



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMIÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ANNE GABRIELLY ALVES DA SILVA

**FATORES DE RISCO PARA COLONIZAÇÃO, INFECÇÃO E MORTALIDADE EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES AOS
CARBAPENÊMICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

MOSSORÓ-RN

2021

ANNE GABRIELLY ALVES DA SILVA

**FATORES DE RISCO PARA COLONIZAÇÃO, INFECÇÃO E MORTALIDADE EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES AOS
CARBAPENÊMICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como
requisito para obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Caio Augusto
Martins Aires

MOSSORÓ-RN

2021

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

A474f Alves da Silva , Anne Gabrielly.
Fatores de risco para colonização, infecção e mortalidade em pacientes pediátricos por Enterobactérias resistentes aos Carbapenêmicos: uma revisão integrativa / Anne Gabrielly Alves da Silva . - 2021.
59 f. : il.

Orientador: Caio Augusto Martins Aires .
Monografia (graduação) - Universidade Federal Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2021.

1. Resistência aos carbapenêmicos. 2. Enterobactérias. 3. Pediatria. 4. Fatores de risco. I. Martins Aires , Caio Augusto , orient. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

ANNE GABRIELLY ALVES DA SILVA

**FATORES DE RISCO PARA COLONIZAÇÃO, INFECÇÃO E MORTALIDADE EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS POR ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES AOS
CARBAPENÊMICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como requisito
para obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Defendida em: ____ / ____ / 2 ____.

BANCA EXAMINADORA

Caio Augusto Martins Aires, Prof. Dr. (UFERSA)

Presidente

Aline Lidiane Batista, Prof. Dr. (UFERSA)

Membro Examinador

Marina Targino Bezerra Alves, Prof. Ms. (UFERSA)

Membro Examinador

Dedico mais essa conquista a Deus, minha fonte de força, de saúde e de oportunidades que me impulsiona mesmo diante das dificuldades, para que seus planos possam se cumprir em minha vida.

Dedico mais essa conquista à minha família que sempre manteve seu amor incondicional, me apoiou em todas as dificuldades enfrentadas até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe, Adriana Alves, e a meu pai, Glalberto Santos, pelo amor incondicional e pelos esforços feitos para que eu pudesse chegar até aqui. Agradeço a vocês por todo apoio e por nunca terem deixado de acreditar em mim.

Agradeço a minha Vó, Maria Altina, mulher guerreira, de força e de luta que me educou com muito amor e que me abençoou em mais essa decisão em minha vida.

Agradeço às minhas tias, Fabiana Carla, Andrea da Costa, meu tio Adriano Costa os quais sempre me apoiaram e me motivaram a buscar essa conquista. O apoio e amor de vocês foi essencial, muito obrigada.

Agradeço ao meu amor, Josias Alves, por todo apoio e parceria, sempre me motivando a ser uma pessoa melhor a cada dia. Você é um exemplo de dedicação e a prova de que a educação muda tudo. Meu muito obrigada a você.

Agradeço ao meu Orientador Professor Dr. Caio Augusto Martins Aires por todo esforço e dedicação. A você dedico minha gratidão e admiração. Obrigada por ter me acolhido e ter enriquecido grandemente minha formação profissional com seus ensinamentos.

Agradeço à Banca Examinadora pela disponibilidade em prestigiar essa conquista e pelos ensinamentos essenciais à minha vida acadêmica.

Agradeço aos meus amigos da faculdade e da vida, que me incentivaram e torceram por mim. Em especial a Ione Sousa, Gabriela Lopes, Leonilson Barreto, por dividirem o lar e aceitarem dividir suas vidas comigo e estarem sempre presentes me estimulando a não desistir.

RESUMO

A resistência aos carbapenêmicos pelas enterobactérias ganhou imenso destaque no panorama da saúde global, tendo em vista a rápida disseminação desses patógenos, como causadores de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em diversas faixas etárias, inclusive a pediátrica. Busca-se investigar os fatores de risco para infecção, colonização e mortalidade por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) em pacientes pediátricos. Tal objetivo foi alcançado por meio de uma revisão integrativa de literatura de estudos selecionados nas bases de dados MEDLINE e Scopus. Após pesquisa nas bases de dados, aplicou-se os critérios de inclusão e exclusão, em dois momentos. Primeiramente, na leitura de títulos e resumos, e em uma etapa posterior a leitura na íntegra. De um total de 140 artigos, foram incluídos na revisão integrativa 17 artigos para elucidação dos fatores de risco para infecção, colonização e mortalidade em pacientes pediátricos. Para extração dos resultados nos artigos selecionados, construiu-se uma planilha com auxílio do *software* Microsoft excel[®] contendo títulos, autores, ano de publicação, objetivos do estudo, desenho do estudo, número de participantes do estudo, item avaliado no estudo, tipo de análise estatística realizada para obtenção dos fatores de risco, dados clínicos, desfechos e conclusões dos estudos. Para obtenção dos resultados, priorizou-se àqueles obtidos por meio de análises multivariadas. Os principais fatores de risco para infecção por ERC em pacientes pediátricos foram a exposição prévia a antibióticos; procedimento invasivo; cirurgia recente e comorbidades. Os principais fatores de risco para colonização foram a exposição anterior a antibióticos; procedimentos invasivos; transferência de outras instituições de saúde e admissão em UTI. Para mortalidade, devido à ERC, os fatores de risco elucidados foram relacionados às comorbidades apresentadas pelos pacientes que denotam um estado clínico de maior gravidade. O conhecimento dos fatores de risco associados à infecção e à colonização podem auxiliar na instituição de medidas preventivas e contribuir decisivamente para a diminuição da propagação de ERCs no ambiente hospitalar.

Palavras-chave: Resistência aos carbapenêmicos; Enterobactérias; Pediatria; Fatores de risco.

ABSTRACT

Resistance to carbapenems by enterobacteria has gained immense prominence in the global health panorama, in view of the rapid spread of these pathogens, as causing health care-related infections (HAIs) in various age groups, including pediatric ones. The aim is to investigate the risk factors for infection, colonization and mortality due to carbapenem-resistant enterobacteria (CRE) in pediatric patients. This objective was achieved through an integrative literature review of studies selected in the MEDLINE and Scopus databases. After searching the databases, the inclusion and exclusion criteria were applied in two stages. First, in the reading of titles and abstracts, and in a later stage, the reading in full. From a total of 140 articles, 17 articles were included in the integrative review to elucidate the risk factors for infection, colonization and mortality in pediatric patients. To extract the results in the selected articles, a spreadsheet was built with the aid of Microsoft excel[®] software containing titles, authors, year of publication, study objectives, study design, number of participants, item assessed in the study, type of statistical analysis performed to obtain risk factors, clinical data, outcomes and conclusions. To obtain the results, priority was given to those obtained through multivariate analysis. The main risk factors for CRE infection in pediatric patients were previous exposure to antibiotics; invasive procedure; recent surgery and comorbidities. The main risk factors for colonization were previous exposure to antibiotics; invasive procedures; transfer from other health institutions and admission to the ICU. For mortality, due to ERC, the risk factors elucidated were related to the comorbidities presented by the patients that denote a clinical condition of greater severity. The knowledge of the risk factors associated with infection and colonization can assist in the establishment of preventive measures and contribute decisively to reducing the spread of these CRE in the hospital environment.

Keywords: Resistance to carbapenems; Enterobacteria; Pediatrics; Risk factors.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	–	Síntese dos principais resultados obtidos em cada estudo incluído na revisão: fatores de risco, objetivos, número de participantes.....	35
----------	---	---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma para seleção dos estudos.....	30
Figura 2 - Fatores de risco para colonização por ERC entre pacientes neonatais e pediátricos.....	37
Figura 3 - Fatores de risco para infecção por ERC entre pacientes neonatais e pediátricos....	38
Figura 4 - Fatores de risco para mortalidade por ERC entre pacientes neonatais e pediátricos.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Características gerais dos artigos selecionados para análise dos fatores de risco para infecção por ERC	34
----------	---	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Bel	Bacharel
Dr	Doutor
Esp	Especialista
ERC	Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos
ESBL	β -lactamase de espectro ampliado
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BGNs	Bacilos Gram-negativos
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
OMS	Organização Mundial de Saúde
CDC	<i>Centers for Disease Prevention and Control</i>
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises
BGN-MDR	Bacilo Gram-negativo multirresistente

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS)	14
2.2 IRAS em Pacientes Pediátricos	14
2.3 Importância Clínica das Enterobactérias	17
2.4 Resistência aos Antimicrobianos	19
2.5 Mecanismos de Resistência aos Carbapenêmicos por Enterobactérias	20
2.6 Epidemiologia de infecções por ERC em pacientes pediátricos	21
2.7 Fatores de risco para infecção de ERC em pacientes pediátricos	23
2.8. Revisões Integrativas da Literatura.....	24
3 JUSTIFICATIVA	26
4 OBJETIVOS	27
4.1 Objetivo Geral	27
4.2 Objetivos Específicos.....	27
5 MÉTODOS.....	28
5.1 Identificação e seleção dos estudos.....	28
5.2 Extração dos dados.....	30
6 RESULTADOS	32
7 DISCUSSÃO	40
7.1 Fatores de risco para colonização	41
7.2 Fatores de risco para infecção	42
7.3 Fatores de risco para mortalidade	44
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

A disseminação de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) tornou-se um problema de saúde pública em todo o mundo (LOGAN, 2012), devido à inúmeros fatores que propiciam a rápida disseminação desse tipo de microrganismo resistente. O aumento na utilização de antibióticos de amplo espectro em ambientes hospitalares, sobretudo de cuidados intensivos (TACONELLI et al., 2018), associado à deficiências de vigilância no controle da disseminação de infecções relacionadas à assistência à saúde são alguns dos fatores relacionados a essa problemática de saúde pública.

Nesse enfoque, o entendimento dos fatores associados à infecção, colonização e mortalidade por ERC é de crucial importância para a prevenção e controle da disseminação de microrganismos resistentes a antibióticos de amplo espectro, especificamente os carbapenêmicos, os quais têm uma enorme utilidade clínica no controle de infecções em pacientes sob cuidados intensivos. Na população pediátrica, essa problemática acentua-se, uma vez que, as particularidades dessa população, tais como faixa etária, o crescimento ponderal, sistema imunológico em maturação, prematuridade e deficiências nutricionais, aumentam o risco de aquisição de infecções (PANNARAJ, 2015; AKTURK et al., 2016; CHIOTOS et al., 2016). Ademais, tem-se que inúmeros antimicrobianos são contraindicados e difíceis de serem estudados na população pediátrica, o que preocupa ainda mais quanto ao controle de infecções multirresistentes nessa população (HSU & TAMMA, 2014).

Com isso, há necessidade de melhor compreensão sobre os fatores de risco relacionados à infecção, colonização e mortalidade por ERC em pacientes pediátricos. O objetivo desta revisão integrativa foi identificar possíveis fatores de risco para infecção, colonização por bactérias da família Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenêmicos, bem como elucidar os fatores de risco para mortalidade devido à ERC na faixa etária pediátrica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS)

Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são adquiridas durante algum tipo de assistência prestada ao paciente, sendo consideradas uma das complicações mais comuns do cuidado em todo mundo (TORRES, 2019). A infecção deve se manifestar no período entre 72 horas após a admissão ou até 48 horas após a alta e de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) de cada 100 pacientes hospitalizados, sete em países desenvolvidos e dez em países em desenvolvimento irão adquirir pelo menos uma IRAS (WHO, 2014).

Ademais, as IRAS adquiridas nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) representam aproximadamente 20% de todas as infecções hospitalares diagnosticadas entre os pacientes hospitalizados. Desse modo, a alta incidência de IRAS traz consequências aos pacientes e aos sistemas de saúde com aumento de morbidade e mortalidade hospitalar, maior tempo de internação e aumento dos custos assistenciais (TORRES, 2019).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (2017), no Brasil, os principais tipos de IRAS são as pneumonias, infecções do trato urinário (ITU), infecções primárias da corrente sanguínea (IPCS) e infecções do sítio cirúrgico. Ainda, em 2014, diariamente em UTIs adulto ocorrem 5,1 IPCS a cada 1000 pacientes que utilizam cateter venoso central (CVC). Em pacientes pediátricos essa incidência é de 5,5 IPCS diariamente a cada 1000 que usam CVC. Na UTI neonatal, essa incidência diminui à medida que o peso do paciente ao nascer aumenta (ANVISA, 2015).

A OMS aponta que há uma maior prevalência de IRAS em UTIs, enfermarias cirúrgicas e alas de ortopedia. Nas UTIs, os pacientes são normalmente mais suscetíveis às IRAS por apresentarem condições clínicas precárias, baixa função imunológica e exposição a procedimentos invasivos. Outros fatores relacionados às IRAS, são o envelhecimento populacional, bem como o aumento de bactérias resistentes a múltiplas classes de antimicrobianos (TORRES, 2019).

2.2 IRAS em Pacientes Pediátricos

Em pediatria, alguns fatores podem ser determinantes para o desenvolvimento de IRAS, como a lenta maturação imunológica, que amplia o risco de aquisição de doenças transmissíveis; o compartilhamento de objetos entre pacientes pediátricos; a desnutrição; as

doenças congênitas; o uso de medicamentos, principalmente de corticosteróides; e as doenças hemato-oncológicas (BRASIL, 2006). Ademais, a faixa etária pediátrica determina um risco de infecção inversamente proporcional à idade (ANVISA, 2021).

Dados do Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde - PNPCIRAS - referentes a 2018 evidenciam que a densidade de incidência, em UTI neonatal, para IPCS foi maior do que em UTI adulto, sendo essa incidência maior, quanto menor o peso do recém-nascido (RN). Já para UTIs pediátricas (crianças acima de 28 dias de vida) esses dados apontam que a incidência de IPCSL, bem como de ITU associada à cateter vesical de demora (CVD), também apresentou índices superiores aos de UTI adulto. Tais dados foram obtidos a partir da notificação dos hospitais, num período de 10-12 meses, que possuem UTIs adulto, pediátrica e neonatal.

Nos RNs internados em UTI neonatal, alguns fatores de risco são associados às IRAS, tais como: peso ao nascer, defesa imunológica diminuída, necessidade de procedimentos invasivos e alteração da microbiota bacteriana por aquisição de microbiota hospitalar. Além disso, existem fatores de risco inerentes ao local de internação, tais como desproporção entre o número de RN internados e o número de profissionais da equipe de saúde, bem como um número de pacientes internados acima da capacidade local (OMS, 2016).

Devido a essas especificidades, as IRAS em pediatria, principalmente em UTIs são mais frequentes do que em UTIs de adultos (BRASIL, 2006). Deve-se ressaltar que as UTIs pediátricas, nas quais há presença de pacientes com doenças mais severas, como leucemias, linfomas, pós-operatórios cardíacos e pulmonares crônicos, terão incidência de infecção mais elevada, não significando necessariamente falha no seu controle (CHIOTOS et al., 2016).

As IRAS na pediatria também apresentam diferentes padrões a depender do ambiente em que o paciente se encontra. Os principais sítios de infecção são as pneumonias e as infecções de corrente sanguínea (sepsis). Tal como confirma um estudo multicêntrico prospectivo, realizado em oito países da Europa, foi observada a incidência de infecção hospitalar em UTI pediátrica de 23,5% sendo pneumonias e IPCS os principais sítios observados (BRASIL, 2006).

Nas enfermarias pediátricas as infecções são importantes fatores complicadores do tratamento da criança hospitalizada. As topografias das infecções variam de acordo com os tipos de serviço e pacientes. Hospitais que tenham serviços de cirurgia infantil apresentam taxas mais elevadas de infecções do sítio cirúrgico. Pacientes oncológicos apresentam síndromes clínicas próprias, assim como serviços de referência para fibrose cística e doenças

infectocontagiosas. Nas enfermarias de pediatria geral, os tipos de infecções mais frequentes são pneumonias, IPCS, infecções de cavidade oral, infecções de pele e tecidos moles (BRASIL, 2006).

A neonatologia, uma especialidade da pediatria responsável pelo cuidado de RNs, ou seja do nascimento até os 28 dias de vida, nos últimos anos foi beneficiada com inúmeras tecnologias que aumentaram a sobrevivência de recém-nascidos prematuros e de baixo peso. Alguns desses avanços incluem o uso de dispositivos invasivos, os quais em conjunto com as condições de saúde desses RNs, que incluem prematuridade, baixo peso ao nascer, malformações, ruptura prematura de membranas, propiciam maior risco de infecções relacionadas à assistência à saúde em unidades neonatais. Nesse público, a topografia de infecções mais comuns incluem IPCS seguida pelas pneumonias, meningite, entre outras (OGUNLESI et al, 2011).

Em lactentes, as infecções mais comuns incluem pneumonias, infecções da corrente sanguínea, infecções da cavidade oral, infecções de pele e tecidos moles. Nessa faixa etária, alguns fatores de risco são distintos dos RNs, tais como imunodeficiências congênitas ou adquiridas, neoplasias, transplantes e uso de imunossupressores, infecção por HIV e uso crônico de corticoides (ANVISA, 2005).

Ademais, tem-se que, na infância, a aquisição de IRAS é um fator que amplia significativamente a morbidade e a mortalidade para esta população, sobretudo devido à dificuldade diagnóstica já que a sintomatologia de infecções em RNs e lactentes pode ser bem diversa e inespecífica (ANVISA, 2005).

Outrossim, de acordo com Leoncio et. al (2019), os custos da hospitalização em crianças internadas em UTI pediátrica ou enfermarias pediátricas foi 4,2 vezes maior devido ao desenvolvimento de IRAS. Este valor é superior aos estudos da mesma temática, tanto com a população adulta, a qual teve aumento de 2,8 vezes nos custos, quanto com a população infantil em UTIP, em que o aumento foi 3,6 vezes maior entre crianças com IRAS. Esse estudo afirma ainda que os custos da hospitalização foram maiores entre crianças colonizadas por microrganismos multirresistentes, sendo que o principal mecanismo envolvido era a produção de ESBL e resistência aos carbapenêmicos por Gram-negativos. Tal estudo analisou uma amostra de 173 crianças que participaram do estudo, das quais 32 adquiriram IRAS, e comparativamente essas permaneceram hospitalizadas por um tempo até três vezes maior e tiveram maior mortalidade em comparação com crianças que não desenvolveram IRAS.

Nas UTIs pediátricas a maioria das infecções é de origem bacteriana, pois as infecções

virais são menos frequentes, devido às restrições de visitantes e de fluxo local, diferente do que ocorre em enfermarias. As infecções por leveduras destacam-se de forma crescente nas UTIs pediátricas, correspondendo de 14-24% de agentes identificados, principalmente em IPCS (BRASIL, 2006).

Os agentes etiológicos variam para cada sítio de infecção. Entre as enterobactérias destacam-se *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. e *Proteus* sp. associados a pneumonias, IPCS e infecções do sítio cirúrgico (ANVISA, 2005). Tendo em vista o fato de que as bactérias multirresistentes tornaram-se uma preocupação global, entende-se o enorme potencial desses microrganismos atuarem como importantes agentes de IRAS. Nesse contexto, ressalta-se que as enterobactérias são uma das principais causas de infecções associadas aos cuidados de saúde (LOGAN, 2012).

Dados de 2018, da ANVISA, apontam o perfil mais encontrado para resistência microbiana em UTIs pediátrica e neonatal identificados nas IPCSL. As enterobactérias ganham destaque, dentre as espécies mais encontradas destaca-se *Klebsiella pneumoniae* e *E. coli* com importância epidemiológica para os perfis de resistência aos carbapenêmicos e às cefalosporinas de 3ª e 4ª geração.

2.3 Importância Clínica das Enterobactérias

As Enterobactérias são bacilos Gram-negativos que podem medir 1-5 um, as quais podem possuir cápsula polissacarídica e podem ou não apresentar flagelos. Esse grupo constitui a família *Enterobacteriaceae*, possuindo mais de 50 gêneros e 120 espécies descritas. Esses organismos são anaeróbios facultativos e, portanto crescem aeróbica e anaerobicamente, são fermentadores de glicose, citocromo oxidase negativos e redutores de nitrato a nitrito. Cerca de 25 espécies têm maior importância clínica. Dentre as quais pode-se citar: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *K. aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* (MURRAY, 2017).

As espécies de maior importância clínica destacam-se por estarem presentes na microbiota de humanos e de animais. Além disso, representantes da família *Enterobacteriaceae* são capazes de ocasionar uma variedade de doenças em humanos, incluindo um terço de todas as bacteremias, mais de 70% das infecções do trato urinário e infecções intestinais. Muitos membros dessa família são considerados comensais, pois fazem parte da microbiota normal e podem causar infecções oportunistas, tais como *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. Mirabilis*

(MURRAY, 2017).

O principal antígeno da parede celular termooestável é o lipopolissacarídeo (LPS) (MURRAY, 2017). Os membros da família *Enterobacteriaceae* apresentam diversos fatores de virulência, alguns são comuns para todos os gêneros, tais como: endotoxina, cápsulas, variação de fase antigênica, sistemas de secreção tipo III, sequestro de fatores de crescimento, resistência ao efeito bactericida do soro, resistência aos antimicrobianos. Essa resistência pode ser codificada por plasmídeos transferíveis e trocadas entre as espécies, gêneros e famílias de bactérias (MURRAY, 2017).

Outrossim, conhecida como patógeno oportunista, a *K.pneumoniae* é um dos principais agentes etiológicos de infecções primárias de corrente sanguínea em pacientes adultos e pediátricos nas unidades de terapia intensiva no Brasil (ANVISA, 2005). *K. pneumoniae* causa infecções principalmente em recém-nascidos, pacientes cirúrgicos, etilistas e portadores de neoplasias e diabetes (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). Se torna patogênica sobretudo em pacientes hospitalizados, acarretando infecções principalmente nos tratos urinário e respiratório (MARTIN; BACHMAN, 2018). Suas cepas podem se disseminar extensivamente entre os pacientes, ocasionando surtos, especialmente em UTIs neonatais (BRISSE et al., 2006).

A progressão de colonização para doença infecciosa não depende apenas da imunocompetência do paciente, mas também dos componentes de virulência e resistência que as bactérias possuem e ou adquirem (MARTIN; BACHMAN, 2018), os quais permitem que a célula bacteriana mantenha-se aderida e/ou invada tecidos, resista aos mecanismos de defesa do hospedeiro e/ou sobreviva ao tratamento terapêutico que está sendo utilizado no paciente. Geralmente as cepas dependem não só de um, mas de diversos componentes que facilitem a colonização e o crescimento bem-sucedidos em um hospedeiro, esteja esse com o sistema imunológico totalmente funcional ou não (CLEGG; MURPHY, 2016).

De acordo com a ANVISA, atualmente as principais enterobactérias que predominam nas IRAS são *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Enterobacter spp.* Destarte, há uma diversidade de sítios de infecções possíveis para enterobactérias, tais como abscessos, infecções pulmonares, septicemias, infecções de feridas, infecções do trato urinário e gastrointestinal, bem como infecções do sistema nervoso central. Ademais, destaca-se que *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella* e *Serratia* são raramente encontradas em pacientes imunocompetentes. Tal fato evidencia a dificuldade em determinar a presença de infecção como consequência da exposição ao ambiente hospitalar ou da redução das defesas do hospedeiro

(ANVISA, 2005).

2.4 Resistência aos Antimicrobianos

A resistência microbiana (RM), de acordo com a ANVISA (2021) é definida como a capacidade de um microrganismo resistir à ação de um agente antimicrobiano. É uma adaptação do microrganismo ao seu meio ambiente e resulta em uma redução ou eliminação da eficácia do agente antimicrobiano. A partir dessa premissa, destaca-se que a prevalência crescente de IRAS, nos serviços de saúde brasileiros, impõem a necessidade cada vez maior do uso de diversas classes de antimicrobianos, o que favorece a ocorrência de resistência microbiana - um grave problema de saúde pública em todo o mundo (ANVISA, 2021).

A capacidade de resistência ao antibiótico apresentada pela bactéria pode ser de origem intrínseca, ou seja, mecanismos de resistência naturais do gênero ou da espécie bacteriana, ou pode ainda ser extrínseca e nesse caso ocorre de forma adquirida, a partir de mutações nos próprios genes ou pela aquisição dos genes de resistência de outras bactérias, via conjugação (plasmídeo, transposon), via bacteriófago (transdução) ou via ambiente (transformação). Por meio desses processos, novos genes de resistência podem ser incorporados à bactérias anteriormente sensíveis (SILVA, 2020).

Os mecanismos de resistência agem diante de de cinco possibilidades para inativação dos antibióticos, são elas: produção de enzimas que degradam ou modificam antibióticos; redução da permeabilidade da membrana externa; sistemas de efluxo hiperexpressos; alteração do sítio alvo (de ligação) do antibiótico; bloqueio ou proteção do sítio alvo do antibiótico (SILVA, 2020).

A ocorrência da resistência microbiana (RM) se deve a inúmeras causas, tais como ocorrência de mutações e a presença de material genético transferível (plasmídeo, transposons e integron) entre os microrganismos, as quais são potencializadas pelo uso indiscriminado e inadequado dos antimicrobianos. Dessa forma, a ocorrência desses fenômenos está associada a inúmeros prejuízos à saúde humana, à saúde animal e aos setores com fins econômicos e comerciais. Observa-se que o uso clínico dos antimicrobianos é capaz de selecionar cepas previamente resistentes, sendo a maior causa do isolamento de microrganismos resistentes, sobretudo em ambiente hospitalar, onde se tem um enorme uso dessas drogas. Com isso, o controle do uso de antimicrobianos associado à prevenção e ao controle de IRAS são intervenções essenciais para combater essa ameaça à saúde pública (CDC, 2019).

De acordo com o CDC, a cada ano, nos Estados Unidos, pelo menos 2,8 milhões de pessoas contraem uma infecção por um microrganismo resistente a antibióticos e mais de 35.000 morrem. Ademais, essas infecções são difíceis de tratar, requerendo internações prolongadas em hospitais, consultas médicas adicionais de acompanhamento e alternativas tóxicas e caras. Sabe-se ainda que a RM tem o potencial de afetar pessoas em qualquer fase da vida, bem como as indústrias de saúde, veterinária e agricultura, tornando-se um dos problemas de saúde pública mais urgentes do mundo (CDC, 2019).

2.5 Mecanismos de Resistência aos Carbapenêmicos por Enterobactérias

De acordo com o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) enterobactérias que apresentam resistência a pelo menos um dos antibióticos carbapenêmicos, os quais são ertapenem, meropenem, doripenem ou imipenem ou que produzem enzimas denominadas carbapenemases são denominadas enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC).

Nota-se o aumento de membros da família Enterobacteriaceae multirresistentes causadores de IRAS, pois há alguns anos estes BGNs mostram-se capazes de produzir níveis elevados de β -lactamase de espectro estendido (ESBL), o que está intrinsecamente associado à multirresistência às Cefalosporinas de largo espectro. Desse modo, os carbapenêmicos são os únicos β -lactâmicos disponíveis e eficazes contra estas bactérias, o que propicia sua utilização empírica e intensifica a pressão seletiva para a resistência aos carbapenêmicos (POTTER et al., 2016).

Enfocando na resistência aos carbapenêmicos, destacam-se as β -lactamases como as principais enzimas que degradam antibióticos que contêm o anel β -lactâmico. As β -lactamases são divididas em dois grandes grupos, as serina β -lactamases (com um aminoácido serina no sítio catalítico das enzimas) e as metalo- β -lactamases ou MBL (que necessitam de um metal como co-fator para a atividade catalítica). As β -lactamases têm diferentes potenciais de degradação e as principais incluem penicilinases, cefalosporinases, cefamicinases, β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e carbapenemases (CHIOTOS et al, 2016).

As carbapenemases são produzidas por BGNs tais como enterobactérias (*Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, etc) e são adquiridas, principalmente, por meio de plasmídeos. Tal distinção é essencial para o entendimento da disseminação desse tipo de RM entre microrganismos (KARAASLAN & SOYSAL, 2017).

As carbapenemases, mais prevalentes em enterobactérias, são transferidas por alguns genes específicos e, geralmente por pequenas moléculas de DNA (ácido desoxirribonucleico) circular conhecidas como plasmídeos, que podem se replicar independentemente do DNA cromossômico e permitir o intercâmbio de material genético entre diferentes gêneros e espécies de Enterobactérias (KARAASLAN & SOYSAL, 2017).

A capacidade de degradação relaciona-se diretamente ao tipo de carbapenemase, uma vez que as MBL possuem potencial para degradar todos os β -lactâmicos, exceto os monobactâmicos. Como exemplos, tem-se a IMP (Imipenemase), NDM (New Delhi Metallo- β -lactamase) (SILVA, 2020). As Serina-carbapenemases degradam todos os β -lactâmicos e o principal exemplo é a KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) (BLAIR et al., 2015; YE et al., 2018). Em diversas regiões do Brasil e em diferentes espécies bacterianas tem sido detectada a KPC, indicando que ocorre uma disseminação desse mecanismo de resistência (CABRAL et al., 2015; VERAS et al., 2015; CAMPOS et al., 2016; FLORES et al., 2016).

A redução da permeabilidade da membrana externa é um mecanismo de resistência restrito às bactérias Gram-negativas, o que amplia ainda mais a preocupação com esse grupo. Esse mecanismo pode ocorrer por alterações na estrutura das porinas ou mesmo pela perda da porina, respectivamente, resultando em permeabilidade mais seletiva ou até mesmo impermeabilidade às drogas, uma vez que a entrada dos antibióticos β -lactâmicos será dificultada. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* podem apresentar essa redução na permeabilidade de suas membranas à entrada do antibiótico, ocorre que algumas cefalosporinas diminuem em até oito vezes a sua eficácia no combate às bactérias. Contudo, a sensibilidade aos carbapenêmicos tende a menos pouco afetada por esse mecanismo, porém quando associado a um β -lactamase, pode ocorrer resistência (SILVA, 2020).

2.6 Epidemiologia de infecções por ERC em pacientes pediátricos

Relatos crescentes de infecções de ERC em pacientes pediátricos são uma realidade em todo o mundo. A população pediátrica devido aos avanços médicos e melhoria da assistência torna-se também mais complexa no que se refere às condições clínicas. Desse modo, o ambiente nosocomial torna-se mais propício para a existência de ERC em centros pediátricos (CHIOTOS et al, 2016).

A epidemiologia de ERC em pacientes pediátricos ainda é limitada, uma vez que a maioria dos relatórios de vigilância nacionais não inclui hospitais infantis e não elucidam de

maneira clara os fatores de risco. Um estudo publicado recentemente relatou que a frequência de resistência ao carbapenem aumentou de 0% em 1999-2000 para 0,47% em 2010-2011 entre isolados de Enterobacteriaceae em crianças nos EUA (LOGAN et al, 2015). Em todo o mundo, a frequência de não susceptibilidade ao meropenem entre isolados de *K. pneumoniae* e *E. coli* recuperados de crianças é de aproximadamente 4% e <1%, respectivamente (KEHL & DOWZICKY, 2015).

Os poucos dados disponíveis sugerem que a epidemiologia da ERC reflete a tendência observada em estudos em populações não pediátricas. Foram relatados surtos hospitalares com ERC em instalações pediátricas, incluindo UTIs neonatal e pediátrica da Califórnia, Espanha e Nepal associados a carbapenemases do tipo IMP, VIM e NDM-1, respectivamente (LIMBAGO et al, 2011; OTEO et al., 2010; STOESSER et al., 2014).

As instalações pediátricas de longa duração, tal como as não pediátricas, servem como reservatórios de ERC. Essa associação foi elucidada por um estudo que apontou a colonização retal de enterobactérias produtoras de KPC em 12 dos 26 (46%) pacientes residentes em instalações pediátricas de longa duração. A tendência geográfica de distribuição de carbapenemases é comparável às populações adultas (LIMBAGO et al, 2011).

Na população neonatal, a epidemiologia de ERC tem suas particularidades, uma vez que essa população é mais vulnerável. As UTIs neonatais no Paquistão, por exemplo, apresentam índices de 72% de isolados de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos (SALEEM et al, 2013). Na Índia, em uma UTI neonatal, 33% dos isolados de *E. coli*, bem como 13% de *K. pneumoniae* apresentaram resistência aos carbapenêmicos. Um grande surto de Enterobacteriaceae produtora de NDM-1 foi descrito em uma UTIN nepalesa envolvendo 26 RNs e foi associado a uma taxa de mortalidade de 64% (STOESSER et al, 2014).

Relatórios globais, em 2013, demonstram que 44% (276,1 milhões) das mortes em crianças por causas infecciosas, as quais representam 51,8% das 6,3 milhões de crianças com menos de cinco anos, ocorreram durante o período neonatal. Tal fato aponta para elevada prevalência de sepse no período neonatal (LOGAN, 2012). Al-Taiar et al. (2013), evidenciaram que, em quatro centros asiáticos, *Klebsiella spp.* foi a enterobactéria mais associada à morte devido à sepse neonatal, sendo a espécie mais associada à resistência aos carbapenêmicos.

De Moraes et al. (2015) afirmam que, 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.

Os estudos epidemiológicos em crianças são limitados, mas as séries de casos pediátricos disponíveis sugerem que as enterobactérias mais comuns incluem as espécies de *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* e que a KPC é a carbapenemase mais comum identificada em isolados de ERC que infectam crianças nos Estados Unidos. Tal fato de acordo com Chiotos et. al (2016) segue a epidemiologia americana no que se refere a presença de KPC em mais de 90% das ERC, produtoras de carbapenemases, encontradas em adultos.

Em 2019, o Chinese Antimicrobial Resistance Surveillance Network (CHINET) demonstrou que a prevalência geral de infecções resistentes aos carbapenêmicos aumentou significativamente entre adultos e crianças. De acordo com esse estudo a prevalência geral de *K. pneumoniae* resistente a imipenem aumentou de 3,0% para 20,9% e a resistência ao meropenem de 2,9% para 24,0% entre 2005 e 2017 (DING et al, 2019).

2.7 Fatores de risco para infecção de ERC em pacientes pediátricos

De acordo com Chiotos et. al (2016) os fatores de risco para infecção por ERC em pacientes pediátricos seguem as tendências observadas nos adultos. Instalações hospitalares de longa permanência para crianças também são reservatórios de ERC, comprovado por relatório que investigou a presença de colonização retal de enterobactérias produtoras de KPC em 46% dos pacientes analisados.

Os fatores associados à infecção de ERC embasou a discussão de vários tipos de estudos na comunidade científica. Nesse contexto, estudos apontam que fatores intrínsecos do hospedeiro, como as doenças de base, idade, desnutrição, duração da internação, diabetes mellitus, doenças vasculares, alterações da consciência, estados de imunossupressão interferem na instalação de IRAS com microrganismos multirresistentes (LOGAN, 2012).

Pode-se citar também o uso de dispositivos médicos invasivos, hospitalização frequente, exposição prévia a antibióticos e viagens de regiões endêmicas. Para os neonatos, a preocupação quanto aos fatores de risco é ainda maior, tendo em vista a maior taxa de mortalidade nesse grupo de pacientes, devido à infecções por ERC (CHIOTOS et al, 2016).

Ademais, tem-se que a relevância da elucidação dos fatores de risco relacionados à infecção por ERC, em pacientes pediátricos, assume uma importância frente a um contexto de poucas opções terapêuticas disponíveis para essa população, uma vez que os estudos existentes limitam-se muito à população adulta. Tal como afirma Hsu & Tamma (2014), há uma escassez

de estudos que abordam as opções de tratamento para infecções Gram-negativas multirresistentes, incluindo-se ERC, em crianças, os dados devem ser extrapolados da literatura adulta. Devido a isso, as decisões clínicas relacionadas a ERC em pediatria são muito pautadas em estudos *in vitro*, em dados observacionais e na experiência clínica.

2.8. Revisões Integrativas da Literatura

De acordo com Whitemore et al., (2005), a revisão integrativa é um método de revisão capaz de resumir a literatura empírica ou teórica para fornecer uma compreensão mais abrangente de determinado fenômeno ou problema de saúde. A revisão integrativa tem a finalidade de sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente. É denominada integrativa porque fornece informações mais amplas sobre um assunto/problema, constituindo, assim, um corpo de conhecimento.

A importância do emprego desta metodologia está pautada na capacidade de fornecer os melhores conhecimentos produzidos sobre um dado problema de pesquisa, para que estes sejam avaliados criticamente por profissional com habilidade clínica e posteriormente sejam incorporados à prática assistencial. Dessa forma, a realização de uma revisão integrativa permite contribuir cientificamente para o desenvolvimento de teorias, bem como para a aplicabilidade prática de determinada análise (WHITEMORE et al., 2005).

A denominação integrativa está pautada no fato dela fornecer informações mais amplas sobre um assunto/problema, constituindo, assim, um corpo de conhecimento. Com isso, o pesquisador pode elaborar uma revisão integrativa com diferentes finalidades, podendo ser direcionada para a definição de conceitos, revisão de teorias ou análise metodológica dos estudos incluídos de um tópico particular (ERCOLE et al., 2014).

Tal método permite a inclusão simultânea de pesquisa quase-experimental e experimental, combinando dados de literatura teórica e empírica, proporcionando compreensão mais completa do tema de interesse. A variedade na composição da amostra da revisão integrativa em conjunção com a multiplicidade de finalidades desse método proporciona como resultado um quadro completo de conceitos complexos, de teorias ou entendimento de problemas de saúde, sendo uma fonte muito útil de informação à classe médica, por exemplo. Ressalta-se contudo que para esta revisão em específico, não foi incluída literatura empírica, sendo por isso também não utilizada classificação ou escore para avaliar a qualidade metodológica dos estudos primários (ERCOLE et al., 2014).

Para construção de revisão integrativa é preciso percorrer seis etapas distintas, sendo elas a identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão/síntese do conhecimento (WHITTEMORE et al.,2005).

Esta revisão foi conduzida de acordo com as principais diretrizes do documento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA). Mesmo não sendo uma revisão sistemática, a importância de seguir a metodologia proposta por tal documento é garantir a qualidade metodológica do estudo em questão, bem como possibilitar a incorporação do conteúdo aqui descrito na prática médica baseada em evidências (PRISMA, 2015).

Justifica-se o rigor metodológico para revisões sistemáticas e integrativas diante de um contexto com grande quantidade e complexidade de informações produzidas e veiculadas na área de saúde, sendo essencial ao profissional da área reunir e buscar as melhores evidências possíveis para uma questão clínica que lhe seja duvidosa (PRISMA, 2015).

Ademais, ressalta-se que os conceitos e tópicos gerais cobertos pelo PRISMA são todos relevantes para qualquer revisão, não apenas para aquelas cujo objetivo é resumir os benefícios e prejuízos de uma intervenção em assistência médica, podendo, portanto, cobrir outros objetivos, tais como custo-efetividade, perguntas de diagnóstico, prognóstico, associações genéticas, formulação de políticas (PRISMA, 2015).

Com isso, elucida-se que a revisão integrativa é uma abordagem metodologicamente adequada para o estudo proposto, pois garante que todos os estudos elegíveis sejam incluídos e os dados publicados sejam usados de forma abrangente para informar a designação de risco para infecção, colonização e mortalidade por ERC em pacientes pediátricos. Ressalta-se que os estudos existentes analisam a prevalência desses fatores em populações e realidades distintas, e que, portanto, apresentam singularidades, as quais podem interferir na obtenção de resultados eficientes nas diversas práticas clínicas, desta forma, a revisão integrativa tem a capacidade de compilar dados distintos e apresentar padrões diante da problemática em questão.

3 JUSTIFICATIVA

De fato, a variabilidade de fatores associados à colonização, à infecção e à mortalidade por ERCs demonstram que os fatores extrínsecos são bem elucidados no que concerne à aquisição de IRAS. Em contrapartida, alguns fatores intrínsecos aos hospedeiros, tais como suas comorbidades prévias, são apontados de forma pouco elucidativa, uma vez que as populações são diferenciadas, bem como a epidemiologia citada nesses diversos estudos. Com isso, a multiplicidade de fatores que interferem na infecção de ERCs aponta para a necessidade da identificação dos principais fatores intrínsecos e extrínsecos aos indivíduos que favorecem a instalação desses microrganismos, especialmente em pacientes pediátricos.

Além disso, o ônus gerado com essas infecções ultrapassa o Sistema de Saúde e, de acordo com a OMS, atinge todo o sistema econômico do país, uma vez que interfere na produtividade e nos custos do tratamento. As consequências da aquisição de ERC incluem, ainda, aumento de morbimortalidade, aumento do período de internação, redução ou perda de proteção para pacientes em procedimentos cirúrgicos, redução e até mesmo falta de arsenal terapêutico adequado para tratamento de infecções.

Na população pediátrica, a epidemiologia das principais ERCs isoladas nessa população, bem como os tipos de resistência encontrados, ainda não é bem elucidada. Além disso, tem-se que diversos fatores particulares a população pediátrica, como maior suscetibilidade imunológica, devido à imaturidade de tal sistema, associado a presença de condições clínicas mais debilitantes que motivam a internação hospitalar de longa duração nesses pacientes, de forma mais incisiva do que em adultos. Ademais, a restrição de utilização de algumas classes de antibióticos para ERC na faixa etária pediátrica aponta o quão necessário é a elucidação dos fatores de risco para a infecção por ERC, com o intuito de prevenir tais complicações.

Desse modo, a partir desse estudo busca-se elucidar quais são os fatores relacionados à infecção de ERCs, tendo em vista que os estudos existentes analisam a prevalência de ERC em populações e realidades distintas.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar os fatores de risco para infecção, colonização e mortalidade por Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos em pacientes pediátricos.

4.2 Objetivos Específicos

- Realizar revisão integrativa acerca dos fatores de risco para infecção de ERC em pacientes pediátricos;
- Identificar os fatores de risco para colonização por ERC em pacientes pediátricos;
- Identificar os fatores de risco para infecção por ERC em pacientes pediátricos;
- Identificar os fatores de risco para mortalidade por ERC em pacientes pediátricos colonizados ou infectados por ERC;

5 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, definida como um método de revisão específico que visa fornecer uma visão ampla sobre determinado tema e que tenha utilidade na prática clínica. A condução do presente estudo percorreu as seguintes etapas: elaboração da questão de pesquisa, busca dos estudos primários, extração de dados, avaliação dos estudos primários, análise e síntese dos resultados e apresentação.

A elaboração da questão da pesquisa foi fundamentada na estratégia PICO fundamentada no relatório PRISMA para construção de revisões sistemáticas, contudo ressalta-se que algumas adaptações dos itens do checklist deste relatório foram adaptadas para o emprego nesta revisão integrativa. “P” refere-se à população do estudo (pacientes na faixa etária pediátrica); “I” se refere à intervenção estudada ou variável de interesse (fator de risco); “C” se refere à comparação com outra intervenção (não se aplica); “O” refere-se ao desfecho de interesse (infecção ou colonização ou mortalidade por ERC). Com isso, a pergunta norteadora para a construção desta revisão integrativa foi: “quais os fatores de risco para infecção, colonização ou mortalidade por ERC em pacientes na faixa etária pediátrica?”

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Para o alcance dos objetivos determinados para esta revisão optou-se pela coleta de dados a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico eletrônico, nas bases de dados SCOPUS e MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System online*), através da ferramenta PubMed. Os descritores foram determinados a partir da ferramenta MeSH (*Medical Subject Headings Section*): *Enterobacteriaceae*, *Infection*, *Carbapenem*, *Resistance*, *Carbapenem-resistant*, *Risk factor*, *Pediatric*.

A estratégia de busca realizada e os operadores booleanos escolhidos foram: *Enterobacteriaceae AND Infection AND carbapenem AND resistance OR carbapenem-resistant AND risk factor AND pediatric*. Foram incluídos todos os estudos existentes até a data da pesquisa realizada no dia 13 de janeiro de 2021. A pesquisa também não foi delimitada pelo desenho do estudo.

Foram incluídos estudos que tratavam da família *Enterobacteriaceae*; artigos que tratavam de *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos (ERC); artigos que relatam infecção por ERC; artigos que utilizam metodologia para identificação de fatores de risco para infecção por ERC em pacientes pediátricos; artigos que abordavam fator de risco para

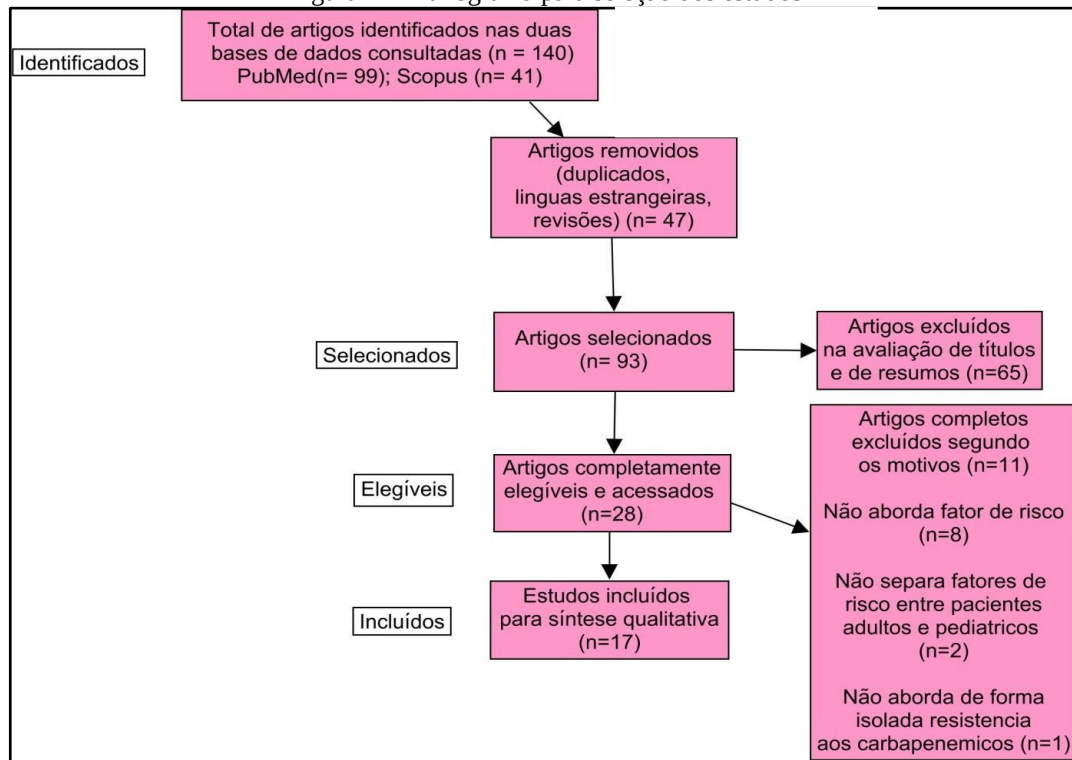
mortalidade por ERC; artigos que identificaram fatores de risco para colonização por ERC.

Foram excluídos os artigos repetidos entre as bases de dados; artigos sem resumo disponível para leitura; artigos não escritos em português, espanhol ou inglês; artigos de revisão, relatos de caso e série de casos ($N < 10$), comentários, editoriais, cartas e resumos; estudos com populações não humanas; estudos com populações fora do ambiente hospitalar; artigos que não tratavam de pacientes da faixa etária pediátrica que de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria é de 0 a 18 anos; artigos que não realizaram análise multivariada dos dados; artigos que não estavam disponíveis para download; artigos que apontaram fatores de risco para infecção, colonização ou mortalidade comuns a pacientes adultos e pediátricos, sem separá-los.

Ressalta-se que para melhor entendimento dos resultados obtidos, a partir da revisão, considerou-se “população neonatal” aquela de 0-28 dias e “população pediátrica” aquela de 1 mês - até 21 anos.

Após a pesquisa e coleta nas bases de dados foi realizada a leitura dos artigos, a qual foi executada pelos dois revisores, em dois momentos. No primeiro momento foi realizada a leitura dos títulos e dos resumos. Essa leitura teve como intuito aplicar os critérios de inclusão e de exclusão, para identificar aqueles estudos que não estavam condizentes com os objetivos desta revisão. Após a leitura dos resumos e seleção dos estudos de acordo com os critérios acima foi realizada a leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados de forma independente por dois pesquisadores e os critérios aplicados novamente. As estratégias de busca utilizadas nas respectivas bases de dados e os motivos da exclusão foram apresentadas no fluxograma abaixo (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma para seleção dos estudos



Fonte: Autor, 2021.

5.2 Extração dos dados

A análise dos estudos selecionados, em relação ao delineamento de pesquisa, pautou-se na síntese dos dados extraídos dos artigos de forma descritiva, possibilitando a observação, contagem, descrição e classificação dos dados, com o intuito de agrupar o conhecimento produzido sobre o tema abordado nesta revisão.

Para isso, foi elaborado um formulário personalizado com auxílio do *software* Microsoft Excel[®] para extrair os dados dos estudos selecionados. Os seguintes dados foram extraídos: autores, revista, ano de publicação, país, desenho do estudo, ambiente do estudo, características do pacientes (idade, procedimentos realizados, diagnósticos prévios dos pacientes, tratamentos anteriores com antimicrobianos, microrganismos resistentes a carbapenêmicos detectados, fatores de risco para infecção de ERC, fatores de risco para colonização de ERC, fatores de risco para mortalidade entre pacientes com infecção ou colonização por ERC obtidos por meio de análises multi ou univariadas), tamanho da amostra, resultados (por exemplo, razão de chances, intervalo de confiança, valor p), análise dos dados, significados e interpretação dos resultados.

Depois que os avaliadores concluíram a extração dos dados, comparou-se as tabelas de

dados, para discutir as discrepâncias para que se chegasse a um consenso.

Os estudos selecionados foram examinados com o intuito de avaliar fatores de risco associados à infecção, à colonização e à mortalidade de pacientes pediátricos no ambiente hospitalar devido à ERCs. Nesta revisão, o ambiente hospitalar inclui unidades de terapia intensiva, pronto-socorro ou outras enfermarias em que os pacientes estavam localizados no momento da coleta da amostra microbiológica de ERCs. A infecção de ERC pode ter sido adquirida na comunidade ou no hospital, contudo todos os pacientes receberam tratamento no ambiente hospitalar para inclusão nesta revisão.

6 RESULTADOS

Um total de 140 artigos foram identificados nas duas bases de dados pesquisadas. Destes, 99 estudos eram provenientes da MEDLINE, enquanto 41 eram provenientes da SCOPUS. Depois de remover as duplicatas (n=28), os artigos escritos em línguas estrangeiras (n=5) e as revisões (n=14), restaram 93 artigos para aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, com base nas leituras dos títulos e dos resumos.

Dos 93 artigos para leitura de títulos e resumos, 65 foram retirados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Com isso, restaram 28 artigos para leitura na íntegra para determinar a elegibilidade. Neste ponto, foram excluídos mais 13 artigos, restando, portanto, 17 artigos para inclusão na revisão. Quanto ao desenho dos estudos incluídos, doze apresentavam o delineamento de estudo do tipo caso-controle e cinco coortes (Quadro 1).

A tabela 1 resume as características principais dos artigos incluídos. Os artigos foram enumerados para melhor identificação e abaixo tem suas principais especificações (autores, títulos, ano, país, periódico entre outros).

Após leitura analítica dos estudos selecionados, foram destacados os principais objetivos de cada estudo incluídos na revisão, bem como o item avaliado (ex: infecção ou colonização ou mortalidade), e o número de participantes em cada estudo. Ademais, os fatores de risco para cada item avaliado foram destacados no quadro 1. Ressalta-se que os fatores de risco foram encontrados, em sua maioria, por meio de análise multivariada.

Os artigos incluídos na revisão foram publicados entre os anos de 2020-2014, sendo a maioria publicados no ano de 2020. Quanto aos locais em que os estudos foram realizados, notou-se que 29%, a maioria, foi na Turquia, 17% nos EUA, 11% na Índia, 11% na China. Outros países que sediaram apenas um estudo incluído na revisão foram Itália, Tailândia, Vietnã, Marrocos, Oriente Médio. Desse modo, os estudos incluídos foram realizados em quatro continentes.

Com relação às espécies bacterianas encontradas, dentre os 17 estudos incluídos na revisão, 100% indicavam *K. pneumoniae* (17) como a principal bactéria associada à resistência aos carbapenêmicos na população estudada, seguida de *E. coli* (12) e *Enterobacter* spp., (12) que foram encontradas em 58% dos estudos. Outras espécies também foram elencadas dentre as ERCs, mas com menor frequência, como: *K. oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Kluyvera* spp. e *Raoultella* spp.

Ressalta-se que apesar de alguns estudos avaliarem os fatores de risco de modo isolado para a população neonatal, abordar esses fatores de forma separada do restante da população pediátrica mostrou-se inviável, devido à reduzida quantidade de estudos que abordavam a população neonatal, por exemplo.

Tabela 1 – Características gerais dos artigos incluídos na revisão.

Nº	Autores	Título	Desenho do estudo	Ano / País	Periódico
01	Phichaphop et al.	High prevalence of multidrug-resistant gram-negative bacterial infection following pediatric liver transplantation	Coorte	2020/Tailândia	Medicine (Baltimore)
02	Li et al.	Epidemiological characteristics and risk factors of nosocomial carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children	Caso-controle	2020/ China	Chinese Medical Journal
03	Bor et al.	Carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> outbreak in a neonatal intensive care unit: Risk factors for Mortality	Caso-controle	2020/ Turquia	Journal of Tropical Pediatrics
04	Haytoglu et al.	Carbapenem and colistin resistance in children with Enterobacteriaceae infections	Caso-controle	2020/Turquia	Turkish Journal of Pediatric
05	Tran et al.	High prevalence of colonisation with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients admitted to Vietnamese hospitals: Risk factors and burden of disease. Subestudo: Transmission and burden of CRE on an 80-bed NICU	Coorte	2019/ Vietnã	Journal Infections
06	Alzomor, et al.	A matched case-control study to assess the carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections among hospitalized children at King Fahad Medical City, Riyadh, Saudi Arabia	Caso-controle	2019 / Arábia Saudita	Saudi Medical Journal
07	Logan et al.	A Multi-Centered Case-Case-Control Study of Factors Associated with <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Infections in Children and Young Adults	Caso controle	2019 / EUA	Pediatric Infectious Disease Journal
08	Zhang et al.	Risk factors for carbapenem-resistant <i>K. pneumoniae</i> bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients	Caso-controle	2018 / China	BMC Infectious Diseases
09	Singh et al.	Predictors for gut colonization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neonates in a neonatal intensive care unit	Caso-controle	2018/Índia	American Journal of Infection Control
10	Nabarro et al., 2017	Clinical and Bacterial Risk Factors for Mortality in Children With Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Bloodstream Infections in India	Coorte	2017 / Índia	Pediatric Infectious Disease Journal
11	Ozsurekci et al.	Bloodstream infections in children caused by carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible gram-negative microorganisms: Risk factors and outcome	Coorte	2017/Turquia	Diagnostic Microbiology Infectious Disease
12	Chiotos et al.	Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children	Caso-controle	2017 / EUA	Antimicrobial Agents and Chemotherapy
13	Montagnani et al.	Carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections in children: An Italian retrospective multicenter study	Coorte	2016 / Itália	Pediatric Infectious Disease Journal
14	Chabah et al.	Healthcare-associated infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Bacteriological profile and risk factors	Caso-controle	2016 / Marrocos	Médecine et maladies infectieuses
15	Akturk et al.	Carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progression to infection	Caso-controle	2016 / Turquia	Brazilian Journal Infectious Diseases
16	Ulu-Kilic et al.	Risk factors for carbapenem resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> rectal colonizations in pediatric units	Caso-controle	2014/Turquia	Journal of Infection in Developing Countries
17	Dirajlal-Fargo et al.	Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in pediatric patients: epidemiology and risk factors	Caso-controle	2014/EUA	Infection Control Hospital Epidemiology

Fonte: Autor, 2021.

Quadro 1 - Síntese dos principais resultados obtidos em cada estudo incluído na revisão: fatores de risco, objetivos, número de participantes

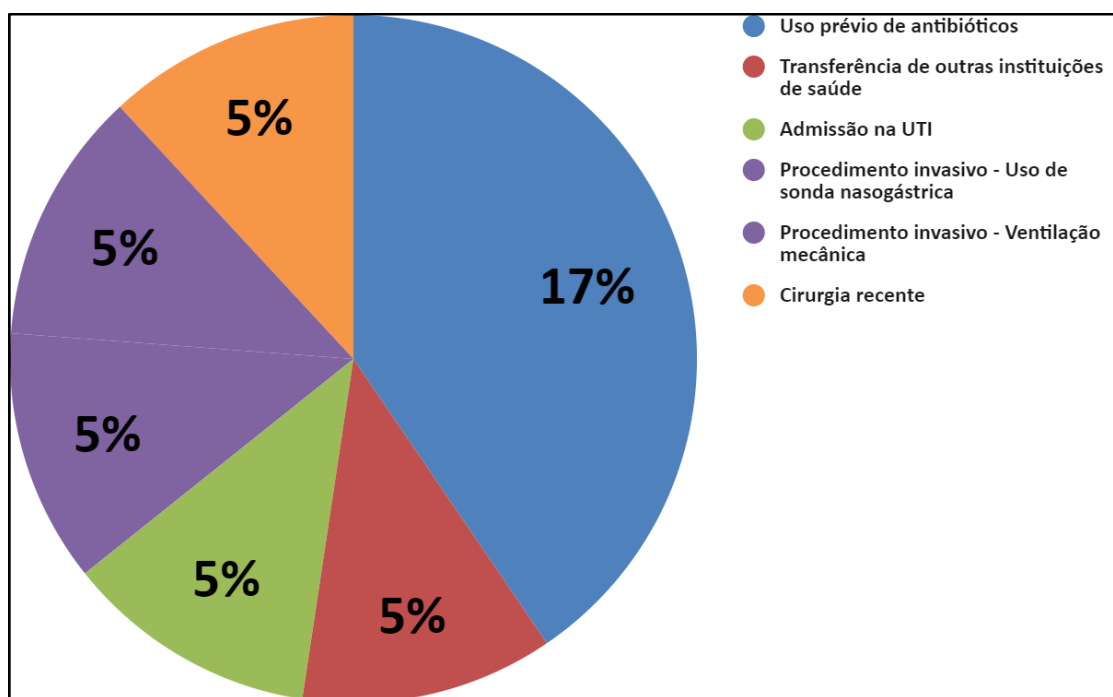
Nº do estudo	Citação (autor/ano)	Objetivos do estudo	Nº de participantes	Idade da amostra	Item Avaliado	Espécies bacterianas encontradas	Fatores de risco
01	Phichaphop C et al., 2020	Avaliar a incidência de infecções bacterianas pós-operatórias causadas por BGN-MR e identificar fatores associados entre receptores pediátricos de transplante hepático	118	1-8 anos	Infecção por ERC	<i>E. coli</i> ; <i>K. pneumoniae</i> ; <i>E. cloacae</i>	Escore PELD > 21
02	Li Z et al., 2020	Resumir as características epidemiológicas, fatores de risco, tratamento e resultados de infecções hospitalares por ERC em uma população pediátrica	153	0-16 anos	Infecção por ERC	<i>E. cloacae</i> ; <i>K. oxytoca</i> ; <i>K. pneumoniae</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>S. marcescens</i>	Exposição prévia a cefalosporinas de terceira geração, inibidores de β -lactama / β -lactamase, ventilação mecânica e cateter uretral de demora
03	Bor M et al., 2020	Determinar fatores de risco para mortalidade em pacientes com CRKP admitidos na UTIN em um período de 18 meses	58	RNs	Mortalidade	<i>K. pneumoniae</i>	Uso prévio de antifúngicos; Anomalias congênitas; Uso de Nutrição parenteral total;
04	Haytoglu Z et al., 2020	Identificar características clínicas de pacientes com infecções por ERC e à colistina. Identificar fatores de risco para essas infecções, determinar a frequência de isolados clínicos de espécies de ERC e colistina.	150	0-21 anos	Infecção por ERC	<i>Klebsiella</i> spp, <i>Escherichia</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Citrobacter</i> spp	Tempo de hospitalização; Terapia anterior poliantibiótica para gram negativo; História de cirurgia de intervenção durante a admissão;
05	Tran DM et al., 2019	Medir a taxa de mortalidade por CRE entre crianças em uma UTI neonatal	329	RNs	Mortalidade	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp.	Colonização por CRE e infecção adquirida no hospital antes da na admissão na UTIN aumenta risco de mortalidade em até 5x; Pacientes negativos para CRE na admissão, mas sofrendo de Infecção adquirida no hospital, e que foram colonizados com ERC na alta aumenta risco de mortalidade em até 3,7x;
06	Alzomor O.A et al., 2019	Identificar a prevalência e os fatores de risco de infecções por ERC em crianças hospitalizadas	56	0-17 anos	Infecção por ERC	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp, <i>Kluyvera</i> spp, <i>Proteus</i> spp.	Uso de Cateter venoso central; realização de procedimento cirúrgico recente; Ter sido submetido a algum procedimento invasivo (ventilação mecânica, cateter urinário, diálise); uso de antibiótico nos 03 meses anteriores à admissão; exposição a carbapenem nos últimos 03 meses
07	Logan L.K et al., 2019	Identificar os fatores associados às infecções por KPC-ERC e classificaR os genótipos de cepas infectantes em crianças atendidas em três hospitais	80	0-21 anos	Infecção por ERC	<i>E. coli</i> ; <i>K. pneumoniae</i> ; <i>E. cloacae</i>	Administração de carbapenêmicos e aminoglicosídeos; tempo de internação > 7 dias antes do início da infecção; presença de dispositivos médicos respiratórios ou gastrointestinais; comorbidades gastrointestinais, pulmonares, neurológicas ou múltiplas

08	Zhang Y et al., 2018	Avaliar fatores de risco associados ao desenvolvimento de BSI causadas por CRKP e a mortalidade de BSI entre pacientes pediátricos	138	0-18 anos	Infecção e Mortalidade por ERC	<i>K. pneumoniae</i>	Fatores de risco para infecção - Neoplasias hematológicas; Administração anterior de cefalosporinas; Fatores de risco para mortalidade por ERC - Taxa de mortalidade em 28 dias - Ventilação mecânica; Choque séptico; Isolamento de CRKP
09	Singh NP et al., 2018	Determinar os fatores de risco para a colonização de CRE em neonatos que foram atendidos e internados em uma unidade de cuidados intensivos neonatal (UTIN)	300	RNs	Colonização por ERC	<i>K.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp, <i>Citrobacter</i> spp	Alimentação por tubo nasogástrico; Administração de antibióticos
10	Nabarro LEB et al., 2017	O objetivo deste estudo foi investigar as taxas de mortalidade, associado a fatores de risco clínicos e microbiológicos em crianças/pacientes com infecção da corrente sanguínea por CRE (BSI)	50	0-17 anos	Mortalidade por ERC	<i>K.pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Admissão em terapia intensiva, intubação, uso de inotrópicos e uma fonte respiratória foram todos associados à mortalidade em análise de variáveis
11	Ozsürekci Y et al., 2017	Identificar os possíveis fatores de risco e desfecho da bacteremia causada por CRGN versus Gram-negativo sensível a carbapenem (CSGN)	97	1 mês-18 anos	Infecção por ERC	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> ; <i>Enterobacter</i> spp,	Uso de antibióticos de espectro estendido antes da infecção: uso prévio de carbapenêmicos e/ou de fluoroquinolonas
12	Chiotos K et al. 2017	Avaliar os fatores de risco para colonização ou infecção por CRE entre pacientes pediátricos hospitalizados em hospitais terciários nos EUA e descrever as características microbiológicas destes isolados de CRE	189	0-21 anos	Colonização por ERC	<i>Enterobacter</i> spp, <i>K. pneumoniae</i>	Exposição anterior a antibióticos anti pseudomonas; ventilação mecânica; cirurgia recente; admissão na UTI
13	Montagnani C et al., 2016	Analisar características epidemiológicas e clínicas, fatores de risco, opções terapêuticas e resultados de infecções por CRE em crianças na Itália	69	0-18 anos	Mortalidade por ERC	<i>K.pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i>	Idade>24 meses; Pacientes com condições oncológicas/imunossupressoras; Paciente que recebeu colistina;
14	M. Chabah et al., 2016	Medir a prevalência de infecções associadas aos cuidados de saúde de CPE na enfermaria neonatal e unidade de terapia intensiva (UTI), bem como identificar os fatores de risco para essa infecção	34	RNs	Infecção por ERC	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E.cloacae</i> , <i>E. coli</i>	Transporte fecal de carbapenemases; Nutrição enteral com tubo nasogástrico; Tratamento prévio com cefalosporinas de terceira geração;
15	Akturk H et al., 2016.	Determinar a prevalência de infecções causadas por CRKP em pacientes com colonização retal prévia, que foram internados em UTIP ou UTIN, bem como identificar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de infecção subsequente por CRKP	85	1-205 meses	Infecção por ERC	<i>K. pneumoniae</i>	Doença metabólica; Uso prévio de carbapenem; Neutropenia; Procedimento cirúrgico anterior; (o estudo encontrou esses fatores em pacientes colonizados previamente)
16	Ulu-Kilic A et al., 2014	Identificar os fatores de risco para colonização retal de pacientes com CRKP em unidades pediátricas do Hospital Universitário Erciyes	245	0-16 anos	Colonização por ERC	<i>K. pneumoniae</i>	Uso prévio de carbapenêmicos; Transferência de outras instituições de saúde;
17	Dirajlal-Fargo S et al., 2014	Caracterizar uma coorte de pacientes pediátricos com cultura de CRE positiva, com o objetivo de identificar fatores de risco para aquisição e resultados clínicos	65	0-18 anos	Infecção por ERC	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Raoultella</i> spp.	Exposição anterior à penicilina; Cefalosporinas de terceira geração, carbapenêmicos, fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol; História de colonização ou infecção com espécies de Enterococcus resistentes à Vancomicina ou com β -lactamase de espectro estendido produzidas por membro da família Enterobacteriaceae.

Fonte: Autor, 2021

Três estudos (17%) incluídos na revisão abordavam os fatores de risco para colonização por ERC na população pediátrica e neonatal. Um dos fatores encontrados em comum nesses estudos foi o uso prévio de antibióticos (17%), sendo citados carbapenêmicos ou anti pseudomonas. Procedimentos invasivos (11%), tais como sonda nasogástrica (5%), ventilação mecânica (5%), foram encontrados como fator de risco em dois estudos. De modo isolado, os estudos encontraram transferência de outras instituições de saúde (5%), admissão na UTI (5%), cirurgia recente (5%) como fatores de risco para colonização.

Figura 2 - Fatores de risco para colonização por ERC entre pacientes neonatais e pediátricos

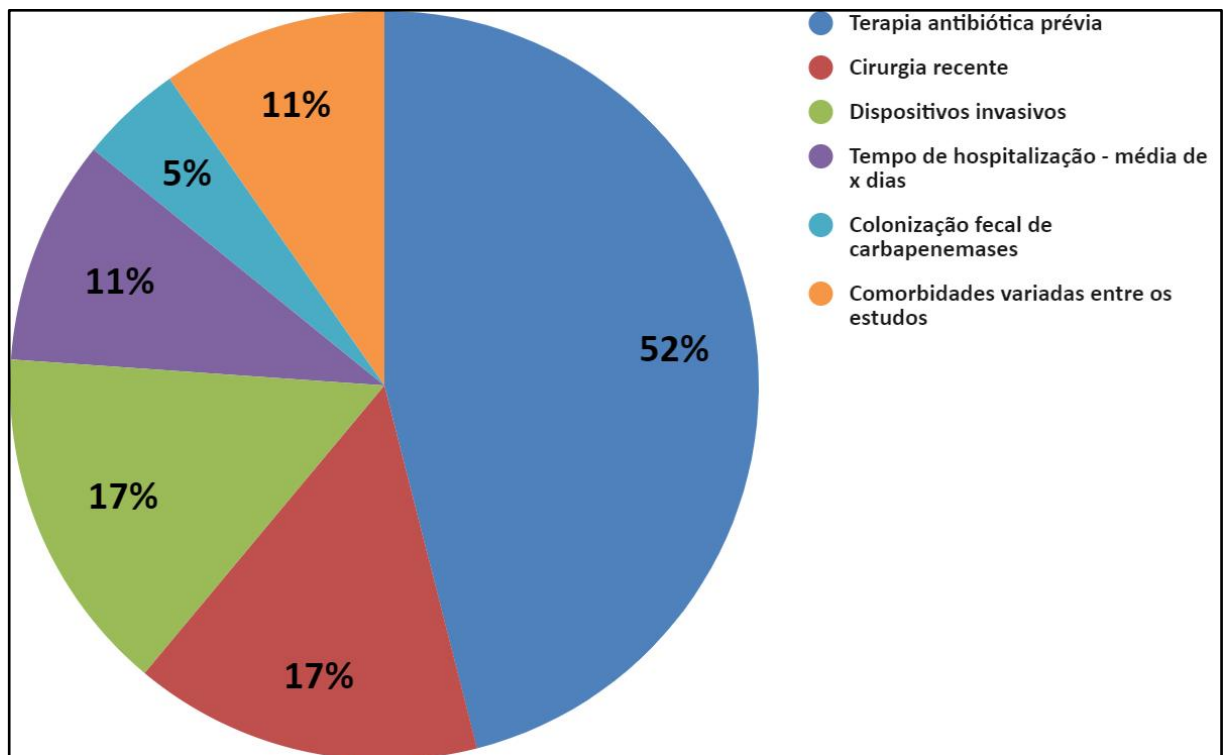


Fonte: Autor, 2021.

Dez estudos (58%) abordaram os fatores de risco para infecção por ERC. Todos indicaram a terapia antibiótica prévia (cefalosporinas de terceira geração, carbapenêmicos, aminoglicosídeos, inibidores de β -lactamase, sulfa-trimetoprim, fluoroquinolonas) como fator de risco. Três (17%) apontaram como fator de risco a presença de dispositivos médicos respiratórios ou gastrointestinais, como: cateter vesical de demora, ventilação mecânica e sonda nasogástrica. Dois estudos (11%) apontaram o tempo de hospitalização como fator de risco; Três estudos (17%) apontaram história de cirurgia anterior. Um estudo (5%) apontou colonização fecal por ERC produtora de carbapenemases como fator de risco. Comorbidades citadas como fatores de risco para infecção foram: neoplasias hematológicas (5%), comorbidades gastrointestinais, pulmonares, neurológicas ou múltiplas (5%); neutropenia

(11%), doença metabólica (11%), doença hepática terminal - Escore PELD>21 (*Pediatric End-stage Liver Disease*) (5%), história de colonização ou infecção com espécies de VRE ou enterobactéria produtora de ESBL foi considerado fator de risco em apenas um estudo (5%).

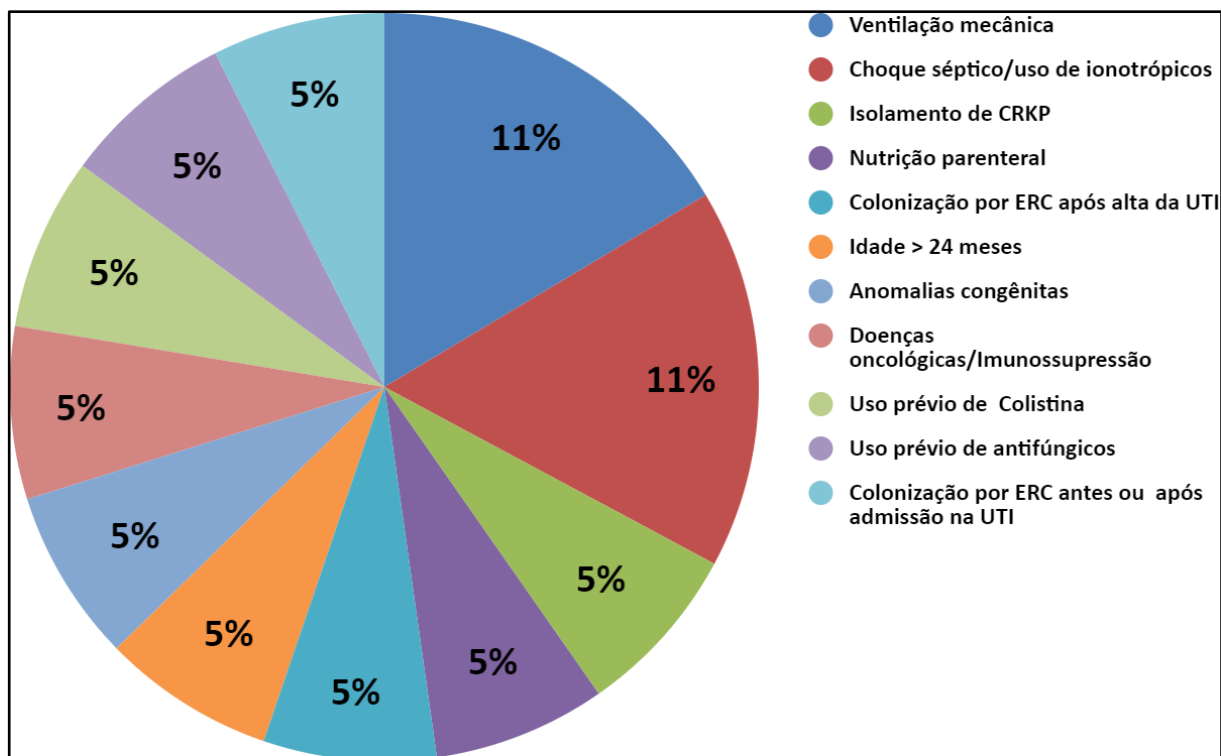
Figura 3 - Fatores de risco para infecção por ERC entre pacientes neonatais e pediátricos



Fonte: Autor, 2021

Cinco estudos (29%) abordaram os fatores de risco para mortalidade por ERC. Os fatores elencados pelos estudos foram ventilação mecânica (11%); choque séptico e uso de inotrópicos (11%); isolamento de CRKP (5%); nutrição parenteral (NPT) (5%); admissão em UTI (5%); idade >24 meses (5%); condições oncológicas/imunossupressoras (5%); anomalias congênitas (5%); paciente que receberam medicações previamente, como colistina (5%) ou antifúngicos (5%); pacientes colonizados por ERC antes ou após admissão na UTI (5%).

Figura 4 - Fatores de risco para mortalidade por ERC entre pacientes neonatais e pediátricos



Fonte: Autor, 2021

7 DISCUSSÃO

A resistência aos carbapenêmicos em Enterobacteriaceae, a nível mundial, guarda uma relação intrínseca com a disseminação mundial dos genes de carbapenemases. Desde a década de 1990, tem sido identificada a presença de genes que codificam carbapenemases sendo transportados por plasmídeos em várias espécies. Atualmente, as espécies mais comuns de Enterobacteriaceae que abrigam genes de carbapenemase transmissíveis são *K. pneumoniae* sp. e *Enterobacter* sp. (LOGAN et al., 2017; OPAS, 2017), o que corrobora esta revisão, cujas principais espécies de ERC foram *K. pneumoniae*, seguidas de *Enterobacter* spp e *E. coli*.

A alta morbimortalidade das infecções causadas por esses microrganismos e sua disseminação global é um problema alarmante que suscita a necessidade de evidenciar os fatores de risco para aquisição dessas infecções, especialmente em pacientes pediátricos (LOGAN et al., 2017; OPAS, 2017).

Na população pediátrica, há um aumento progressivo da incidência de infecções por organismos resistentes aos carbapenêmicos. Uma pesquisa italiana realizada entre os centros participantes do Grupo de Pesquisa Cooperativa de Oncologia Hematológica Pediátrica mostrou que a taxa de colonização ERC aumentou duas vezes, e a incidência de infecções da corrente sanguínea causadas por ERC também aumentou quatro vezes, nos anos de 2012 a 2013 (CASELLI et al., 2016). Logan (2012) ao revisar seis estudos com um total de 63 pacientes pediátricos, observou diversificação na faixa etária dos pacientes com infecções por ERC, incluindo-se RNs (8 horas de nascimento) até adolescentes. A média de idade era de um ano, estando esses pacientes distribuídos em cinco países de quatro continentes.

Um estudo norte-americano, publicado na última década, relatou que a frequência de resistência aos carbapenêmicos, entre isolados de enterobactérias, em crianças americanas, aumentou de 0% entre 1999 e 2000 para 0,47% em 2010 e 2011 (LOGAN et al., 2015). No Brasil, dados do Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde do ano de 2019 aponta que 26% dos isolados microbianos eram resistentes a carbapenêmicos na UTI pediátrica, sendo que os microrganismos relacionados a essa resistência eram enterobactérias, como *Serratia* spp. e *K. pneumoniae* (ANVISA, 2019).

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão foram oriundos dos Estados Unidos da América e países da Europa, Ásia. Um estudo foi realizado no Oriente Médio e outro no norte da África. Neste sentido, podemos denotar a ausência de pesquisas similares na América Latina, Oceania e países ao sul da África. Tal escassez dificulta o estabelecimento de padrões de

infecção por ERC na população pediátrica a nível mundial, devido às características intrínsecas de cada local que não podem ser extrapoladas.

7.1 Fatores de risco para colonização

Os principais fatores de risco para colonização na população neonatal e pediátrica estudada foram uso prévio de antibióticos e a realização de procedimentos invasivos, sendo elencados como principais ventilação mecânica e sonda nasogástrica. Kwak et al (2005) evidenciaram por meio de um estudo caso-controle que o principal fator de risco para o isolamento de KPRC, entre 30 pacientes hospitalizados, foi uso prévio de carbapenêmicos.

Outrossim, Ruiz et al. (2019), ao estudar os fatores de risco para colonização por *K. pneumoniae* multirresistente entre pacientes de UTI, demonstraram que os pacientes colonizados por essas cepas, utilizaram antibióticos. Tal relação evidencia que esses pacientes criticamente enfermos sofrem diversas pressões seletivas, tais como isquemia, inflamação, alteração da imunidade, diminuição da motilidade intestinal, redução da oxigenação, as quais provavelmente contribuem para o desenvolvimento de disbiose intestinal. Nesse enfoque, as terapias antibióticas, selecionam os microrganismos mais resistentes e auxiliam no esgotamento da diversidade microbiana do hospedeiro em doentes críticos através de alterações na fisiologia, estrutura e expressão gênica das bactérias intestinais (LATORRE et al., 2015).

Contudo, ressalta-se que certos pacientes permanecem sem colonização, apesar de terem recebidos diferentes tratamentos com antibióticos, o que pode estar associado a fatores específicos da microbiota do hospedeiro, bem como a fatores imunológicos, ainda pouco compreendidos, mas que terão enorme importância no melhor entendimento da patogênese da sepse e outras condições de risco a vida observadas na UTI (AKRAMI & SWEENEY, 2018).

A taxa de colonização por ERC entre pacientes pediátricos hospitalizados é influenciada tal como afirma Ruiz et al., (2019) pela situação endêmica da unidade em que se encontra esse paciente. Outrossim, tal como afirmam Papadimitriou-Olivgeris et al. (2013) altas taxas de colonização podem indicar alta prevalência de infecção nosocomial, e consequentemente, denunciar medidas inadequadas para prevenir a transmissão cruzada, uma vez que os materiais e os profissionais de saúde são também colonizados. Nesse sentido, somente o consumo de antibióticos de forma isolada não deve ser explicado como a única causa. Contudo, são pertinentes as alterações que o uso de antimicrobianos ocasionam à microbiota do indivíduo, as quais facilitam o fenômeno da colonização.

Nesse enfoque, uma série de casos turca encontrou que 29% dos pacientes pediátricos foram colonizados por CRE. Esse estudo destaca que esses pacientes eram mais propensos a ter recebido um carbapenem antes do isolamento de CRE e foram transferidos de outra unidade de saúde, reafirmando também a importância da endemicidade local e as falhas nas medidas de controle de infecções nosocomiais por ERC (ULU-KILIC et al., 2014).

A ventilação mecânica é um método de tratamento para pacientes em estado de saúde crítico e com doenças mais graves. O tempo que o paciente necessita de ventilação mecânica é um marcador direto da gravidade da doença. Além disso, este procedimento é considerado invasivo, pois interrompe as barreiras fisiológicas de defesa do paciente, além de necessitar de sedação e bloqueio neuromuscular, o que pode favorecer o desenvolvimento de colonização e infecção por ERC (MANTZARLIS et al., 2013). Ademais, a colonização por cepas de KPRC, por exemplo, associa-se a gravidade clínica do paciente, a qual demanda maior tempo de tratamento em ambientes intensivos e corrobora a hipótese acima.

Dispositivos gastrointestinais, tais como sonda nasogástrica e gastrostomia, foram associados à colonização por KPRC. De acordo com Borer et al. (2012) a colonização intestinal com essas cepas ocorre devido à utilização desses instrumentos contaminados, a partir de transmissão cruzada durante o contato com as mãos dos profissionais de saúde. Esse mesmo autor destaca ainda a relação da utilização de dispositivos gastrointestinais e as condições clínicas e comorbidades apresentadas pelos pacientes, tais como distúrbios neurológicos e vasculares que atrapalham o funcionamento correto do TGI. Outro fator a ser considerado é a disposição estrutural de UTI neonatal e pediátrica com leitos separados por pequenas distâncias e que permitem o trânsito dos profissionais de saúde de forma mais intensa. Tais fatores facilitam a transmissão cruzada, a partir de dispositivos médicos, bem como maior colonização de ERC entre os pacientes pediátricos, tal como afirma um estudo turco no qual 84% da colonização de ERC por pacientes pediátricos tinha sido facilitada por esse motivo (ALP et al., 2013).

7.2 Fatores de risco para infecção

Os principais fatores de risco para a ocorrência de infecções por ERC na população pediátrica foram exposição prévia a antibióticos, realização de procedimento cirúrgico recente e a presença de dispositivos invasivos. Tal como afirma Alonso et al. (2020), os fatores de risco

para infecção ou colonização por organismos resistentes aos carbapenêmicos (ORC) em crianças refletem aqueles descritos para adultos.

Destaca-se ainda que os principais antibióticos elencados foram, principalmente, cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos, seguido por inibidores de beta-lactamase, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, sulfametoxazol-trimetoprim. Como afirmam Vollaard & Clasener (1994), a exposição prolongada e repetida a antibióticos de amplo espectro é prejudicial à diversidade da microbiota intestinal, a qual, como já discutida acima, fornece resistência à colonização e impede o crescimento excessivo de constituintes tipicamente menores da microbiota, como Enterobacteriaceae.

Além disso, bactérias que carregam plasmídeos responsáveis pela resistência aos carbapenêmicos, frequentemente, apresentam genes adicionais que conferem resistência a outros antibióticos, como fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (VAN LOON, 2018). Logan (2012), ao revisar epidemiologia, fatores de risco, tratamento e desfechos das infecções por ERC em pacientes pediátricos, encontrou que a maioria dos isolados resistentes aos carbapenêmicos transportavam genes de resistência a outras classes de antimicrobianos. De forma concordante a esta revisão, Logan (2012) encontrou que 100% dos isolados eram resistentes a ampicilina-sulbactam, 82% piperacilina-tazobactam, 68% a trimetoprim-sulfametoxazol e 23% eram resistentes também a fluoroquinolonas.

Nesse sentido, um estudo chinês avaliou a relação, ao longo de sete anos, entre o consumo de antimicrobianos e a detecção e infecção por KPRC em um hospital terciário. No período do estudo, houve aumento nas taxas de consumo de carbapenêmicos - meropenem e imipenem- e uma correlação positiva com a taxa de detecção de KPRC. Zhang et al., (2018) apontaram ainda que durante o início do estudo, o consumo total de carbapenêmicos caiu e do mesmo modo, as taxas de detecção de GNRC (gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos), incluindo-se KPRC, também reduziram.

Sabe-se ainda que poucos medicamentos antimicrobianos são capazes de tratar essas infecções, e, por isso, a prevalência das infecções está aumentando nos Estados Unidos, inclusive em crianças. Tal como afirma Ding et al., 2019 não há antibióticos apropriados para tratar a infecção por bactérias resistentes aos carbapenêmicos em neonatos. Com base nessa realidade, desde 2017, a OMS publicou uma lista de patógenos prioritários para pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos capazes de combatê-los. ERC é um dos grupos de patógenos de maior prioridade para o desenvolvimento de novos antibióticos. Contudo, poucos

estudos voltados à população pediátrica iniciaram o recrutamento, tal como afirma Andrei et al., 2018.

As crianças adquirem essas infecções ao serem submetidas a procedimentos invasivos, como ventilação mecânica, acesso venoso central, cateter uretral de demora, diálise, uso de sonda nasogástrica. Sobretudo em pacientes internados em unidades de cuidados intensivos. Na população neonatal, conforme afirma Ding et al., (2019), os principais agentes etiológicos de sepse relatados são as ERCs. Como afirma Akturk et al., (2015), as altas taxas de infecção por ERC, especificamente, KPRC, estão associadas à complexidade dos pacientes, definida pela necessidade de mais procedimentos invasivos, bem como maior tempo em unidades de terapia intensiva (UTI), as quais ainda podem ser endêmicas para colonização por KPRC.

Na população pediátrica, ou seja, acima de 28 dias, tal fato se mostra ainda mais relevante devido a maior frequência de pacientes mais complicados com quadro grave de doenças dessa faixa etária, tal como distúrbios metabólicos, neoplasias hematológicas entre outros. De acordo com Logan (2012) a presença de infecção por ERC em pacientes pediátricos estava correlacionada às condições clínicas, sendo que a doença pulmonar foi a condição mais comum observada, seguida por prematuridade, doença oncológica, cardiopatia, enterocolite necrosante e transplante de órgão sólido.

Nesse enfoque, Logan (2012) afirmou que o histórico de cirurgia foi relatado em 43% das crianças, incluindo neonatos, participantes do estudo. A cirurgia é um fator de risco bem conhecido para infecção por microrganismos resistentes devido ao rompimento de barreiras do hospedeiro que facilita a entrada de microrganismos. Em hospedeiros debilitados ou mais fragilizados, como são as crianças, esse mecanismo é ainda mais potencializado. Do mesmo modo, tal como aponta Debby et al., (2012) outros procedimentos invasivos, como sondas nasogástricas ou urinárias e acesso venoso central, tendem a ser de rotina para pacientes de UTIP e UTIN, o que favorece o processo de colonização e consequentemente, a infecção nosocomial por germes resistentes.

7.3 Fatores de risco para mortalidade

Nesta revisão, os fatores de risco para mortalidade na população neonatal e pediátrica mais citados foram ventilação mecânica, choque séptico e uso de inotrópicos. Logan (2012) relatou que as taxas de mortalidade para pacientes pediátricos, obtidas de um sistema mundial de vigilância de dados acerca de patógenos multirresistentes, foi de 10% durante o período do estudo e que 80% dessas mortes foram atribuídas à infecção por ERC. Ademais, a elevada

morbimortalidade dessas infecções está associada a alta recorrência dessas devido à gravidade clínica dos pacientes e à virulência desses patógenos.

Nesse enfoque, Pannaraj et al., (2015) ao estudar série de casos de ERC, apontam que a mortalidade foi o desfecho em metade desses casos e esteve relacionada a segmentos mais vulneráveis da população pediátrica, representada por neonatos, portadores de neoplasias hematológicas, os quais requerem cuidados complexos e muitas vezes até cursos empíricos de antibióticos de forma rotineira.

Um estudo espanhol apontou que isolados de *Klebsiella* spp. e *E. coli* produtores de VIM-1 (um tipo de carbapenemase, até então, nunca encontrada em pacientes pediátricos) foram detectados em pacientes pediátricos que apresentavam doenças subjacentes graves. Nesse sentido, evidencia-se a gravidade clínica desses pacientes, bem como, o alto risco de complicações e morte especialmente na população neonatal, devido à limitação de opções terapêuticas (CENDEJAS et al., 2010).

Além da gravidade clínica como um importante fator que influencia no aumento da mortalidade dos pacientes infectados por organismos resistentes, tem-se ainda, tal como cita Cosgrove (2006), fatores associados ao tratamento, tais como atraso no tratamento ou ausência de antimicrobianos eficazes para combater esses patógenos.

Em pacientes pediátricos e neonatos, tal premissa ganha destaque devido à dificuldade para selecionar antimicrobianos, ao mesmo tempo eficazes e pouco tóxicos, a pacientes com metabolização da droga utilizada ainda duvidosa, tais como os prematuros e as crianças de menores faixa etária. Ademais, tal como afirma Morril et al., (2015), as opções terapêuticas para o grupo pediátrico são baseadas em dados de estudos em adultos, os quais em sua maioria não são randomizados. A base do tratamento para ERC em crianças é a terapia combinada de pelo menos dois agentes com atividade *in vitro*, o que, de acordo com estudos observacionais, é mais eficaz do que as opções monoterapêuticas (HSU & TAMMA, 2014).

Bonfanti et al.,(2017) relatou um pequeno surto de KPC em uma UTIN devido à transmissão vertical para um bebê de extremo baixo peso e prematuro. O autor ressalta a dificuldade em reconhecer os sintomas de sepse em neonatos prematuros, o que pode atrasar o início do tratamento. Destaca-se que em países em desenvolvimento, esses patógenos resistentes a carbapenêmicos ou até mesmo multirresistentes são a principal causa de sepse neonatal (DeNIS, 2016).

Ademais, a dificuldade no tratamento de infecções da corrente sanguínea em recém-nascidos por ERC relaciona-se à toxicidade da colistina que costuma ser usada para controle de

infecções multirresistentes (BONFANTI et al., 2017). Em neonatos, com baixo peso ou prematuros, os dados sobre o uso de colistina são muito limitados. Dessa forma, tal como afirma Folgori et al., (2017) as limitações de opções de tratamento, bem como terapia empírica inadequada predispõem bebês na UTIN com sepse por GNRC a uma evolução mais complicada e um desfecho ruim.

Outrossim, um estudo europeu apontou que, em bebês menores de um ano de idade, as infecções causadas por bactérias resistentes a antibióticos, ocasiona maior número de mortes e maior incapacidade ajustada por anos de vida (CASSINI et al., 2019). Conforme encontramos nesta revisão, Mantzarlis et al., (2013) afirmam que a mortalidade aumentada devido à infecção por KPRC em ambientes de terapia intensiva associa-se diretamente a maior gravidade clínica desses pacientes que demandaram maior tempo de ventilação mecânica, sedação, drogas vasoativas e portanto mais tempo em UTI, se comparados aos pacientes que não adquiriram infecção na UTI.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados neste estudo permitem afirmar que a colonização e infecção por ERC em pacientes pediátricos está diretamente associada à utilização de antibióticos e de dispositivos invasivos. Desse modo, é essencial que haja programas de controle de infecções efetivos que unam medidas para reduzir a colonização dos pacientes hospitalizados, bem como prevenir a infecção nos pacientes já colonizados. O impacto que o uso de antimicrobiano apresenta no desenvolvimento dessas afecções chama atenção para necessidade de “limitar” o consumo dos carbapenêmicos, tendo em vista a pressão seletiva que esses fármacos exercem para selecionar microrganismos resistentes. Ademais, a facilidade de disseminação desses mecanismos de resistência, por meio de carbapenemases, por exemplo, alerta para a necessidade de medidas rígidas de higiene e precauções de contato para evitar a disseminação desses microrganismos por meio de dispositivos médicos.

De outro modo, os fatores associados à mortalidade tiveram maior diversidade, uma vez que apontaram condições intrínsecas aos indivíduos, como idade, anomalias congênitas, doenças oncológicas e imunossupressão, choque séptico; bem como fatores extrínsecos com maior destaque para ventilação mecânica e nutrição parenteral. Com isso, evidencia-se que a mortalidade dos pacientes pediátricos não está associada diretamente a presença das bactérias ou do uso de carbapenêmicos, e sim à gravidade clínica dos pacientes, bem como às limitadas opções terapêuticas para o controle dessas infecções multirresistentes em crianças. Desse modo, a compreensão dos principais fatores de risco acerca da colonização, infecção e mortalidade para ERC são essenciais para guiar programas de controle dessas infecções, bem como reduzir inúmeros desfechos associados a ela na faixa etária pediátrica.

REFERÊNCIAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2021-2025)**. 2021.
2. AGUILERA-ALONSO, David et al. Carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections in children. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 3, 2020.
3. AKRAMI, Kevan; SWEENEY, Daniel A. The microbiome of the critically ill patient. **Current opinion in critical care**, v. 24, n. 1, p. 49-54, 2018.
4. AKTURK, Hacer et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progression to infection. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, n. 2, p. 134-140, 2016.
5. ALP, E. et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary university hospital in Turkey. **Journal of Hospital Infection**, v. 84, n. 2, p. 178-180, 2013.
6. AL-TAIAR, Abdullah et al. Neonatal infections in China, Malaysia, Hong Kong and Thailand. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 98, n. 3, p. F249-F255, 2013.
7. ALZOMOR, Omar A. et al. A matched case-control study to assess the carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections among hospitalized children at King Fahad Medical City, Riyadh, Saudi Arabia. **Saudi medical journal**, v. 40, n. 11, p. 1105-1110, 2019.
8. ANDREI, Stefan et al. New FDA approved antibacterial drugs: 2015-2017. **Discoveries**, v. 6, n. 1, 2018.
9. BLAIR, J. M. A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42-51, 2014.

10. BONFANTI, Paolo et al. Mother-to-child transmission of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* at birth. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 36, n. 2, p. 228-229, 2017.
11. BOR, Meltem; ILHAN, Ozkan. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit: Risk Factors for Mortality. **Journal of Tropical Pediatrics**, 2020.
12. BORER, Abraham et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. **American journal of infection control**, v. 40, n. 5, p. 421-425, 2012.
13. Borges,K.P; Moraes,T.A; Drebes,C.V.E; Silva,A.L.T; Cassol.R;Falci.D.R.Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. **Clin Biomed Res** 2015;35(1).
14. BRISSE S, GRIMONT F, GRIMONT P. The genus *Klebsiella*. In: *The Prokaryotes A Handbook on the Biology of Bacteria*, 3rd edition, eds Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer K-H, Stackebrandt E (Springer, New York), 3rd Ed. Vol 6: **Proteobacteria: Gamma Subclass**. 2006
15. CABRAL, A. B. et al. KPC-2 in *Proteus mirabilis* in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 1, p. 94–95, 2015
16. CAMPOS, P. A. et al. Multidrug resistance related to biofilm formation in *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* clinical strains from different pulsotypes. **Current Microbiology**, v. 72, n. 5, p. 617–627, 2016.
17. CASELLI, Desiree et al. Incidence of colonization and bloodstream infection with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children receiving antineoplastic chemotherapy in Italy. **Infectious Diseases**, v. 48, n. 2, p. 152-155, 2016.
18. CASSINI, Alessandro et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused

- by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. **The Lancet infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 56-66, 2019.
19. CENDEJAS, E. et al. Detection and characterization of Enterobacteriaceae producing metallo- β -lactamases in a tertiary-care hospital in Spain. **Clinical microbiology and infection**, v. 16, n. 2, p. 181-183, 2010.
 20. Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 20 de março; 58 (10): 256-60.
 21. CHABAH, M. et al. Healthcare-associated infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: bacteriological profile and risk factors. **Medecine et maladies infectieuses**, v. 46, n. 3, p. 157-162, 2016.
 22. CHIOTOS, Kathleen et al. Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, n. 12, 2017.
 23. CHIOTOS, Kathleen; HAN, Jennifer H.; TAMMA, Pranita D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children. **Current infectious disease reports**, v. 18, n. 1, p. 2, 2016.
 24. CLEGG, S.; MURPHY, C. N. Epidemiology and Virulence of Klebsiella pneumoniae. **Microbiology spectrum**, v. 4, n. 1, 2016.
 25. DE MORAES NORCIA, Bruna Maria et al. Pacientes pediátricos portadores de enterobactéria resistente aos carbapenêmicos em um hospital escola do Sul do Brasil. **Journal of Infection Control**, v. 4, n. 1, 2015.
 26. DEBBY, B. D. et al. Epidemiology of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae colonization in an intensive care unit. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, v. 31, n. 8, p. 1811-1817, 2012.

27. DING, Yijun et al. Systematic review of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae causing neonatal sepsis in China. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2019.
28. DIRAJLAL-FARGO, Sahera et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in pediatric patients: epidemiology and risk factors. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 35, n. 4, p. 447-449, 2014.
29. DREW, R. J. et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a UK paediatric hospital. **Journal of Hospital Infection**, v. 84, n. 4, p. 300-304, 2013.
30. ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara de; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.
31. DA SILVA, Francisco Henrique. **Fatores de virulência microbianos e terapias emergentes**. São José dos Pinhais: Latin American Publicações, 2021. 367p. ISBN: 978-65-992783-3-4
Disponível em: <https://educapes.capes.gov.br/bitstream/capes/598601/2/Fatores%20de%20Virul%C3%Aancia%20Microbianos%20e%20Terapias%20Emergentes%20-%20Vol.02.pdf>. Acesso em 12 de maio de 2021.
32. FLORES, C. et al. Detection of antimicrobial resistance genes in betalactamase- and carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* by patient surveillance cultures at an intensive care unit in Rio de Janeiro, Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 5, p. 284–292, 2016.
33. FOLGORI, Laura et al. Antimicrobial-resistant Gram-negative infections in neonates: burden of disease and challenges in treatment. **Current opinion in infectious diseases**, v. 30, n. 3, p. 281-288, 2017.
34. FONTOURA, H. et al. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71413213>. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 13, n. 2, p. 286–289, 2004.

35. FRANCHINI, F.P. **Fatores de risco em pacientes com infecções hospitalares causadas por *Klebsiella pneumoniae***. 2016. dissertação (mestre em ciências da saúde) - Universidade Federal de Santa Maria, santa maria, 28/01/2016.
36. FREIRE, Izaura Luzia Silvério et al. Epidemiologia das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva pediátrica. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 11, n. 35, 2013.
37. GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais de Souza Andrade; HARRAD, David. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 335-342, 2015.
38. GIANNELLA, Maddalena et al. The use of predictive scores in the management of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 17, n. 4, p. 265-273, 2019.
39. HAYTOĞLU, Zeliha et al. Carbapenem and colistin resistance in children with Enterobacteriaceae infections. **Turkish Journal of Pediatrics**, v. 62, n. 5, 2020.
40. IREDELL, Jon; BROWN, Jeremy; TAGG, Kaitlin. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. **Bmj**, v. 352, 2016.
41. KARAASLAN, A; SOYSAL, A. Carbapenemases. **Cocuk Enfeksiyon Dergisi**, v. 11, n. 1, p. I23-I28, 2017.
42. KAYE, Keith S. et al. The case-case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 26, n. 4, p. 346-351, 2005.
43. KEHL, Sue C.; DOWZICKY, Michael J. Global assessment of antimicrobial susceptibility among Gram-negative organisms collected from pediatric patients between 2004 and 2012: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. **Journal of clinical microbiology**, v. 53, n. 4, p. 1286-1293, 2015.

44. KOUNI, S. et al. Establishing nationally representative central line-associated bloodstream infection surveillance data for paediatric patients in Greece. **Journal of Hospital Infection**, v. 101, n. 1, p. 53-59, 2019.
45. KWAK, Yee Gyung et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. **Microbial Drug Resistance**, v. 11, n. 2, p. 165-169, 2005.
46. LATORRE, Melissa; KRISHNAREDDY, Suneeta; FREEDBERG, Daniel E. Microbiome as mediator: do systemic infections start in the gut?. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 37, p. 10487, 2015.
47. Lavagnoli SL, Bassetti BR, Kaiser TDL, Kutz KM, Cerutti C Jr. Factors associated with acquisition of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. 2017;25:e2935.
48. LEONCIO, Jackeline Martins et al. Impacto das infecções relacionadas à assistência à saúde nos custos da hospitalização de crianças. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 53, 2019.
49. LI, Zhe et al. Epidemiological characteristics and risk factors of nosocomial carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in children. **Chinese medical journal**, v. 133, n. 22, p. 2756, 2020.
50. LIMBAGO, Brandi M. et al. IMP-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States. **Journal of clinical microbiology**, v. 49, n. 12, p. 4239-4245, 2011.
51. LOGAN, Latania K. et al. A multi-centered case-case-control study of factors associated with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* infections in children and young adults. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 38, n. 5, p. 490, 2019.
52. LOGAN, Latania K.; WEINSTEIN, Robert A. The epidemiology of carbapenem-

- resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. **The Journal of infectious diseases**, v. 215, n. suppl_1, p. S28-S36, 2017.
53. MANTZARLIS, Konstantinos et al. Risk factors for the first episode of *Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems infection in critically ill patients: a prospective study. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.
54. Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde. ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosade/manuais/microbiologia.asp>
55. MARTIN, R. M.; BACHMAN, M. A. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 8, p. 4, 2018.
56. **Medidas de prevenção e controle da resistência microbiana e programa de uso racional de antimicrobianos em serviços de saúde**. OPAS, ANVISA, Rede RM, CGLAB/SVS/MS e Disciplina de Infectologia da UNIFESP, 2007.
57. MONTAGNANI, Carlotta et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children. The **Pediatric infectious disease journal**, v. 35, n. 8, p. 862-868, 2016.
58. MORRILL, Haley J. et al. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. In: Open forum infectious diseases. **Oxford University Press**, 2015.
59. MURRAY Pr. **Manual of clinical microbiology**. 9th ed. Washington: ASM Press; 2007.
60. MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. Microbiología médica. **Elsevier Health Sciences**, 2017.
61. NABARRO, Laura EB et al. Clinical and bacterial risk factors for mortality in children with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infections in India. **The**

- Pediatric infectious disease journal**, v. 36, n. 6, p. e161-e166, 2017.
62. NORDMANN, P.; CUZON, G.; NAAS, T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 9, n. 4, p. 228–236, 2009.
 63. NOUR, Islam et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. **Journal of Hospital Infection**, v. 97, n. 1, p. 52-58, 2017.
 64. OGUNLESI, Tinuade A. et al. Changing trends in newborn sepsis in Sagamu, Nigeria: bacterial aetiology, risk factors and antibiotic susceptibility. **Journal of paediatrics and child health**, v. 47, n. 1-2, p. 5-11, 2011.
 65. Organização Pan-Americana da Saúde. Centro Latino-Americano de Perinatologia, Saúde da Mulher e Reprodutiva. **Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia**. Montevideu:CLAP/SMR-OPS/ OMS, 2016. (CLAP/SMR. Publicação Científica, 1613-03).
 66. OTEO, Jesús et al. Outbreak of vim-1-carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* in a pediatric intensive care unit. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 29, n. 12, p. 1144-1146, 2010.
 67. OZSUREKCI, Yasemin et al. Bloodstream infections in children caused by carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible gram-negative microorganisms: risk factors and outcome. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 87, n. 4, p. 359-364, 2017.
 68. PANNARAJ, Pia S. et al. Pediatric carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Los Angeles, California, a high-prevalence region in the United States. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 34, n. 1, p. 11, 2015.

69. PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS, Matthaïos et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 77, n. 2, p. 169-173, 2013.
70. **Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar**/ Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005.
71. PELEG, Anton Y.; HOOPER, David C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 19, p. 1804-1813, 2010.
72. PEREIRA, M. S. et al. A infecção hospitalar e suas implicações para o cuidar da enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 14, n. 2, p. 250–257, 2005.
73. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Fifteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S15. **Pennsylvania**; 2006.
74. PHICHAPHOP, Chanita et al. High prevalence of multidrug-resistant gram-negative bacterial infection following pediatric liver transplantation. **Medicine**, v. 99, n. 45, 2020.
75. POTTER, Robert F.; D’SOUZA, Alaric W.; DANTAS, Gautam. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. **Drug Resistance Updates**, v. 29, p. 30-46, 2016.
76. RUIZ, Jesus et al. Influence of antibiotic pressure on multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* colonisation in critically ill patients. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 8, n. 1, p. 1-7, 2019.
77. RUPPÉ, Étienne; WOERTHER, Paul-Louis; BARBIER, François. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. **Annals of intensive care**, v. 5, n. 1, p. 1-15, 2015.

78. SALEEM, Ali Faisal et al. Trends in antibiotic susceptibility and incidence of late-onset *Klebsiella pneumoniae* neonatal sepsis over a six-year period in a neonatal intensive care unit in Karachi, Pakistan. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. e961-e965, 2013.
79. SEIBERT, G. et al. Nosocomial infections by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing enterobacteria in a teaching hospital. **Einstein (São Paulo, Brazil)**, v. 12, n. 3, p. 282–286, 2014.
80. SINGH, Narendra Pal et al. Predictors for gut colonization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neonates in a neonatal intensive care unit. **American journal of infection control**, v. 46, n. 6, p. e31-e35, 2018.
81. SOARES, C. B. et al. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. **Reme: Revista Mineira de Enfermagem**, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.
82. SOUZA, S. C. S. et al. Fatores associados à mortalidade de pacientes com enterobactéria resistente aos carbapenêmicos. **Medicina (Brazil)**, v. 49, n. 2, p. 109–115, 2016.
83. STOESSER, N. et al. Genome sequencing of an extended series of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from neonatal infections in a Nepali hospital characterizes the extent of community-versus hospital-associated transmission in an endemic setting. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 58, n. 12, p. 7347-7357, 2014.
84. TORRES, Isabella Moreira et al. Equipe de enfermagem e indicadores de recursos humanos e de infecção relacionada à assistência à saúde—um estudo de caso em uma Unidade de Terapia Intensiva de Belo Horizonte, Minas Gerais. 2019.
85. TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F.. **Microbiologia**. 5ª edição. Editora Atheneu, 2008.
86. TRAN, Dien M. et al. High prevalence of colonisation with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients admitted to Vietnamese hospitals: Risk factors and

- burden of disease. **Journal of Infection**, v. 79, n. 2, p. 115-122, 2019.
87. ULU-KILIC, Aysegul et al. Risk factors for carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization in pediatric units. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 8, n. 10, p. 1361-1364, 2014.
 88. VAN LOON, Karlijn et al. A systematic review and meta-analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 62, n. 1, 2018.
 89. VERAS, D.L.. Ultrastructural changes in clinical and microbiota isolates of *Klebsiella pneumoniae* carriers of genes blaSHV, blaTEM, blaCTX-M, or blaKPC when subject to β -lactam antibiotics. **The Scientific World Journal**, v. 15, p. 1–13, 2015
 90. VOLLAARD, E. J.; CLASENER, H. A. Colonization resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 38, n. 3, p. 409, 1994.
 91. WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of advanced nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.
 92. YE, Y. et al. Mechanism for carbapenem resistance of clinical Enterobacteriaceae isolates. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 15, p. 1143–1149, 2018.
 93. ZHANG, Di et al. Antibiotic consumption versus the prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria at a tertiary hospital in China from 2011 to 2017. **Journal of infection and public health**, v. 12, n. 2, p. 195-199, 2019.
 94. ZHANG, Ye et al. Risk factors for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients. **BMC infectious diseases**, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2018.