, mas podem ser IrAS de outros serviços. Foram excluídos do presente estudo os exames do setor de Emergência, por ter livre demanda de pacientes advindos da comunidade, para definir uma possível cobertura empírica visando os pacientes com IrAS do IMIP, calculando-se a sensibilidade *in vitro* de todas as bactérias Gram negativas isoladas nas hemoculturas.

Os dados foram agrupados em planilha Excel 2010 e analisados no Epi-Info versão 7.1.5.2. Na análise descritiva, para as variáveis categóricas, foi utilizada distribuição de frequência e apresentada em tabelas e gráfico. Para comparar a mudança da sensibilidade a determinado antimicrobiano ou associações destes entre microrganismos Gram negativos isolados em hemoculturas de pacientes com possível infecção comunitária foi realizado o teste de qui-quadrado e considerado o nível de significância inferior a 5%. Essa comparação do padrão da sensibilidade não foi realizada para as bactérias Gram positivas pela baixa prevalência desses microrganismos na amostra estudada.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP sob o número 4530-14 tendo sido obtida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e esclarecido.

RESULTADOS

No período de estudo foram analisados 33.425 resultados de exames de diferentes espécimes sendo isolados microrganismos em 25,32% (8509) das culturas realizadas (tabela 1). De acordo com o setor de hospitalização observou-se maior positividade dos exames coletados na UTI pediátrica (42,3%) e na cirurgia (41,1%). A maioria das bactérias isoladas eram Gram positivas, no entanto as bactérias Gram negativas foram mais frequentes na Cardiologia, Cirurgia, Nefrologia, Oncologia e UTI Pediátrica. Entre as Gram positivas (4365) a mais prevalente foi o *S. epidermidis* (39,8%) e entre as Gram negativas (3579), a *K. pneumoniae* (22,3%). Entre os fungos (522), *Candida não albicans* (52,0%) teve maior frequência (Tabela 1).

Staphylococcus epidermidis foi isolado principalmente nos setores UTI Neonatal, Cirurgia e Cardiologia. A *K. pneumoniae* foi isolada com maior frequência nos setores UTI Neonatal, Cirurgia e Oncologia. *Candida* spp. (não *albicans*) foi mais isolada entre os pacientes hospitalizados na UTI pediátrica, Cardiologia e Oncologia.

Na tabela 2 consta a distribuição dos microrganismos de acordo com o espécime enviado para cultura. A positividade das hemoculturas foi 29,0% e das uroculturas 16,7%. Para as culturas de vigilância, que são realizadas quando o paciente é advindo de setor de cuidados intensivos (UTI) ou de outra instituição com possibilidade de ter adquirido MDROs, a positividade do *swab* retal foi 38,3%. Apesar de poucas culturas de ferida operatória (207), sua positividade foi elevada (cerca de 80%).

Nas hemoculturas positivas (5842) predominaram os Gram positivos (66,6%). Entre os Gram positivos predominaram os CoNS (74,2%) e entre os CoNS, o *S. epidermidis* e *S. hominis*, foram os mais frequentes. Entre os Gram negativos isolados (27,7%) predominou a *Klebsiella pneumoniae* (29,5%) seguida da *E. coli* (12,5%) e

Pseudomonas aeruginosa (9,4%). A *E. coli* foi o uropatógeno mais prevalente (50,5%), seguido de *P. aeruginosa* (18,0%); no swab retal, *K. pneumoniae* foi o patógeno mais isolado (30,4%).

A sensibilidade dos microrganismos Gram negativos isolados nas hemoculturas e nas uroculturas estão apresentadas na Tabela 3.

Nas hemoculturas, as cepas de *E. coli* apresentaram sensibilidade superior a 95% à amicacina e aos carbapenêmicos e aproximadamente 90% para a piperacilina e tazobactam. A sensibilidade à ciprofloxacina foi aproximadamente 60%. Entre os antibióticos testados, a *P. aeruginosa* apresentou sensibilidade acima de 95% para, amicacina, gentamicina, ciprofloxacina e colistina. Quanto ao *A. baumannii*, a sensibilidade observada aos aminoglicosídeos se situou acima de 88% (amicacina = 97,0% e gentamicina = 88%). Não houve resistência à colistina testada em 24 cepas.

Nas uroculturas, cepas de *E. coli* isoladas apresentaram 25,7% de sensibilidade à cefalotina e 70% para a cefalosporina de 3ª geração testada (ceftazidima), enquanto que para nitrofurantoína e amicacina a sensibilidade foi superior a 90%. Verificou-se que a *K. pneumoniae* apresentou sensibilidade de 36,0% para cefalotina e em torno de 50% para ceftazidime e nitrofurantoína. A sensibilidade à amicacina e aos carbapenêmicos foi superior a 96%.

Na tabela 4, observa-se que cerca de 70% dos *S. aureus* isolados nas hemoculturas foram sensíveis à meticilina (MSSA), sendo 100% deles sensíveis à vancomicina. As cepas de CoNS isoladas foram sensíveis à vancomicina e linezolida (> 99%).

A partir da sensibilidade *in vitro* das bactérias Gram negativas isoladas nas hemoculturas, excluindo os pacientes que fizeram culturas na admissão (setor de Emergência) foi calculado a associação de antimicrobianos para tratamento empírico

das IrAS (Figura 1). Obteve-se maior cobertura com a associação da amicacina com ciprofloxacina (98,9%) ou com meropenem (90,7%). A monoterapia com amicacina obteve cobertura de 89,1% e com o meropenem de 85,3%.

A sensibilidade dos Gram negativos isolados em hemoculturas nas infecções comunitárias quando comparados com aqueles provenientes das IrAS foi estatisticamente significativa para amicacina, ciprofloxacina e piperacilina/tazobactam isoladamente ou diferentes associações (amicacina com meropenem; amicacina com piperacilina/tazobactam; ciprofloxacina com piperacilina/tazobactam).

DISCUSSÃO

Infecção com MDRO tornou-se uma preocupação mundial afetando todas as faixas etárias incluindo os pacientes pediátricos, sobretudo aqueles no período neonatal. Devido ao aumento de resistência aos antimicrobianos em hospitais terciários é necessário conhecer o perfil dos microrganismos nos diversos setores, para otimizar o tratamento empírico nas unidades de internação pediátricas e unidades de terapia intensiva (UTI).

Classicamente, as infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes hospitalizados têm como topografia mais frequente a ferida operatória, o trato respiratório, trato urinário e a corrente sanguínea. No presente estudo não foi possível estabelecer a topografia de origem do material analisado, apenas que espécime foi analisada. Desse modo, detectou-se que os espécimes com maior positividade foram sangue e urina, o que poderia indicar maior prevalência de contaminações e / ou de infecções comunitárias²².

Estudo sobre a frequência das bactérias Gram negativas na América Latina envolvendo quatro cidades brasileiras durante o período 2005 a 2013, demonstrou

isolamento destes microrganismos em 19 a 64% das amostras, semelhante ao encontrado no nosso estudo, que foi 42,3%¹⁶. Em estudo conduzido na Itália, as bactérias mais prevalentes foram *K. pneumoniae*, *E. coli* e *P. aeruginosa*, que foram os Gram negativos mais prevalentes no atual estudo¹⁷. *K. pneumoniae*, *E. coli* também foram os microrganismos mais prevalentes na revisão bibliográfica que analisou doenças invasivas por Gram negativos produtores de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL)¹⁸.

Um estudo australiano encontrou *Candida albicans* como fungo mais comum (63.6%), seguido por outras espécies de *Candida* (21.9%), diferente do encontrado no nosso serviço, em que *Candida* não *albicans* apresentou maior prevalência que *Candida albicans*¹⁹.

Maiores taxas de infecções em hemoculturas nos setores de UTI Pediátrica, UTI Neonatal, UTI Cardíaca e Hematologia / Oncologia foram observadas em hospital terciário na Itália, semelhante ao encontrado no presente estudo, no qual tiveram maior positividade os setores Emergência, Clínica, Oncologia e UTI Pediátrica¹⁷.

Revisão bibliográfica narrativa sobre infecções da corrente sanguínea em UTIs Neonatais envolvendo estudos de vários países durante o período de 1999 até 2010 apresentou maior prevalência de Gram positivos, seguidos por Gram negativos e por fungos, assim como encontrado no presente estudo²⁰.

Estudo realizado em seis países de três continentes sobre bacteremias em menores de 60 dias de vida, encontrou maior prevalência de *S. aureus* nas hemoculturas, diferente do encontrado no presente estudo, em que *K. pneumoniae* foi o microrganismo mais presente²¹.

A sensibilidade dos *Staphylococcus* vem diminuindo, de modo que houve aumento de 300% nas infecções por MRSA de 1995 a 2004 em estudo nos Estados

Unidos²⁴. Estudo desse mesmo ano, que avaliou crianças em seis países, encontrou 12% de sensibilidade de *S. aureus* à Penicilina, enquanto no presente estudo, foi 8,0%²². Já a sensibilidade desse microrganismo à vancomicina foi 100%, diferente do encontrado na Turquia, onde 21,3% dos MRSA isolados apresentaram resistência intermediária a vancomicina²⁴.

No presente estudo, obteve-se baixa taxa de estafilococos coagulase negativos (CoNS) em secreção ocular. A cultura desse espécime é importante por conta do aumento da prevalência da resistência à vancomicina entre os microrganismos Gram positivos isolados nas infecções oculares²⁵.

A alta sensibilidade das *Pseudomonas aeruginosa* aos carbapenêmicos encontrada no presente estudo pode determinar uma maior utilização dessa classe de antimicrobianos na prática clínica. O uso excessivo de carbapenêmicos, de acordo com os achados de Lucena et. al., foi fator de risco para infecções por *Pseudomonas aeruginosa* produtoras de metallo- β -lactamase (MBL-PA)²⁶.

Em estudo realizado nos Estados Unidos com crianças com bacteremia por Gram negativos observou-se que o uso empírico de betalactâmicos e aminoglicosídeos não diminuiu a mortalidade após 10 dias de uso. No entanto, o uso de aminoglicosídeos foi considerado benéfico em pacientes que tivessem fator de risco para infecção por Gram negativos multirresistentes. Estes achados corroboram os encontrados no presente estudo, uma vez que, para tratamento empírico das infecções consideradas como IrAS, a amicacina isolada, obteve menor sensibilidade (89,1%), enquanto quando associada à ciprofloxacina, essa taxa aumentou para 98,9%²⁷ (Figura 1).

Observamos neste estudo que as bactérias Gram negativas isoladas nas hemoculturas de pacientes com possíveis infecções comunitárias apresentavam maior sensibilidade aos antimicrobianos testados quando comparadas com as bactérias

isoladas em pacientes com IrAS. Nas infecções consideradas comunitárias as bactérias isoladas apresentaram sensibilidade superior a 90% para a monoterapia com amicacina, ciprofloxacina, piperacilina/tazobactam ou meropenem e diversas associações entre esses antimicrobianos.

Concluiu-se que os microrganismos mais prevalentes nas hemoculturas no Hospital Geral de Pediatria (HGP) – IMIP hospitalar foram os Gram positivos com alta prevalência de multiresistência também observada entre os Gram negativos sobretudo a *Klebsiella pneumoniae*. O esquema terapêutico empírico mais eficaz para os Gram negativos, com dados de sensibilidade *in vitro* de cepas hospitalares e comunitárias, foi a amicacina isolada ou associada com ciprofloxacina ou meropenem. O principal objetivo da terapia empírica é usar drogas efetivas contra os microrganismos mais prevalentes do serviço ou região, logo é importante que os diversos setores de hospitais estudem a prevalência de microrganismos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pittet D. Infection control and quality health care in the new millennium. American Journal Of Infection Control. 2005 Junho; 33.
2. Fundação Oswaldo Cruz. Análise de dados de infecções nosocomiais em unidades de terapias intensivas (uti) de hospitais de nível terciário de Fortaleza, estado do Ceará, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2007. [Online].; 2008 [acesso 2014 Março 31. Disponível em: <http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/4836/2/1067.pdf> .
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NEONATOLOGIA: Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. [Online].; 2010 [acesso 2014 Maio 04. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/aa863580492e0b81b23ab314d16287af/manual_neonatologia-%2B03-09-2010-%2Bnovo.pdf?MOD=AJPERES .

4. Tresoldi AT, Barison EM, Pereira RM, Padoveze MC, Trabasso P. Fatores de risco relacionados à aquisição de bactérias multirresistentes em unidade de internação pediátrica. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2000; 76(4): p. 275-280.
5. Candel FJ, Calvo N, Head J, Sánchez A, Matesanz M, Culebras E, et al. A combination of tigecycline, colistin, and meropenem against multidrug-resistant. Sociedad Española de Quimioterapia. 1988; 23: p. 103-108.
6. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings. [Online].; 2006 [acesso 2014 Junho 06. Disponível em:
<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/MDRO/MDROGuideline2006.pdf> .
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Pediatria - Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar. 1st ed.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2006.
8. Raymond J, Nordmann P, Doit C, Thien HV, Guibert M, Ferroni A, et al. Multidrug-Resistant Bacteria in Hospitalized Children: A 5-Year Multicenter Study. American Academy of Pediatrics. 2007 Abril: p. 798-803.
9. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century – a clinical super-challenge. The New England Journal of Medicine. 2009; 360: p. 439-443.
10. Campos DdV, Pereira HO, Lima FdS. Prevalência de Colonização de Recém Nascidos Internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal por Microrganismos Multirresistentes e de Importância Hospitalar. Enfermagem Revista. 2012 Maio; 15(2).
11. Mello MJ, de Albuquerque MdF, Ximenes RAA, Lacerda HR, Ferraz EJS, Byington R, et al. Factors associated with time to acquisition of bloodstream

infection in a pediatric intensive care unit. *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2010; p. 249-255.

12. Mação P, Lopes JC, Oliveira H, Oliveira G, Rodrigues F. Bactérias Multirresistentes Associadas aos Cuidados de Saúde num Hospital Pediátrico: Experiência de Cinco Anos. *Acta Medica Portuguesa*. 2013; 26(4): p. 385-391.
13. Srivastava S, Shetty N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *The Journal of hospital infection*. 2007 Março 12; 65(4): p. 292-306.
14. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eighth Edition. NCCLS document M2-A8 (ISBN 1-56238-485-6). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.
15. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
16. Berezin EN, Solórzano F, Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. *J Infect Dev Ctries*. 2014; 8:942-953. doi:10.3855/jidc.4590.
17. Folgori L, Livadiotti S, Carletti M, et al. Epidemiology and Clinical Outcomes of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bloodstream Infections in a European Tertiary Pediatric Hospital during a 12-Month Period. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(9):929-932. doi:10.1097/INF.0000000000000339.

18. Murray TS, Peaper DR. The contribution of extended-spectrum b-lactamases to multidrug-resistant infections in children. 2015; 27(1):124-131.
doi:10.1097/MOP.0000000000000182.
19. Mathot F, Duke T, Daley AJ, Butcher T. Bacteremia and Pneumonia in a Tertiary PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(2):104-113.
doi:10.1097/PCC.0000000000000300.
20. Forbes B a, Sahm DF, Weissfield AS. Bloodstream Infections. *Bailey Scott's Diagnostic Microbiol*. 2007; 42(1):778-797. doi:10.1016/j.clp.2014.10.002.
21. Hamer DH, Darmstadt GL, Carlin JB, et al. Etiology of Bacteremia in Young Infants in Six Countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 34(1):1-8.
doi:10.1097/inf.0000000000000549.
22. Behzadnia S, Davoudi A, Rezai MS, Ahangarkani F. Nosocomial Infections in Pediatric Population and Antibiotic Resistance of the Causative Organisms in North of Iran. *Iran Red Crescent Med J*. 2014; 16(2). doi:10.5812/ircmj.14562.
23. Organização Mundial de Saúde. Surveillance of antimicrobial resistance. [Online].; [acesso 2015 Agosto 10. Disponível em:
<http://www.who.int/drugresistance/surveillance/en/>
24. Mirza HC, Sancak B, Gür D. The Prevalence of Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* and Heterogeneous VISA Among Methicillin-Resistant Strains Isolated from Pediatric Population in a Turkish University Hospital. *Microb Drug Resist*. 2015; 00(00):150428085117000.
doi:10.1089/mdr.2015.0048.
25. Gupta M, Durand ML, Sobrin L. Vancomycin resistance in ocular infections. *Int Ophthalmol Clin*. 2011; 51:167-181. doi:10.1097/HIO.0b013e31822d67c7.

26. Lucena a, Dalla Costa LM, Nogueira KS, et al. Nosocomial infections with metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: molecular epidemiology, risk factors, clinical features and outcomes. *J Hosp Infect.* 2014; 87(4):234-240. doi:10.1016/j.jhin.2014.05.007.
27. Sick AC, Tschudin-Sutter S, Turnbull AE, Weissman SJ, Tamma PD. Empiric Combination Therapy for Gram-Negative Bacteremia. *Pediatrics.* 2014. doi:10.1542/peds.2013-3363.

Tabela 1 – Distribuição dos microrganismos Gram positivos e Fungos isolados nas culturas de diferentes espécimes (sangue, urina, líquido cefalorraquidiano, ferida operatória, líquido do sistema respiratório, secreção cutânea, secreção ocular, secreção otorrinolaringológica, *swab* retal) dos pacientes pediátricos internados de acordo com o setor de internamento durante o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014. HGP – IMIP Hospitalar

| | CARDIO | CIRURGIA | CLÍNICA | EMERGÊNCIA | NEFROLOGIA | ONCOLOGIA | UTI NEO | UTI PED | TODOS OS SETORES |
|-------------------------------------|--------|----------|---------|------------|------------|-----------|---------|---------|------------------|
| NEGATIVO | 263 | 865 | 4966 | 6726 | 340 | 5500 | 4590 | 1709 | 24959 |
| POSITIVO | 119 | 603 | 1592 | 2075 | 152 | 1441 | 1231 | 1253 | 8466 |
| Bactérias | 110 | 548 | 1509 | 2049 | 149 | 1316 | 1174 | 1089 | 7944 |
| Gram Positivos | 51 | 262 | 1058 | 1215 | 45 | 626 | 610 | 498 | 4365 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 2 | 18 | 15 | 23 | 4 | 11 | 25 | 27 | 125 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 0 | 3 | 10 | 2 | 6 | 1 | 2 | 2 | 26 |
| <i>Micrococcus</i> spp. | 3 | 6 | 46 | 50 | 4 | 25 | 15 | 14 | 163 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 12 | 9 | 81 | 134 | 6 | 56 | 63 | 30 | 391 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 26 | 132 | 335 | 380 | 10 | 254 | 358 | 243 | 1738 |
| <i>Staphylococcus hominis</i> | 0 | 20 | 251 | 243 | 1 | 53 | 24 | 78 | 670 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 0 | 31 | 127 | 93 | 9 | 54 | 42 | 57 | 410 |
| <i>Staphylococcus capitis</i> | 0 | 5 | 15 | 15 | 0 | 20 | 15 | 5 | 75 |
| Outros CoNS | 3 | 7 | 60 | 86 | 2 | 27 | 16 | 17 | 218 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 0 | 0 | 4 | 9 | 0 | 1 | 9 | 0 | 23 |
| <i>Streptococcus grupo viridans</i> | 1 | 10 | 34 | 46 | 0 | 53 | 14 | 1 | 159 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 0 | 0 | 1 | 12 | 0 | 2 | 0 | 0 | 15 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 0 | 0 | 9 | 20 | 0 | 13 | 0 | 0 | 42 |
| Outros Gram Positivos | 4 | 21 | 70 | 102 | 3 | 56 | 27 | 24 | 307 |
| Fungos | 9 | 55 | 83 | 26 | 3 | 125 | 57 | 164 | 522 |
| <i>Candida albicans</i> | 1 | 23 | 42 | 12 | 0 | 55 | 31 | 63 | 227 |
| <i>Candida spp (nao albicans)</i> | 8 | 26 | 37 | 14 | 3 | 63 | 26 | 94 | 271 |
| <i>Trichosporon</i> spp. | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| <i>Cryptococcus laurentii</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Outros fungos | 0 | 6 | 3 | 0 | 0 | 7 | 0 | 5 | 21 |

Tabela 1 (continuação) – Distribuição dos microrganismos Gram negativos isolados nas culturas (sangue, urina, líquido cefalorraquidiano, ferida operatória, líquido do sistema respiratório, secreção cutânea, secreção ocular, secreção otorrinolaringológica, *swab* retal) dos pacientes pediátricos internados de acordo com o setor de internamento durante o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014. HGP – IMIP Hospitalar

| | CARDIO | CIRURGIA | CLÍNICA | EMERGÊNCIA | NEFROLOGIA | ONCOLOGIA | UTINEO | UTIPED | TODOS OS SETORES |
|--|--------|----------|---------|------------|------------|-----------|--------|--------|------------------|
| Gram Negativos | 59 | 286 | 451 | 834 | 104 | 690 | 564 | 591 | 3579 |
| BGNF | | | | | | | | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 8 | 81 | 112 | 77 | 7 | 163 | 171 | 178 | 797 |
| <i>Escherichia coli</i> | 0 | 41 | 84 | 342 | 19 | 216 | 62 | 24 | 788 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 5 | 18 | 22 | 34 | 2 | 61 | 45 | 33 | 220 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 14 | 21 | 11 | 6 | 4 | 16 | 20 | 75 | 167 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 2 | 11 | 14 | 36 | 3 | 9 | 13 | 16 | 104 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 2 | 6 | 1 | 12 | 0 | 1 | 11 | 12 | 45 |
| Outros BGNF | 0 | 12 | 79 | 101 | 7 | 94 | 51 | 14 | 358 |
| BGNNF | | | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 16 | 63 | 89 | 136 | 27 | 69 | 48 | 96 | 544 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 6 | 10 | 21 | 50 | 12 | 32 | 15 | 45 | 191 |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | 0 | 0 | 1 | 10 | 0 | 2 | 5 | 4 | 22 |
| <i>Chryseobacterium meningoseptium</i> | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 6 |
| Outros BGNNF | 5 | 23 | 17 | 30 | 23 | 27 | 118 | 94 | 337 |
| TOTAL | 382 | 1469 | 6558 | 8801 | 492 | 6941 | 5821 | 2962 | 33425 |

Tabela 2: Distribuição dos microrganismos isolados nas culturas dos pacientes pediátricos hospitalizados de acordo com o espécime coletado durante o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014. HGP-IMIP Hospitalar

| Resultado | CATETER | DIVERSOS | SWAB RETAL | FERIDA OPERATORIA | LCR | LÍQUIDO DO SISTEMA RESPIRATÓRIO | SANGUE | SECREÇÃO CUTÂNEA | SECREÇÃO OCULAR | SECREÇÃO OTORRINOLARINGOLOGICA | URINA | TOTAL |
|--|---------|----------|------------|-------------------|------|---------------------------------|--------|------------------|-----------------|--------------------------------|-------|-------|
| NEGATIVO | 295 | 1036 | 393 | 40 | 2805 | 146 | 14321 | 268 | 43 | 350 | 5262 | 24959 |
| POSITIVO | 371 | 228 | 244 | 167 | 105 | 200 | 5842 | 159 | 70 | 25 | 1055 | 8466 |
| Bactérias | 296 | 216 | 229 | 163 | 105 | 199 | 5513 | 158 | 68 | 23 | 974 | 7944 |
| Gram Positivos | 134 | 89 | 2 | 53 | 37 | 32 | 3892 | 38 | 38 | 9 | 41 | 4365 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 4 | 6 | 0 | 3 | 6 | 4 | 87 | 2 | 0 | 0 | 13 | 125 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 13 | 0 | 0 | 0 | 7 | 26 |
| <i>Micrococcus</i> spp. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 163 | 0 | 0 | 0 | 0 | 163 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 12 | 34 | 0 | 32 | 8 | 16 | 231 | 30 | 23 | 5 | 0 | 391 |
| CoNS | 114 | 40 | 0 | 17 | 18 | 3 | 2887 | 3 | 12 | 0 | 17 | 3111 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 15 | 0 | 0 | 1 | 3 | 23 |
| <i>Streptococcus grupo viridans</i> | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 152 | 1 | 2 | 0 | 0 | 159 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 9 | 2 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 9 | 30 | 0 | 0 | 2 | 0 | 42 |
| Fungos | 75 | 12 | 15 | 4 | 0 | 1 | 329 | 1 | 2 | 2 | 81 | 522 |
| <i>Candida albicans</i> | 33 | 6 | 6 | 4 | 0 | 1 | 128 | 1 | 0 | 2 | 46 | 227 |
| <i>Candida</i> spp. (nao albicans) | 42 | 3 | 9 | 0 | 0 | 0 | 182 | 0 | 2 | 0 | 33 | 271 |
| <i>Trichosporon</i> spp. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| <i>Cryptococcus laurentii</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Outros fungos | | | | | | | | | | | | |
| Gram Negativos | 162 | 127 | 227 | 110 | 68 | 167 | 1621 | 120 | 30 | 14 | 933 | 3579 |
| <i>Escherichia coli</i> | 14 | 10 | 39 | 17 | 6 | 2 | 202 | 20 | 7 | 0 | 471 | 788 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 51 | 19 | 69 | 19 | 3 | 7 | 479 | 32 | 5 | 1 | 112 | 797 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 10 | 5 | 39 | 7 | 7 | 4 | 105 | 8 | 2 | 0 | 33 | 220 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 15 | 4 | 12 | 7 | 0 | 12 | 100 | 6 | 2 | 0 | 9 | 167 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 6 | 7 | 0 | 5 | 0 | 2 | 26 | 8 | 2 | 1 | 47 | 104 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 2 | 2 | 6 | 0 | 1 | 3 | 15 | 1 | 0 | 0 | 15 | 45 |
| Outros BGNF | | | | | | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 28 | 35 | 3 | 39 | 18 | 66 | 152 | 16 | 10 | 9 | 168 | 544 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 12 | 5 | 7 | 5 | 7 | 14 | 118 | 12 | 0 | 2 | 9 | 191 |
| <i>Acinetobacter Iwoffii</i> | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 16 | 1 | 0 | 0 | 0 | 22 |
| <i>Acinetobacter junii</i> | | | | | | | | | | | | |
| <i>Chryseobacterium meningoseptium</i> | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Outros BGNNF | | | | | | | | | | | | |
| TOTAL | 666 | 1264 | 637 | 207 | 2910 | 346 | 20163 | 427 | 113 | 375 | 6317 | 33425 |

CONS: Gram Positivos Coagulase Negativos; BGNF: Bacilos Gram Negativos Fermentadores; BGNNF: Bacilos Gram Negativos Não-Fermentadores;

Tabela 3 – Sensibilidade aos antimicrobianos das principais bactérias Gram negativas isoladas em hemocultura e urocultura de pacientes pediátricos hospitalizados no HGP-IMIP Hospitalar, de janeiro de 2012 a dezembro de 2014.

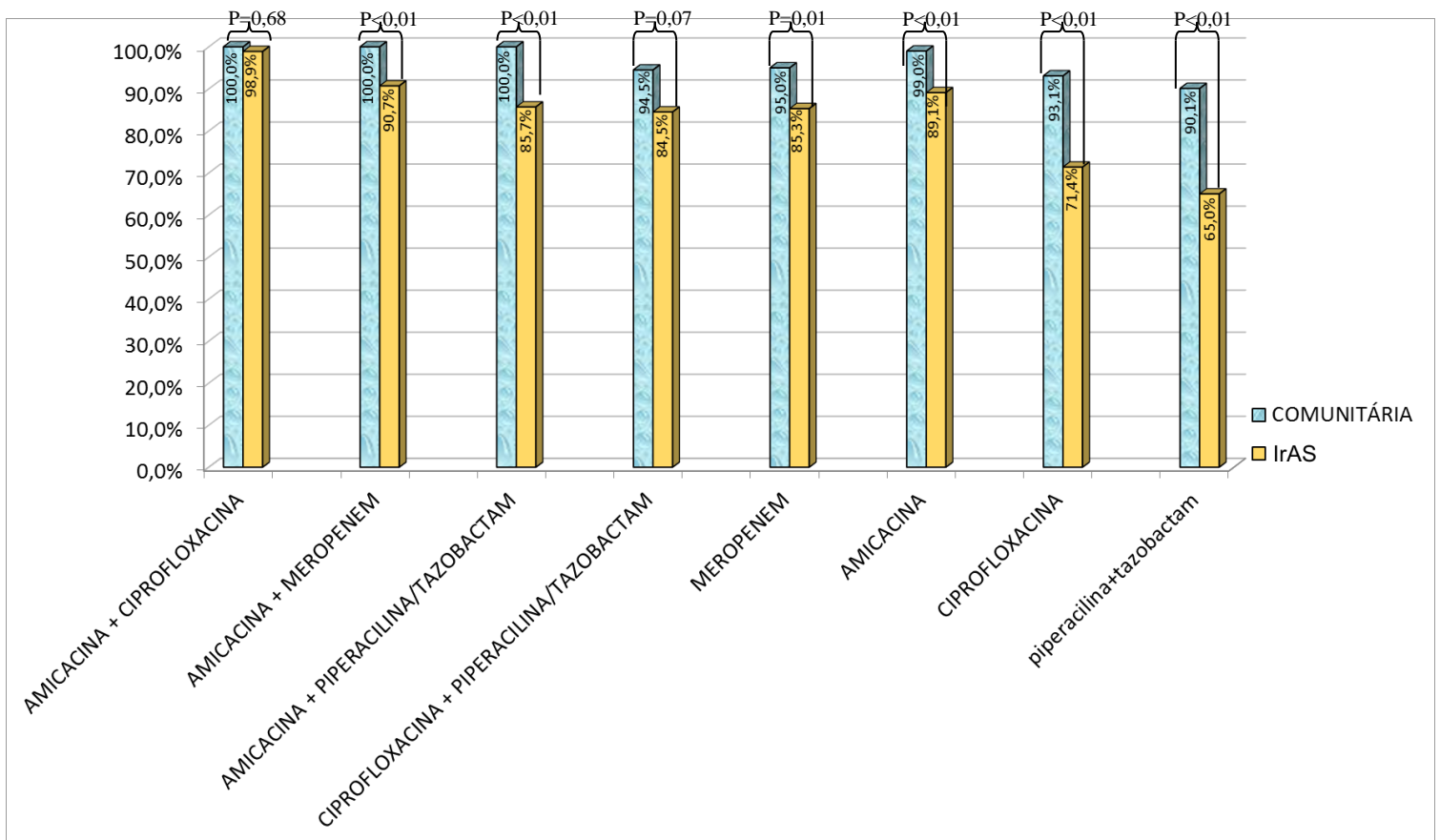
| Bactérias Gram-negativas | AMICACINA | GENTAMICINA | CEFTAZIDIMA | CEFOTAXIMA | CEFEPIME | CIPROFLOXACINA | MEROPENEM | IMIPENEM | ERTAPENEM | PIPERACILINA + TAZOBACTAN | NITROFURANTOINA | AZTREONAM | COLISTINA ou POLIMIXINA | LEVOFLOXACINA |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|-----------------|--------------|-------------------------|---------------|
| Hemoculturas | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 98,9 (276) | 66,5 (275) | 63,0 (276) | 70,3 (74) | 66,9 (263) | 70,4 (274) | 91,3 (275) | 91,6 (274) | 88,7 (249) | 58,6 (186) | - | 73,0 (74) | 93,1 (29) | 0 (1) |
| <i>Escherichia coli</i> | 98,9 (94) | 75,5 (94) | 81,9 (94) | 67,4 (46) | 82,6 (92) | 60,6 (94) | 96,8 (94) | 96,8 (94) | 96,2 (80) | 87,7 (49) | - | 77,8 (45) | 100 (5) | 100 (1) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 95,2 (83) | 95,2 (84) | 85,7 (84) | 0 (3) | 87,5 (80) | 96,3 (82) | 90,5 (84) | 89,3 (84) | 100 (1) | 83,3 (48) | - | 61,5 (26) | 100 (39) | 100 (1) |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 97,0 (68) | 88,2 (68) | 64,7 (68) | 0 (5) | 80,0 (65) | 77,9 (68) | 85,3 (68) | 84,6 (65) | - | 75,4 (57) | - | 0 (5) | 100 (24) | - |
| Uroculturas | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 94,0 (253) | 78,6 (253) | 70,0 (253) | - | 72,3 (253) | 71,1 (253) | 99,2 (252) | 99,2 (252) | 97,3 (73) | 87,7 (252) | 94,4 (252) | - | 100 (2) | 73,1 (253) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 85,2 (88) | 76,1 (88) | 84,0 (88) | - | 82,9 (88) | 93,2 (88) | 93,2 (88) | 93,2 (88) | - | 90,9 (88) | 50,0 (2) | - | 100 (3) | 50,0 (4) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 96,7 (61) | 60,6 (61) | 52,5 (61) | - | 52,5 (61) | 60,7 (61) | 96,7 (60) | 96,7 (61) | 92,9 (28) | 72,1 (61) | 52,5 (61) | - | - | 70,5 (61) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 100 (24) | 100 (24) | 91,7 (24) | - | 91,7 (24) | 91,7 (24) | 100 (24) | 100 (24) | 100 (2) | 95,8 (24) | 0 (24) | - | - | 91,7 (24) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 100 (17) | 70,6 (17) | 47,0 (17) | - | 64,7 (17) | 70,6 (17) | 100 (17) | 100 (17) | 100 (9) | 70,6 (17) | 52,9 (17) | - | - | 94,1 (17) |

n= % de amostras sensíveis; () = Número de amostras testadas;

Tabela 4 – Sensibilidade aos antimicrobianos dos principais Gram positivos isolados em hemoculturas de pacientes pediátricos hospitalizados no HGP-IMIP Hospitalar, em janeiro de 2012 a dezembro de 2014.

| Bactérias Gram-positivas | ERITROMICINA | PENICILINA | OXACILINA | CLINDAMICINA | VANCOMICINA | LINEZOLIDA | CIPROFLOXACINA | GENTAMICINA |
|------------------------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 74,0 (123) | 8,0 (125) | 73,2 (123) | 86,2 (123) | 100 (124) | 99,2 (124) | 96,8 (125) | 96,8 (125) |
| CoNS | 34,0 (1624) | 4,0 (1631) | 16,8 (1574) | 61,1 (1626) | 99,8 (1636) | 99,4 (1626) | 52,9 (1636) | 59,9 (1637) |

n = % de amostras sensíveis; () = Número de amostras testadas; CoNS = Gram Positivos Coagulase Negativos



IrAS = Infecção relacionada a assistência à saúde;

Figura 1 – Cobertura empírica do esquema de antimicrobianos de acordo com a sensibilidade *in vitro* das bactérias Gram negativas isoladas em hemoculturas de pacientes pediátricos hospitalizados no HGP-IMIP Hospitalar, 2012 a 2014.

