



EDITORIAL

The global threat of antimicrobial resistance - The need for standardized surveillance tools to define burden and develop interventions^{☆,☆☆}



A ameaça global da resistência antimicrobiana - A necessidade de instrumentos de vigilância padronizados para definir carga e desenvolver intervenções

Mike Sharland^{a,*}, Praveen Saroey^a e Eitan Naaman Berezin^b

^a Grupo de Pesquisa de Doenças Infecciosas Pediátricas, St George's University of London, Londres, Inglaterra

^b Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

A resistência antimicrobiana (RAM) é um dos maiores problemas da comunidade médica atualmente, já que uma prevalência cada vez maior de cepas panresistentes continua sendo relatada. Além do tratamento, a RAM também tem grandes implicações financeiras e econômicas. Foi estimado que até 50% do uso de antibióticos são inadequados e, a cada ano, aproximadamente dois milhões de pessoas nos Estados Unidos são infectadas com um organismo resistente.¹ Até 23.000 óbitos anuais são supostamente causados diretamente por essas infecções.¹ A situação fica mais complicada em países pobres em recursos devido à ausência de sistemas de vigilância efetivos, de diagnósticos laboratoriais e do acesso a antibióticos adequados em face das limitações financeiras.

A emergência da resistência de bactérias gram-negativas (BGN) multirresistentes (MR) é de interesse principalmente em pacientes da UTI e imunocomprometidos, pois, normalmente, podem existir opções limitadas de tratamento disponíveis e os tratamentos de segunda linha normalmente apresentam perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos desfavoráveis, o que tem sido atrelado a resultados adversos.² Unidades de terapia intensiva apresentam uma incidência desproporcionalmente alta de infecções hospitalares em comparação com o número de pacientes e essa incidência continua aumentando rapidamente.^{3,4} Por exemplo, em UTIs nos Estados Unidos, a prevalência de patógenos MR como o *Enterococcus* resistente à vancomicina (ERV) e a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenênicos aumentou para 33,3% e 30%, respectivamente.⁵ A maioria dessas infecções é da corrente sanguínea relacionada a cateter (ICSRC) e pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV).^{6,7} Além disso, os equipamentos médicos também são um fator de risco para a transmissão horizontal de organismos hospitalares.⁸ A alta incidência de resistência pode ser devida à alta carga de uso de antibióticos nessa população, o que causa uma pressão seletiva. A pesquisa europeia de prevalência pontual do uso de antibióticos conduzida pelo grupo de Resistência e Prescrição de Antibióticos a Crianças Europeias (Arpec) relatou uma prevalência significativamente maior do uso de antibióticos nas enfermarias de terapia intensiva e de hematologia-oncologia.⁹

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.06.001>

☆ Como citar este artigo: Sharland M, Saroey P, Berezin EN. The global threat of antimicrobial resistance - The need for standardized surveillance tools to define burden and develop interventions. J Pediatr (Rio J). 2015;91:410–2.

☆☆ Ver artigo de Oliveira Costa et al. nas páginas 435–41.

* Autor para correspondência.

E-mails: msharlan@sgul.ac.uk, mike.sharland@stgeorges.nhs.uk (M. Sharland).

No Brasil e na América Latina, a frequência de bacilos gram-negativos em infecções hospitalares da corrente sanguínea ultrapassa a de bacilos gram-positivos com uma importante frequência de infecções multirresistentes.

Em um estudo multicêntrico que avaliou as infecções hospitalares da corrente sanguínea (ICSh) no Brasil, Pereira et al. encontraram 342 episódios clinicamente significativos em pacientes pediátricos (≤ 16 anos); 96% das ICShs eram monomicrobianas. Organismos gram-negativos causaram 49% dessas ICShs, organismos gram-positivos causaram 42,6% e fungos causaram 8,4%. Os patógenos mais comuns eram os estafilococos coagulase-negativos (ECN) (21,3%), *Klebsiella* spp. (15,7%), *Staphylococcus aureus* (10,6%) e *Acinetobacter* spp. (9,2%). A mortalidade bruta era de 21,6% (74 de 342); 45% das ICShs ocorreram em uma unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica ou neonatal. As doenças de base mais frequentes eram malignidades, em 95 pacientes (27,8%). Nesse estudo, a resistência antibiótica entre as bactérias gram-negativas era muito alta, principalmente com relação à *P. aeruginosa* e à *Acinetobacter baumannii*. Taxas tão altas quanto 40% de resistência a carbapenênicos para *Acinetobacter* e 23% para *P. aeruginosa* foram descritas entre as maiores na literatura do mundo na população pediátrica e apresentam diversas implicações para a prática clínica.¹⁰

Arnoni et al., em 2007, relataram o perfil gram-negativo de infecções em um centro pediátrico no Brasil e constataram que 47,8% eram multirresistentes, 54,2% eram *Klebsiella* ssp. produtora de β -lactamase de espectro estendido e 36,4% eram *Pseudomonas aeruginosa* resistentes ao imipenem. A taxa de letalidade foi de 36,9% nos casos estudados e essa taxa era significativamente maior no grupo de pacientes com infecções multirresistentes.¹¹

O estudo retrospectivo feito por Costa et al.¹² forneceu dados pediátricos valiosos sobre as taxas de RAM nessa coorte vulnerável de malignidades hematológicas em um ambiente de terapia intensiva, o que não foi relatado anteriormente. Esse estudo constatou uma elevada carga de infecção por BGN nessa coorte com bactérias gram-negativas multirresistentes (BGN-MR) representando menos da metade dos casos. Os patógenos BGN-MR mais comuns eram *A. baumannii* (17%), *S. maltophilia* (15%), *Enterobacter* spp. (15%) e *K. pneumonia* (15%). A frequência de resistência entre esses patógenos variou de 18,5% até 50%. A *P. aeruginosa* foi o patógeno não BGN-MR mais comumente encontrado (41%). Nos grupos de BGN-MR e não BGN-MR, as bactérias foram isoladas com mais frequência do aspirado traqueal, seguido pela hemocultura e urocultura. Tumores sólidos no sistema nervoso central (SNC) eram a doença de base mais frequente nesses dois grupos.

O achado mais significativo do estudo foi a associação da infecção por BGN-MR com infecções hospitalares (IH) e doença hematológica ($p=0,015$; $p=0,021$, respectivamente). Outros achados significativos do estudo foram a taxa de infecções por BGN-MR notavelmente mais elevada em pacientes que receberam terapia antibiótica inicial inadequada ou tratamento atrasado.

A taxa geral de 46,5% de prevalência de organismos BGN-MR no estudo é semelhante à encontrada em um estudo observacional retrospectivo de um hospital terciário em Roma, em que a taxa era de 39%.¹³ Apesar de os grupos de pacientes nesses estudos não serem inteiramente

semelhantes, eram compatíveis no fato de 86,3% dos indivíduos apresentarem uma doença de base. Entretanto, as frequências de MR como *E. coli*, *K. pneumoniae* e *A. baumannii* (50%, 46,6% e 36,4%, respectivamente) eram significativamente menores do que na terapia intensiva com recursos limitados ou nas coortes de sepse. Le Doare et al. relataram que 66,8% de todos os isolados eram BGN, com *K. pneumoniae* como o patógeno predominante, representava cerca de metade dos isolados e demonstrava a maior resistência geral (50-84,4% para a terceira geração de cefalosporinas).¹⁴ Da mesma forma, Cai et al. relataram organismos gram-negativos responsáveis por 65,5% dos casos de PAV em pacientes na UTIP de Wuhan, China. A *A. baumannii* MR foi responsável por > 50% dessas infecções com > 70% de cepas resistentes a carbapenênicos e cefalosporinas.¹⁵ Um pequeno estudo prospectivo tailandês em pacientes na UTIP também mostrou que aproximadamente metade das infecções hospitalares (IH) foi devida aos organismos BGN-MR, principalmente *A. baumannii* e *Pseudomonas* spp., todos resistentes a carbapenênicos.¹⁶ Esse estudo também constatou permanência de mais de sete dias na UTIP como fator de risco independente para IH-MR.¹⁶ Diversos estudos anteriores também demonstraram a associação entre o uso anterior de antibióticos e infecção por organismos resistentes a medicamentos, principalmente bactérias gram-negativas.^{17,18} Também foi encontrada uma associação entre o surgimento de organismos resistentes e o uso de agentes antibióticos específicos mais comumente em instituições em análises de séries temporais longitudinais.¹⁹

A análise de Berezin e colegas de BGN na UTIP e unidades de terapia intensiva neonatais (UTIN) na América Latina²⁰ incluiu 12 estudos, porém apenas seis relataram susceptibilidade de dados, o que sugere a escassez geral de dados de vigilância da região. Um estudo relatou que 64% de *K. pneumoniae* eram resistentes a cefalosporinas de terceira geração, porém todas as *K. pneumoniae* e 80% das *P. aeruginosa* estavam suscetíveis a carbapenênicos, o que diferiu dos achados de Costa et al.¹² Em geral, a análise constatou uma taxa maior de IH em crianças internadas em UTIP na América Latina em comparação com ambientes semelhantes na Europa e na América do Norte. Houve uma ampla variabilidade na frequência de BGN a depender da região, apesar de os organismos mais comuns serem semelhantes, ou seja, *K. pneumoniae*, *E. coli* e *P. aeruginosa*, com apenas casos esporádicos de *Acinetobacter*, mas um alto nível de MR.

Costa et al.¹² adicionaram informações valiosas sobre RAM em um ambiente de terapia intensiva especialista na população pediátrica, embora em uma pequena amostra. Considerando as variações nacionais e regionais dos padrões de resistência conforme indicado por estudos anteriores, bem como a probabilidade de hospitalizações nesses centros ocorrerem em diferentes partes do país, estudos de prevalência adicionais devem aprimorar o entendimento dos padrões de resistência. Resultados adicionais de longo prazo dessa coorte de pacientes considerando o prognóstico de malignidades subjacentes também adicionariam informações a nosso entendimento das implicações de infecções com BGN-MR.

O pacote de seis etapas da OMS, emitido para combater a RAM no Dia Mundial da Saúde de 2011, enfatizou a necessidade de comprometimento financeiro, fortalecimento

da vigilância, acesso a medicamentos de qualidade, gestão, controle de infecções e promoção de pesquisa de novas maneiras de combater doenças infecciosas.²¹ O projeto do grupo Arpec é uma iniciativa que pretende promover a pesquisa colaborativa e coletar e compartilhar dados entre participantes em nível regional e global para acumular uma base de evidência para desenvolver programas adequados de gestão com base em padrões de prescrição de antibióticos e dados de vigilância da resistência. Os esforços colaborativos coletivos entre nações e sistemas de vigilância efetivos será fundamental na superação bem-sucedida dessa ameaça iminente à saúde global.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <http://www.cdc.gov/drugresistance/> [citado 06.05.15].
- Gleason TG, Crabtree TD, Pelletier SJ, Raymond DP, Karchmer TB, Pruett TL, et al. Prediction of poorer prognosis by infection with antibiotic-resistant Gram-positive cocci than by infection with antibiotic-sensitive strains. *Arch Surg*. 1999;134:1033–40.
- Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11:479–96.
- Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. *European Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:260–3.
- Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:996–1011.
- Marschall J, Mermel LA, Fakih M, Hadaway L, Kallen A, O'Grady NP, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:753–71.
- Coffin SE, Klompas M, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:531–40.
- Kaye KS, Marchaim D, Smialowicz C, Bentley L. Suction regulators: a potential vector for hospital-acquired pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:772–4.
- Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H, et al. The antibiotic resistance and prescribing in European children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e242–53.
- Pereira CA, Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian pediatric patients: microbiology, epidemiology, and clinical features. *PLOS ONE*. 2013;8:e68144.
- Arnoni MV, Berezin EN, Martino MD. Risk factors for nosocomial bloodstream infection caused by multidrug resistant gram-negative bacilli in pediatrics. *Braz J Infect Dis*. 2007;11:267–71.
- de Oliveira Costa P, Attas EH, Silva AR. Infection with multidrug-resistant gram-negative bacteria in a pediatric oncology intensive care unit: risk factors and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:435–41.
- Folgori L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Ciofi Degli Atti ML, et al. Epidemiology and clinical outcomes of multidrug-resistant, Gram-negative bloodstream infections in a European tertiary pediatric hospital during a 12-month period. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:929–32.
- Le Doare K, Bielicki J, Heath PT, Sharland M. Systematic review of antibiotic resistance rates among Gram-negative bacteria in children with sepsis in resource-limited countries. *J Pediatr Infect Dis*. 2015;4:11–20.
- Cai XF, Sun JM, Bao LS, Li WB. Distribution and antibiotic resistance of pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia patients in pediatric intensive care unit. *World J Emerg Med*. 2011;2:117–21.
- Sritippayawan S, Sri-Singh K, Prapphal N, Samransamruajkit R, Deerojanawong J. Multidrug-resistant hospital-associated infections in a pediatric intensive care unit: a cross-sectional survey in a Thai university hospital. *Int J Infect Dis*. 2009;13:506–12.
- Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, Bogan C, Dhar S, Hayakawa K, et al. Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: the role of antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:817–30.
- Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1047–54.
- Carmeli Y, Lidji SK, Shabtai E, Navon-Venezia S, Schwaber MJ. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70:367–72.
- Berezin EN, Solórzano F, Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8:942–53.
- Leung E, Weil DE, Raviglione M, Nakatani H, World Health Organization World Health Day Antimicrobial Resistance Technical Working Group. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ*. 2011;89:390–2.