

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

DÉBORA MIGUEL SALLUM

ESTUDO DAS INFECÇÕES INVASIVAS POR *Staphylococcus aureus*
EM CRIANÇAS INTERNADAS NA UTI PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL PÚBLICO
DURANTE O PERÍODO DE 20 ANOS

Uberlândia

2013

DÉBORA MIGUEL SALLUM

ESTUDO DAS INFECÇÕES INVASIVAS POR *Staphylococcus aureus*
EM CRIANÇAS INTERNADAS NA UTI PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL PÚBLICO
DURANTE O PERÍODO DE 20 ANOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Martins da Silva.

Co-Orientador: Prof. Dr. Orlando Cesar Mantese.

Uberlândia

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

S169 Sallum, Débora Miguel, 1964-
e Estudo das infecções invasivas por *Staphylococcus aureus* em
2013 crianças internadas na UTI pediátrica de um hospital público durante o
período de 20 anos / Débora Miguel Sallum. -- 2013.
39 f.

Orientador: Carlos Henrique Martins da Silva.

Co-orientador: Orlando Cesar Mantese.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. *Stafylococcus aureus*.- Teses. 3.
Bacteriose. I. Silva, Carlos Henrique Martins da. II. Mantese, Orlando
Cesar. III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

DÉBORA MIGUEL SALLUM

ESTUDO DAS INFECÇÕES INVASIVAS POR *Staphylococcus aureus* EM CRIANÇAS
INTERNADAS NA UTI PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL PÚBLICO DURANTE O
PERÍODO DE 20 ANOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de mestre.

Uberlândia, 28 de agosto de 2013

Banca Examinadora

Prof. Dr. Geraldo Sadoyama - Universidade Federal de Goiás

Prof. Dra. Valéria Bonetti- Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Dr. Carlos Henrique Martins da Silva- Universidade Federal de Uberlândia

Aos meus queridos pais, que sempre me apoiaram.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Elias e Sarah, que lutaram muito para que eu aqui estivesse.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos.

Ao Prof. Dr. Orlando Cesar Mantese e Prof. Dr. Carlos Henrique Martins da Silva pelo exemplo de dedicação, conhecimento e amizade.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia.

À equipe da UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFU, pelo apoio na pesquisa dos pacientes nos Livros de Registro e pela sua dedicação no atendimento aos pacientes.

Aos funcionários do Arquivo Médico do Hospital de Clínicas pela facilitação na coleta de dados, em especial à funcionária Elvira.

Aos colegas do Serviço de Pediatria.

A todos os funcionários do Hospital de Clínicas, Setor de Nosologia, Estatística e Informática.

Aos colegas do Curso de Pós Graduação.

Aos pacientes do Serviço de Pediatria, objetivo de nossa assistência, ensino e pesquisa.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Distribuição dos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante o período de 1989 a 2009, segundo o ano de admissão e evolução para óbito 21
- Tabela 2: Taxas de óbito em pacientes admitidos na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de Agosto de 1989 a Agosto de 2009, com doenças invasivas por *Staphylococcus aureus* 22
- Tabela 3: Distribuição dos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante o período de 1989 a 2009, segundo diagnóstico nosológico e respectivo código (CID 10) detectados à admissão 22
- Tabela 4: Distribuição dos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante período de 1989 a 2009, segundo a presença de comorbidades à admissão 23
- Tabela 5: Distribuição das indicações de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, dos pacientes admitidos com infecção estafilocócica invasiva durante o período de 1989 a 2009 23
- Tabela 6: Distribuição dos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante o período de 1989 a 2009, segundo as fontes de isolamento das amostras de *Staphylococcus aureus* 24
- Tabela 7: Distribuição dos resultados do antibiograma das amostras de *Staphylococcus aureus* obtidas de pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante o período de 1989 a 2009 24

Tabela 8:	Distribuição dos antimicrobianos empregados nos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante o período de 1989 a 2009	25
Tabela 9:	Distribuição das associações de antimicrobianos mais comuns empregados nos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante o período de 1989 a 2009	26
Tabela 10:	Distribuição dos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante o período de 1989 a 2009, segundo a discordância entre o antibiograma da amostra recuperada e a antibioticoterapia empregada	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CA-MRSA	Community Associated Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
HA-MRSA	Hospital Associated Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
HCU	Hospital de Clínicas de Uberlândia
MRSA	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

RESUMO

Este trabalho descreve e analisa os dados epidemiológicos, clínicos e microbiológicos de infecções por *Staphylococcus aureus* em crianças internadas em uma UTI Pediátrica (UTIP). Foi realizada revisão de prontuários de pacientes internados na UTIP, com idade de 29 dias a 12 anos, com doença estafilocócica invasiva, no período de 13 de agosto de 1989 a 13 de agosto de 2009. Foram analisadas as fichas de 83 pacientes (1,8% das 4597 internações no período) com doença invasiva por *S. aureus*. A idade variou de 1m a 12,4 anos (média de 4 anos) e 47 (56,6%) pacientes eram do gênero masculino. Houve predomínio das infecções comunitárias (61 casos; 73,5%) e os diagnósticos mais frequentes foram pneumonia (em especial nos menores de cinco anos) e ósteo-artrite (nos maiores) com ou sem sepse. A maioria dos pacientes não apresentou comorbidade à admissão, e as presentes foram pós-operatório, cateter venoso central, lesões de pele e condições imunodeficientes. As principais indicações de internação na UTIP foram insuficiência respiratória e cardiovascular. As fontes mais comuns de isolamento do agente foram o sangue, o líquido pleural e a secreção ósteo-articular. Os antibióticos mais frequentemente empregados foram a oxacilina, a ceftriaxona e a vancomicina, com ou sem aminoglicosídeos. A taxa global de morte de 27,7% foi menor do que a das infecções hospitalares (45,5%) e a das causadas por MRSA (66,6%). A discordância entre a antibioticoterapia empregada e o antibiograma não resultou em diferença significativa na mortalidade ($p = 0,25$). Apesar de relativamente pouco frequente, a doença estafilocócica invasiva (documentada por cultura) apresenta altas taxas de mortalidade. O estudo do perfil clínico-epidemiológico da doença e da resistência *in vitro* do agente, contribui para o reconhecimento precoce da doença e a escolha da antibioticoterapia empírica inicial.

Palavras-chave: Infecção estafilocócica. Crianças. Terapia Intensiva.

ABSTRACT

This work describes and analyzes epidemiological, clinical and microbiological aspects of *Staphylococcus aureus* infections in children hospitalized in a pediatric ICU (PICU). We review of medical records of patients aged 29 days to 12 years admitted to the PICU with invasive staphylococcal disease in the period from 13 August 1989 to 13 August 2009. We analyzed the records of 83 patients (1.8% of 4597 admissions) with invasive disease caused by *S. aureus*. The age ranged from 1m to 12.4 years (mean 4 years) and 47 (56.6%) patients were male. There were predominance of the community-acquired infections (61 cases, 73.5%) and the most frequent diagnoses were pneumonia (especially in children under five years) and osteo-arthritis (in the oldest) with or without sepsis. Most patients showed no comorbidity at admission and when present they were the postoperative condition, presence of central venous catheter, skin lesions and immunodeficiencies. The main indications for admission to the PICU were respiratory failure and cardiovascular. The most common sources of agent isolation were blood, pleural fluid and osteo-articular secretion. The most frequently used antibiotics were oxacillin, vancomycin and ceftriaxone, with or without aminoglycosides. The overall death rate of 27.7% was lower than that of hospital infections (45.5%) and those caused by MRSA (66.6%).The disagreement between the employed and antibiotic susceptibility testing resulted in no significant difference in mortality ($p = .25$). Despite the low frequency of the invasive staphylococcal disease, the mortality is high. The study of the clinical-epidemiological aspects of the disease and in vitro resistance of the agent contributes to the early diagnosis and the initial empirical antibiotic therapy.

Keywords: Staphylococcal infection. Children. Intensive Care.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	17
3	METODOLOGIA	18
4	RESULTADOS	20
5	DISCUSSÃO	28
6	CONCLUSÕES.....	33
	REFERÊNCIAS	34
	ANEXO A	38

1 INTRODUÇÃO

Os estafilococos pertencem à família *Micrococaceae* e de acordo com a composição genotípica são descritas atualmente 32 espécies relacionadas, das quais 17 integram a microbiota humana. São bactérias imóveis, não esporuladas e tipicamente não encapsuladas ou com formação limitada de cápsula polissacarídica. Caracterizam-se em laboratório pela reação catalase-positiva e aparência de cocos Gram-positivos em esfregaço (aos pares, em cadeias curtas ou, caracteristicamente, sob a forma de cacho de uva). O *S. aureus* é a única espécie que produz a enzima coagulase, aspecto útil em sua identificação laboratorial. Esses agentes não necessitam de meios de cultura sofisticados e multiplicam-se bem em ágar-sangue. São mais resistentes a concentrações salinas que outros patógenos, característica empregada no cultivo com meios seletivos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS - AAP, 2009; NASCIMENTO-CARVALHO, 2007).

Em resumo, as espécies de estafilococos são identificadas com base em características relacionadas com a morfologia das colônias em superfície do ágar, a exigência de oxigênio para seu crescimento e a produção aeróbica de ácido a partir de carboidratos, a resistência à novobiocina, o tipo de enzima encontrada e, mais recentemente, por testes moleculares de detecção genética (AAP, 2009).

Os estafilococos estão amplamente distribuídos na natureza. Sobrevivem bem em meios secos, no pó e na terra, e são tolerantes a altas temperaturas. Podem contaminar superfícies inertes tais como roupas, tapetes, móveis, equipamentos e utensílios e, com especial destaque colonizar pele, unhas, cabelos, câmara nasal anterior, orofaringe, mucosa vaginal e retal, axila, períneo e região inguinal (AAP, 2009). Crianças e adultos podem tornar-se portadores e reservatórios, sendo mais frequente a colonização do vestíbulo nasal anterior. Estima-se que 20 a 40% dos adultos são portadores nasais sadios do *S. aureus* e em indivíduos com doenças crônicas esta taxa pode ultrapassar 50% (AAP, 2009; KUEHNERT et al., 2006). Alguns indivíduos tornam-se portadores crônicos de forma contínua enquanto outros de forma intermitente. Profissionais de saúde, entre eles médicos e enfermeiros são particularmente propensos à colonização e constituem um reservatório para transmissão aos pacientes, que dependendo das condições de risco subjacentes, podem desenvolver doença e estado de portador prolongado.

O estafilococo é transmitido de pessoa para pessoa geralmente através de contato com as mãos ou superfícies contaminadas, por aerossóis produzidos por pacientes com doença respiratória e contato com indivíduos colonizados. Medidas para controle da transmissão consistem em identificação precoce do indivíduo colonizado ou doente, adoção de precauções adequadas de isolamento e, especialmente, a cuidadosa e frequente higienização das mãos. Eventualmente, agentes tópicos podem ser empregados por curto período de tempo, com o objetivo de descolonização (AAP, 2009).

Os estafilococos induzem infecção através da invasão direta dos tecidos e pela liberação de exotoxinas. A evolução para doença ou a conservação do estado de portador assintomático depende da interação entre o agente infeccioso e os mecanismos de defesa do hospedeiro. Atualmente existem mais de 60 componentes do *S. aureus* relacionados com sua virulência, entre eles: o polissacarídeo da microcápsula; o peptidoglican da parede celular (ação semelhante à da endotoxina das bactérias Gram negativas); a proteína A (ação anti-fagocitose); as moléculas de adesão à matrix tissular (facilitando colonização); a citotoxina α ; a hemolisina; a leucocidina de Panton Valentine; as proteases; lípases; coagulases e hialuronidases (facilitando a invasão tissular); e as exotoxinas: enterotoxina A, B, C, D, E, H (Intoxicação Alimentar Estafilocócica, IAE), toxina exfoliativa A, B (Síndrome da Pele Escaldada Estafilocócica, SPEE) e toxina da Síndrome do Choque Tóxico Estafilocócico (SCTE) TSS toxin-1 (AAP, 2009; LOWY, 2003).

Os principais mecanismos de defesa contra a infecção estafilocócica são representados pela barreira cutâneo-mucosa íntegra e pelos fenômenos de opsonofagocitose e morte intracelular. A imunidade humoral parece ser protetora contra as intoxicações estafilocócicas (IAE, SPEE e SCTE).

As doenças causadas por *S. aureus* podem ser agrupadas e exemplificadas em:

- a) doenças de pele e tecido subcutâneo: hordéolo, impetigo, furúnculo, ectima, onfalite, celulite, erisipela, linfangite, fascíte necrotizante, abscessos, infecções de ferida cirúrgica;
- b) doenças invasivas ou disseminadas para pulmão (pneumonia, empiema, abscesso pulmonar), osso e articulação (ósteo-artrite), fígado, baço, rim, encéfalo (abscessos), endovascular e coração (tromboflebite, endocardite, pericardite), bacteremia;
- c) doenças associadas a dispositivos invasivos: infecção associada a cateter vascular profundo, a próteses, a enxerto;

- d) doenças por toxinas: Intoxicação Alimentar Estafilocócica (IAE), Síndrome da Pele Escaldada Estafilocócica (SPEE), Síndrome do Choque Tóxico Estafilocócico (SCTE).

O *S. aureus* causa uma variedade de doenças supurativas localizadas e invasivas, infecções associadas à presença de corpo estranho e síndromes mediadas por toxinas. O espectro clínico inclui desde infecções superficiais, leves e autolimitadas até infecções invasivas, profundas, acompanhadas de disseminação metastática e tendência à formação de abscessos, exigindo drenagem cirúrgica, retirada de eventual corpo estranho e antibioticoterapia prolongada. Os fatores de risco para aquisição de infecção estafilocócica em indivíduos colonizados incluem os extremos de idade, a presença de ruptura ou lesão de pele e a presença de dispositivos invasivos, tais como cateter vascular ou peritoneal, marca-passo cardíaco, prótese ósteo-articular entre outros. Os fatores de risco para desenvolvimento de formas graves ou recorrentes da doença são bem conhecidos e incluem doenças crônicas debilitantes, tais como: a desnutrição, fibrose cística (MIMICA et al., 2011), diabetes mellitus, cirrose, insuficiência renal crônica, imunodeficiência primária ou secundária (McNEIL et al., 2012), submissão recente à cirurgia e manutenção de eventual dispositivo invasivo infectado (AAP, 2009; SADOYAMA; DIOGO-FILHO; GONTIJO-FILHO, 2006).

Com a adoção de medidas profiláticas adequadas e o uso apropriado de antimicrobianos e de outros recursos terapêuticos, pode-se diminuir a transmissão e melhorar o prognóstico das doenças causadas pelo estafilococo (EDGEWORTH, 2011). No entanto, este continua sendo um dos agentes mais comuns de infecção hospitalar, com elevadas taxas de letalidade (APPELBAUM, 2007; DERESINSKI, 2005).

A era pré-antibiótica foi marcada por uma taxa de letalidade de cerca de 90% devida a infecções sistêmicas pelo *S. aureus*. Com o advento da penicilina G na década de 1940 houve uma grande melhora no prognóstico da doença, embotada pelo surgimento de resistência à droga nos anos seguintes (APPELBAUM, 2007; DERESINSKI, 2005; LOWY, 2003). A resistência à penicilina, decorrente da produção bacteriana de β lactamases, originária em cepas hospitalares logo se estendeu à comunidade e, atualmente, mais de 90% dos isolados de colonizados ou doentes são resistentes à penicilina.

Na década de 1960, o desenvolvimento de compostos semi-sintéticos resistentes à penicilinase (isoxazolil-penicilinas: meticilina e oxacilina, entre elas) recuperou o espectro de ação das penicilinas contra o *S. aureus*. Modificações na cadeia do precursor da penicilina (ácido 6-amino penicilânico) resultaram em proteção do anel β -lactâmico contra a ação hidrolítica das β lactamases. Infelizmente, em poucos anos foram descritas cepas resistentes à

oxacilina (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*-MRSA), muitas vezes somente sensíveis aos glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina). O mecanismo de resistência à oxacilina consiste na síntese bacteriana de uma proteína ligadora de penicilina anômala, com menor afinidade de ligação com a droga (PBP2a-*Penicillin-binding protein 2a*). A síntese dessa proteína requer a presença do gene cromossômico *mecA* que faz parte de uma ilha genômica de resistência chamada SCCmec (*Staphylococcal Cassete Chromosome mec*). Estas ilhas podem conter também outros genes de resistência a antimicrobianos (APPELBAUM, 2007; LOWY, 2003; MIMICA; MENDES, 2007). O padrão de origem e disseminação do MRSA repetiu o da *S. aureus* resistente à penicilina: do ambiente hospitalar para a comunidade. Sua prevalência cresceu vertiginosamente e atualmente é descrita em cifras de até 80%, na dependência do país, hospital e setor do hospital (CHAMBERS, 2001; MIMICA; MENDES, 2007). No Hospital de Clínicas de Uberlândia (HCU) a prevalência global de MRSA é 32%, segundo levantamento de doenças estafilocócicas invasivas de 186 pacientes admitidos de abril a setembro de 2009 (Comunicação Pessoal)¹.

Até a década de 1990 o MRSA era um patógeno associado a infecções predominantemente nosocomiais (denominado *Hospital Associated MRSA*: HA-MRSA) e caracterizava-se pela multiresistência aos antimicrobianos e a um perfil genético específico. Mais recentemente, cepas de MRSA acometendo indivíduos sem os “fatores de risco” clássicos para aquisição do HA-MRSA, que não tinham contato frequente, direto ou indireto com serviço de saúde, e que apresentavam características fenotípicas (resistência apenas aos β -lactâmicos e macrolídeos) e genotípicas distintas têm sido descritas na comunidade, sugerindo aparecimento de novos clones de MRSA (denominados *Community Associated MRSA*: CA-MRSA) (APPELBAUM, 2007; NAIMI et al., 2003; SATTLER; MASON; KAPLAN, 2002). No Brasil já foram detectadas cepas de CA-MRSA em ambiente hospitalar, indicando, assim como ocorre em outros países, a extensão do agente originário da comunidade às unidades de saúde (NASCIMENTO-CARVALHO et al., 2008; RODRIGUEZ-NORIEGA et al., 2009).

Existem algumas diferenças clínicas, epidemiológicas e genéticas entre os CA-MRSA e HA-MRSA. Os HA-MRSA carregam o SCCmec dos tipos I, II e III e os CA-MRSA estão associados aos tipos IV, V, e VI. Os tipos IV, V e VI carregam menos genes determinantes de resistência que os tipos I, II e III e, esta diferença faz com que os CA-MRSA mostrem resistência apenas aos β -lactâmicos e a poucas classes de antimicrobianos enquanto os HA-

¹ GOMES AAS, 2010. Relatório da CCIH: Levantamento hospitalar.

MRSA tendem a ser multirresistentes (APPELBAUM, 2007; CARVALHO, 2011; HEROLD et al., 1998; NAIMI et al., 2003). Existem, também, genes determinantes da produção de um fator de virulência: a leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), que parece estar relacionada a infecções de maior gravidade como a pneumonia necrotizante e infecções necrotizantes de pele e partes moles (APPELBAUM, 2007).

Em 1996 foi identificado no Japão o primeiro *S.aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA), fenômeno já reconhecido no Brasil em 2001 (HIRAMATSU et al., 1997; OLIVEIRA et al., 2001). Em 2002, nos EUA, foram descritos os primeiros isolados com resistência plena à vancomicina (VRSA) (APPELBAUM, 2007; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC, 2002; MIMICA; BEREZIN, 2006).

O diagnóstico de infecção por *S.aureus* requer o isolamento e posterior identificação do patógeno por meio da realização de cultura, de espécime clínico que não signifique apenas colonização, a exemplo de fluído procedente de abscesso fechado, sangue, líquido pleural e peritoneal, entre outros. O padrão de suscetibilidade aos antimicrobianos deve ser sempre avaliado (AAP, 2009).

O manuseio da infecção estafilocócica constitui um grande desafio clínico devido à sua alta virulência intrínseca, seu caráter oportunista e ao desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos, características que contribuem para alta morbidade e mortalidade (DERESINSK, 2005). O manuseio inclui a incisão (ou punção) e drenagem de eventual foco supurativo, o desbridamento de eventual tecido necrótico e a retirada de dispositivo invasivo (ou prótese) associado à infecção (AAP, 2009). Apesar de o tratamento antimicrobiano inicial ser, em geral, empírico quanto à etiologia e sensibilidade *in vitro*, o prognóstico é melhor quando há concordância entre o agente infeccioso e o espectro da droga (GUILLARDE et al., 2006). Daí a importância de estudos locais do perfil clínico-epidemiológico e de resistência *in vitro*, para fundamentar as propostas de antibioticoterapia empírica inicial das doenças estafilocócicas.

2 OBJETIVOS

O trabalho apresenta os seguintes objetivos:

- a) descrever e analisar os dados epidemiológicos, clínicos e microbiológicos dos pacientes;
- b) descrever e analisar o perfil de resistência antimicrobiana dos *S.aureus*;
- c) comparar o perfil de resistência antimicrobiana dos *S.aureus* com o esquema antibiótico empregado nas primeiras 72 horas após coleta da cultura e evolução para morte ou sobrevida.

3 METODOLOGIA

O estudo observacional, descritivo e retrospectivo, consistiu-se na análise de prontuários de pacientes internados na UTIP do HCU com diagnóstico de doença estafilocócica invasiva confirmada laboratorialmente. Aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) (CEP N° 075/12).

O HCU é o hospital universitário da UFU, conveniado com o Sistema Único de Saúde e categorizado como hospital de referência macrorregional (macrorregião do Triângulo Norte), que atende a população de Uberlândia e de mais de 120 municípios do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba. No momento conta com 525 leitos, dos quais oito na UTIP. A pesquisa foi realizada por revisão de prontuários no Setor de Arquivo Médico e revisão do Livro de Registro de Pacientes na UTIP.

O grupo de estudo foi composto de pacientes internados na UTIP do HCU, de ambos os gêneros, com idade entre 29 dias e 12 anos, no período de 13 de agosto de 1989 a 13 de agosto de 2009.

A seleção inicial dos pacientes foi realizada por meio do relatório das culturas positivas para *S. aureus* do Setor de Bacteriologia do Laboratório de Análises Clínicas, por meio do relatório das doenças estafilocócicas do Setor de Nosologia (de acordo com o CID-10) e, pela revisão dos diversos volumes do Livro de Registro de Pacientes da UTIP do HCU. Cada paciente foi contabilizado apenas uma vez por internação, mesmo diante de mais de uma cultura positiva. Para cada paciente selecionado foram anotados dados referentes à identificação (número da ficha, nome, data de nascimento, idade, gênero, procedência, número do registro), epidemiologia (aquisição comunitária ou hospitalar, presença de fatores de risco, contato prévio), clínica (nosologia, antibioticoterapia inicial e total, tempo de tratamento e de internação total, evolução para morte ou sobrevivência) e microbiologia (antibiograma do *S. aureus*) em uma ficha individual pré-elaborada (ANEXO A).

Para o diagnóstico de Infecção Hospitalar e Comunitária, foram utilizados os critérios da ANVISA (BRASIL, 1998). Em resumo, Infecção Comunitária é aquela constatada no ato de admissão do paciente, desde que não relacionada com internação anterior e Infecção Hospitalar é aquela adquirida após a internação do paciente (manifestação clínica de infecção que se apresentar a partir de 72 horas após a admissão), que se manifesta durante a internação

ou mesmo após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares.

As entidades nosológicas (ou doenças) foram citadas conforme código do CID 10 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2007).

O método de coleta das culturas e processamento das amostras e realização do antibiograma esteve de acordo com normas aceitas internacionalmente (CLSI, 2012). Desde fevereiro de 2009 o Laboratório de Análises Clínicas do HCU realiza o processamento inicial de forma automatizada, com identificação pelo aparelho ViteK 2 Biomerieux.

Foram incluídos no trabalho todos os pacientes com cultura de espécime clínico positiva para *S.aureus*. Os pacientes cujos prontuários não foram encontrados ou estiverem incompletos (segundo a ficha individual em Anexo A) foram excluídos, assim como os pacientes cujo resultado de cultura indicaram apenas colonização pelo estafilococo.

Na análise estatística, as variáveis categóricas foram analisadas pelo teste Exato de Fisher e a análise exploratória do conjunto de dados pelas medidas de tendência central.

4 RESULTADOS

Durante o período de estudo de 20 anos, foram realizadas na UTIP do HCU 4597 internações, das quais 88 (1,9%) eram por infecção invasiva por *S. aureus* confirmada por meio de culturas. Foram excluídos da análise cinco casos devido a não localização dos prontuários. A distribuição dos 83 (1,8%) casos restantes conforme o ano de internação está exposta na Tabela 1 e oscilou de um caso em 2006 a nove casos em 1994. Dos 83 pacientes, 47 (56,6%) eram do gênero masculino. A idade variou de um mês a 12,4 anos, com média de $56,7 \pm 52,6$ meses e mediana de 48 meses (p25=5 meses, p75=9,1 anos). Do total de 83 pacientes, a infecção hospitalar foi reconhecida em 22 (26,5%) e a domiciliar nos demais 61 (73,5%) pacientes. A taxa de óbito global foi de 27,7% (23 óbitos) tendo sido de 45,5% (dez/22 casos) na infecção de aquisição hospitalar e 21,3% (13/61 casos) na domiciliar. Dos pacientes infectados por MRSA 10 em 15 (66,6%) morreram e dos causados por MSSA 13 em 68 (19,1%) morreram (Tabela 2). A distribuição dos casos de óbito por ano de admissão encontra-se, também, na Tabela 1.

Os diagnósticos nosológicos estão relacionados na Tabela 3 e as comorbidades predisponentes para infecção estafilocócica, na Tabela 4.

As indicações de internação na UTIP estão relatadas na Tabela 5. O tempo de internação na UTIP variou de um a 119 dias com média de $13,3 \pm 17,6$ dias e com mediana de nove dias. O tempo de internação total no HCU variou num intervalo de 1-139 dias, com média $38,23 \pm 31,28$ e mediana 38,00. Sessenta e sete pacientes foram submetidos a ventilação mecânica cuja duração variou um a 119 dias, com média de $8,7 \pm 14,9$ dias e mediana de cinco dias.

As fontes de isolamento do *S. aureus* estão relacionadas na Tabela 6. Foram detectadas 68 amostras de MSSA (81,9%) e 15 de MRSA (18,1%).

Dos 23 episódios de infecção estafilocócica invasiva de aquisição hospitalar, treze (56,5%) eram MRSA. Dos 60 casos de aquisição domiciliar nenhum foi MRSA.

O resultado do antibiograma está exposto na Tabela 7.

Os antibióticos utilizados no tratamento em associações diversas estão expostos nas Tabelas 8 e 9. Ao analisar o esquema antimicrobiano empregado nas primeiras 72 horas de admissão e o resultado do antibiograma, foram identificadas 13 ocasiões de discordância, relatadas na Tabela 10.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia durante o período de 1989 a 2009, segundo o ano de admissão e evolução para óbito

Ano de admissão	No. de admissões (%)	No. de óbitos (%)
1989	2 (2,4)	0
1990	2 (2,4)	0
1991	7 (8,4)	1 (4,3)
1992	3 (3,6)	0
1993	4 (4,8)	2 (8,7)
1994	9 (10,8)	1 (4,3)
1995	2 (2,4)	1 (4,3)
1996	2 (2,4)	1 (4,3)
1997	7 (8,4)	3 (13)
1998	4 (4,8)	1 (4,3)
1999	5 (6)	1 (4,3)
2000	3 (3,6)	3 (13)
2001	3 (3,6)	0
2002	7 (8,4)	2 (8,7)
2003	4 (4,8)	0
2004	2 (2,4)	0
2005	4 (4,8)	2 (8,7)
2006	1 (1,2)	1 (4,3)
2007	2 (2,4)	1 (4,3)
2008	3 (3,6)	1 (4,3)
2009	7 (8,4)	2 (8,7)
Total	83 (100)	23 (100)

Tabela 2. Taxas de óbito em pacientes admitidos na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de Agosto de 1989 a Agosto de 2009, com doenças invasivas por *Staphylococcus aureus*

	Taxas de Óbito*
Infecção comunitária	19,6% (12/61)
Infecção hospitalar	50% (11/22)
MSSA**	19,1% (13/68)
MRSA***	66,6% (10/15)

*Nº de óbitos / Nº total de casos.

** Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.

*** Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.

Tabela 3. Distribuição dos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia durante o período de 1989 a 2009, segundo diagnóstico nosológico e respectivo código (CID 10) detectado à admissão

Nosologia (CID 10)	N° absoluto		N° total de ocasiões
	MSSA	MRSA	
Pneumonia (J15.2)	55	13	68
Pneumonia+empiema (J86)	24	2	26
Sepse (A41.0)	48	13	61
Artrite (M00.0)	19	0	19
Ósteomielite (M86)	12	0	12
Abscesso de partes moles (L02)	13	0	13
Celulite (L03)	5	1	6
OMA* (H66.0)	4	0	4
Endocardite (I33)	1	2	3
Sepse relacionada a CVC**(T81.4; A41.0)	1	3	4
Pericardite (I30.1)	4	0	4
Meningite (G00.3)	1	1	2
Abscesso renal (N15.1)	1	0	1
Abscesso retrofaríngeo (J39.0)	1	0	1
Ventriculite (G04.9)	2	0	2
Peritonite (K65.0)	1	1	2
Mastoidite (H70.0)	1	0	1

*OMA: Otite Média Aguda;

**CVC: Cateter Venoso Central.

Dos 83 pacientes: 14 tiveram um único diagnóstico; 32 tiveram dois; 19 tiveram três; 11 tiveram quatro e sete pacientes tiveram cinco diagnósticos.

Tabela 4. Distribuição dos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia durante o período de 1989 a 2009, segundo a presença de comorbidades detectadas à admissão

Comorbidades	No. de ocasiões	N° de ocasiões	N° total de ocasiões
	MSSA	MRSA	
Nenhuma	52	1	53
Pós-operatório ¹	3	7	10
Cateter venoso central	3	2	5
Politrauma	3	1	4
Varicela ²	2	1	3
Grande queimadura ³	1	2	3
Neoplasia ⁴	1	1	2
Fibrose Cística	1	1	2
Doença cardíaco-vascular ⁵	0	2	2
Síndrome de Down	1	0	1
Doença de Steven-Johnson	1	0	1
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ⁶	1	0	1
Neuropatia crônica ⁷	2	0	2

¹3 imediatos e 7 mediatos e tardios;

²1 na fase vesicular ativa (5° dia) e 2 na fase convalescença;

³Fase Tardia (após 4 semanas);

⁴1 rabdomiossarcoma e 1 hepatocarcinoma (ambos sob quimioterapia);

⁵1 Coarctação da aorta e 1 Coarctação da aorta com PCA;

⁶SIDA C11, Grupo III;

⁷Sequela de Anóxia Perinatal.

Tabela 5. Distribuição das indicações de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, dos pacientes admitidos com infecção estafilocócica invasiva durante o período de 1989 a 2009

Indicações de internação	No. de ocasiões
Insuficiência respiratória	70
Insuficiência cardíaco-vascular	59
Sofrimento cerebral difuso-Coma	3
Pós-operatório imediato	3
Sofrimento cerebral difuso-Estado de Mal Convulsivo	2

Tabela 6. Distribuição dos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia durante o período de 1989 a 2009, segundo as fontes de isolamento das amostras de *Staphylococcus aureus*

Fonte de isolamento	No. absoluto de ocasiões
Sangue	56
Líquido pleural	17
Secreção de ósteo-articular	14
Secreção de abscesso	7
Aspirado de cânula orotraqueal (pneumonia grave em criança com Fibrose Cística)	2
Liquor	2
Secreção pericárdica	1
Urina	1
Ponta de cateter venoso central	1
Líquido peritoneal	1
Secreção de ouvido médio (criança com SIDA)	1

Tabela 7. Distribuição dos resultados do antibiograma das amostras de *Staphylococcus aureus* obtidas de pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante o período de 1989 a 2009.

Antimicrobiano	Sensível (%)	Resistente (%)	Não testado
Oxacilina	68 (81,9)	15 (18,1)	0
Cefazolina	59 (71,1)	11 (13,2)	13 (15,7)
Ceftriaxona	20 (24,1)	7 (8,4)	56 (67,5)
Clindamicina	68 (81,9)	13 (15,7)	2 (2,4)
Ofloxacina	49 (59)	8 (9,6)	2 (2,4)
Vancomicina	68 (81,9)	0	15 (18,1)
Teicoplanina	18 (21,7)	0	65 (78,3)
Imipenem	18 (21,7)	4 (4,8)	61 (73,5)
Eritromicina	59(71,1)	22(26,5%)	2(2,4)

Tabela 8. Distribuição dos antimicrobianos empregados nos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante o período de 1989 a 2009

Antimicrobiano	No. absoluto de ocasiões
Oxacilina	63
Ceftriaxona	44
Vancomicina	39
Amicacina	27
Gentamicina	18
Penicilina	17
Clindamicina	7
Meropenem	6
Cefazolina	5
Cefepime	4
Teicoplanina	1
Linezolida	1
Carbenicilina	1

Tabela 9. Distribuição das associações de antimicrobianos mais comuns empregadas nos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante o período de 1989 a 2009.

Associação de antimicrobiano	No. absoluto de ocasiões
Oxacilina, ceftriaxona, vancomicina	9 (10,8)
Oxacilina, gentamicina	5 (6)
Oxacilina, gentamicina, ceftriaxona	5 (6)
Oxacilina, penicilina, amicacina	5 (6)
Oxacilina, ceftriaxona	4 (4,8)
Oxacilina	4 (4,8)
Oxacilina, amicacina	3 (3,6)
Ceftriaxona, vancomicina	3 (3,6)
Oxacilina, penicilina	2 (2,4)
Oxacilina, penicilina, ceftriaxona	2 (2,4)
Ceftriaxona	2 (2,4)
Oxacilina, penicilina, vancomicina	2 (2,4)
Oxacilina, penicilina, vancomicina, ceftriaxona	2 (2,4)
Oxacilina, vancomicina, ceftriaxona, gentamicina, meropenem	2 (2,4)
Vancomicina, amicacina	2 (2,4)
Vancomicina, amicacina, clindamicina, meropenem	2 (2,4)
Outras 13 associações	1 de cada (1,2 de cada=15,6)
Total	83 (100)

Tabela 10. Distribuição dos pacientes com infecção estafilocócica invasiva admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante o período de 1989 a 2009, segundo a discordância entre o antibiograma da amostra recuperada e a antibioticoterapia empregada

Evolução Discordância	Sobrevida	Óbito	Total
Sim	11	2	13
Não	49	21	70
Total	60	23	83

Teste exato de Fisher. $p=0,25$

5 DISCUSSÃO

O *S. aureus* é um agente bacteriano frequentemente isolado em infecções na infância e a evolução dos pacientes com doença estafilocócica invasiva depende, entre outros aspectos, da escolha adequada do tratamento antimicrobiano. O tratamento antimicrobiano adequado proporciona além da redução da morbi-mortalidade da doença, impacto no desenvolvimento de resistência da bactéria aos antimicrobianos (GUILARDE et al., 2006; ROJO et al., 2010). Daí a necessidade de conhecer os aspectos epidemiológicos, clínicos e microbiológicos para fundamentar a escolha do esquema terapêutico inicial (que, em geral, é empírico quanto à etiologia e sensibilidade *in vitro* às drogas) e as medidas de controle da doença.

Nesta série de casos de crianças internadas com doença estafilocócica invasiva em uma UTIP, durante um período ininterrupto de 20 anos, o percentual de internações por infecções estafilocócicas invasivas confirmadas por culturas no período estudado foi de 1,8% (de um total de 4597 internações na UTIP), valor próximo ao encontrado por outros autores (BARANWAL, SINGHI, JAYASHREE, 2007; GUTIERREZ et al., 2013; MILES et al., 2005).

Houve discreta predominância de gênero masculino neste estudo (56,6%), coincidindo com alguns relatos na literatura (BARANWAL; SINGHI; JAYASHREE, 2013; FOX, 1987; WASHBURN; MEDEARIS, 1965). De acordo com Fox (1987), o gênero masculino é mais susceptível às doenças infecciosas, mas interroga se esta diferença é inata ou relacionada aos hábitos e ocupações.

A média de idade coincidiu com a de outros estudos (BARANWAL; SINGHI; JAYASHREE, 2007; MILES et al., 2005), assim como o predomínio em crianças menores de cinco anos, com pico de ocorrência em menores de um ano (GUTIERREZ et al., 2013; RICHARDS et al., 1999;) e de dois anos (MILES et al., 2005). A maior ocorrência de infecções em neonatos e crianças menores está associada à imaturidade imunológica (CARNEIRO-SAMPAIO, 1981; MUSSI-PINHATA; NASCIMENTO, 2001).

A maioria das infecções neste estudo foi considerada de aquisição domiciliar, à semelhança dos casos descritos por outros autores (MILES et al., 2005; MONGKOLRATTANTHAI et al., 2009). Caracteristicamente, não apresentaram fatores de risco conhecidos e as infecções foram causadas por MSSA. Nas crianças menores de cinco anos de idade, predominou o diagnóstico de pneumonia e naquelas maiores, sepse por foco inicial ósteo-articular e de partes moles.

Os pacientes admitidos na UTI geralmente necessitam de frequente ou contínua intervenção para suporte respiratório com ou sem ventilação mecânica e monitorização da oxigenação, suporte para manutenção hemodinâmica com fluidos, drogas inotrópicas contínuas e monitorização da pressão arterial, monitorização eletrocardiográfica, correção de distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base e monitorização neurológica (BARANWAL; SINGHI; JAYASHREE, 2007).

Pacientes em UTIP são particularmente susceptíveis às infecções hospitalares, em decorrência da exposição a procedimentos invasivos, tanto terapêuticos quanto diagnósticos e de monitorização. Fatores de risco para aquisição de infecções hospitalares por MRSA incluem, entre outros, a internação prolongada, a concomitância de doenças crônicas debilitantes, imunodeficiências, a presença de dispositivos invasivos e a prolongada ou recorrente exposição a antibióticos (McGRATH; ASMAR, 2010; SATTLER; MASON; KAPLAN, 2002). Existe uma associação entre a etiologia por bactérias multirresistentes (por exemplo, MRSA) e o aumento da morbidade, da mortalidade e da duração e do custo da hospitalização (GUILARDE et al., 2006; ROJO et al., 2010). A antibioticoterapia inadequada ou de início tardio e a ocorrência de doença grave contribuem para o aumento da morbimortalidade da infecção e, indiretamente, para o acometimento por bactérias resistentes (entre elas o MRSA) por prolongar a internação. Daí a necessidade de estabelecer estratégias de prevenção de infecções hospitalares, em especial aquelas causadas por germes resistentes (COSGROVE, 2006).

Neste estudo, as infecções hospitalares causadas por *S. aureus* consistiram de bacteremia (em geral sepse) com ou sem endocardite e pneumonia. Todos os casos apresentaram fatores predisponentes, tais como pós-operatório imediato, quimioterapia anti-neoplásica, queimadura extensa e internação prolongada. Estes dados estão de acordo com a literatura, no que se refere à presença de fatores de risco e etiologia por germe multirresistente nas infecções hospitalares (BARANWAL; SINGHI; JAYASHEREE, 2007).

A taxa global de óbito neste estudo foi de 27,7%, maior nas crianças com infecção hospitalar (50%) em relação às de aquisição domiciliar (19,6%) e maior nas infecções por MRSA (66,6%) que pelo MSSA (19,1%). Esses valores estão entre os encontrados por Baranwal, Singhi e Jayashree (2007) e, Miles e outros (2005). Do total de óbitos, a maioria ocorreu em pacientes infectados por MRSA, em portadores de doenças de base e naqueles admitidos em estágio avançado da doença, coincidindo com relato de outros autores (COSGROVE et al., 2003; GUILARDE et al., 2006). O maior risco de óbito e a maior duração de internação já foram detectados em crianças internadas com infecção estafilocócica

invasiva em relação àquelas internadas sem a infecção estafilocócica (GUTIERREZ et al., 2013); adicionalmente, já foi, também demonstrada uma associação entre o desenvolvimento de resistência antimicrobiana do *S. aureus* e o aumento da mortalidade, morbidade, da duração e do custo da internação dos pacientes (COSGROVE, 2006).

Não existem evidências da maior virulência intrínseca do MRSA em relação ao MSSA; entretanto, vários fatores podem ser responsáveis pela pior resposta clínica das infecções causadas pelo MRSA: demora no início da terapia adequada (de acordo com antibiograma), necessidade do uso de doses elevadas de antimicrobianos o que acarreta maior toxicidade, necessidade de cirurgias ou outros procedimentos invasivos para diagnóstico e/ou tratamento das infecções causadas por MRSA (em especial aqueles produtores da toxina de Panton-Valentine) (NAIMI et al., 2003). Outros fatores relacionados ao aumento da mortalidade em crianças internadas com infecção estafilocócica invasiva já descritos são: pneumonia que necessita ventilação mecânica e que recebeu tratamento empírico inicial inadequado (COSGROVE, 2006); presença de necrose tecidual e rápido desenvolvimento de focos metastáticos, toxicidade sistêmica e ausência de tratamento antibiótico inicial adequado (BARANWAL; SINGHI; JAYASHREE, 2007). No estudo aqui apresentado não foi possível demonstrar o efeito do retardo do início do tratamento adequado na mortalidade dos pacientes ($p=0,25$).

Em resumo, a mortalidade da bacteremia por *S. aureus* é elevada, tendo sido da ordem de 80% no passado recente, reduzida para 27% com o advento de antibióticos eficazes nos anos 80 e para 3% a 6% com a detecção precoce de problemas críticos e seu pronto manejo (BARANWAL; SINGHI; JAYASHREE, 2007; MILES et al., 2005).

Dos 16 diferentes diagnósticos nosológicos reconhecidos nos 83 pacientes deste estudo, houve predomínio da pneumonia (41,6% dos casos), da sepse (28%) e da ósteo-artrite (14%) e do total, 69(83,1%) tiveram mais de um foco de infecção. Conseqüentemente, as fontes de isolamento mais frequentes foram o sangue (54%), o líquido pleural (16,5%), a secreção ósteo-articular e de abscessos (20%) e o liquor (2%), coincidindo com dados na literatura (BARANWAL; SINGHI; JAYASHREE, 2007; MILES et al., 2005).

O *S. aureus* é um dos agentes mais comuns das infecções de pele e tecido subcutâneo, infecções de sítio cirúrgico, pneumonias com infecção viral prévia, bacteremias associadas a dispositivos invasivos, infecções ósteo-articulares, meningites associadas a derivações ventriculoperitoneais, infecções associadas a traumas cranianos e cirurgias do sistema nervoso central e peritonites em pacientes em diálise peritoneal (BARANWAL; SINGHI; JAYASHREE, 2007; SANTOS et al., 2007). É importante a participação do *S.*

aureus nas duas formas mais comuns de infecção hospitalar em crianças: a infecção sanguínea relacionada a cateteres, que representa a infecção hospitalar mais comum em pacientes pediátricos e a pneumonia relacionada a ventilação mecânica (McGRATH, ASMAR, 2010). Em crianças maiores, com maior mobilidade física, há predisposição aos acidentes com lesão de estruturas musculoesqueléticas e de partes moles e evolução para necrose local, choque séptico e óbito (BARANWAL; SINGHI; JAYASHREE, 2007).

A presença de comorbidades foi detectada em 40% dos 83 casos da série aqui relatada e as mais comuns foram o pós-operatório (11,5%), a presença de cateter venoso central (6%), o politraumatismo (4,5%), a varicela (3,5%) e a grande queimadura (3,5%), inferindo duas condições predisponentes: ruptura de pele e subcutâneo e presença de corpo estranho invasivo. De fato, indivíduos de todas as idades, hígidos ou não, podem ser acometidos pelo *S. aureus*, mas com ênfase para os menores de cinco anos ou com determinados fatores predisponentes, tais como desnutrição, fibrose cística, imunodeficiências, diabetes mellitus, cirrose, cirurgias, transplantes, presença de dispositivos invasivos.

As principais causas de internação na UTIP foram falência respiratória (51%) e falência hemodinâmica (43%), à semelhança do relato de Miles e outros (2005): 4% das crianças internadas com infecção estafilocócica foram encaminhadas à UTI e as principais indicações foram falência respiratória (70%), choque séptico (48%) e falência renal (11%). A média da duração de internação na UTIP foi de 13,3 dias (variação de 1 a 119 dias) e 81% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica, com média de duração de 8,7 dias (intervalo de 1 a 119 dias); na série de Miles e outros (2005) a média de duração de internação na UTIP foi de 5,8 dias e a porcentagem dos casos submetidos à ventilação mecânica foi de 70%. Segundo estudo de Cosgrove (2006), os pacientes com bacteremia por MRSA apresentam média de internação maior em relação aos infectados por MSSA (09 vs. 07 dias). Segundo Baranwal, Shingi e Jayashree (2007), as principais indicações de UTI foram, choque séptico e falência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, com média de internação de 7,4 dias.

No estudo aqui relatado, a maioria dos pacientes apresentou infecção por MSSA (82%), à semelhança de Miles e outros (2005). O predomínio de MSSA foi ainda mais expressivo entre os casos considerados domiciliares (100%), diferentemente de HEROLD et al, 1998 que relatou um aumento progressivo de MRSA de origem domiciliar(CA-MRSA). Entre os pacientes com infecção hospitalar houve predomínio de MRSA (63%), coincidindo com o observado por outros autores (GUILARDE et al., 2006; MONGKOLRATTANOTHAI

et al., 2009;) e diferente do relatado por Herold e outros (1998) que não encontrou diferença entre o número de MSSA e MRSA (45,5% e 54,5%) nos casos hospitalares. Não evidenciados casos de infecção por MRSA domiciliares. Segundo Nascimento-Carvalho (2007) um estudo realizado na Santa Casa de São Paulo em 2002 evidenciou 5% de resistência à oxacilina isolados em pacientes pediátricos com infecção comunitária e 18,2% nos casos de infecção hospitalar, demonstrando MRSA emergente em infecções comunitárias.

Os antibióticos mais comumente utilizados foram oxacilina, ceftriaxona e vancomicina, em associação ou não com aminoglicosídeos, à semelhança dos relatos de Herigon e outros (2010) e, Wieland e outros (2012). Ao analisar o esquema antimicrobiano empregado nas primeiras 72 horas de admissão e o resultado do antibiograma, foram identificadas 13 ocasiões de discordância. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,25$), apesar da tendência de menor mortalidade (15,4% < 30%), diferentemente do encontrado por Guillard e outros (2006). Os betalactâmicos são a primeira escolha para tratamento das infecções por MSSA, associados aos aminoglicosídeos nas endocardites, e vancomicina para os casos de MRSA. A vancomicina apresenta menor efeito bactericida que a oxacilina em amostras de MSSA sendo seu uso justificado apenas em cepas MRSA (AAP, 2009; NASCIMENTO-CARVALHO, 2007). Observa-se neste estudo um uso exagerado de vancomicina, considerando a elevada taxa de sensibilidade à oxacilina (82%).

Neste estudo, não foi possível demonstrar uma menor taxa de letalidade nos pacientes com concordância entre o tratamento empírico inicial e o antibiograma, provavelmente pela restrita dimensão da amostra. O tratamento adequado proporciona além da redução da morbi-mortalidade da doença, um impacto no desenvolvimento de resistência da bactéria aos antimicrobianos (GUILLARDE et al., 2006; ROJO et al., 2010).

As conclusões deste estudo são limitadas pelo seu caráter retrospectivo e pela pequena dimensão da amostra; contudo, trata-se de uma série histórica de 20 anos em um serviço que ao longo dessas duas décadas manteve relativa homogeneidade no atendimento aos pacientes e no registro dos dados em prontuário.

Os benefícios deste estudo são comunitários e indiretos, pois propiciará o conhecimento do padrão de sensibilidade do patógeno aos antimicrobianos usuais e da apresentação clínica inicial e evolutiva das infecções estafilocócicas invasivas nas crianças. A perspectiva é de melhora no manuseio desses pacientes, por instituir um tratamento antimicrobiano empírico inicial adequado e reconhecer precocemente as formas mais graves da doença, intervindo eficazmente na evolução. Futuros estudos epidemiológicos e clínicos, e laboratoriais com caracterização molecular do agente são necessários.

6 CONCLUSÕES

- Infecção invasiva por *S. aureus* foi causa pouco frequente de internação em UTIP.
- Gênero masculino foi mais acometido.
- Idade mais jovem mais acometida.
- Infecção comunitária foi predominante, causada na maioria das ocasiões por MSSA.
- Pneumonia com empiema e sepse, em pacientes sem comorbidades, foram os quadros iniciais mais comuns.
- Insuficiência respiratória e hemodinâmica foram as principais indicações de internação na UTIP.
- As principais fontes de isolamento do agente foram o sangue, a secreção ósteo-articular e o líquido pleural.
- A taxa de morte global de 27,7% foi maior nas infecções hospitalares (45,5%) e entre as infecções por MRSA (66,6%).
- Oxacilina foi o antibiótico mais usado; o emprego da vancomicina (em 39%) pareceu exagerado quando confrontado com o antibiograma (80% das cepas foram sensíveis à oxacilina).
- As associações terapêuticas empíricas iniciais mais usadas foram a oxacilina + ceftriaxona (18 x) e a oxacilina + aminoglicosídeo (13 x).
- A discordância entre o tratamento antibiótico e o antibiograma não resultou em maior taxa de letalidade.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. *Staphylococcus* Infections. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red Book 2009**. Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, 2009. p. 601-615.

APPELBAUM, P. C. Microbiology of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Clinical Infectious Diseases**, Hershey, v. 45, suppl. 3, p. S165-170, 2007.

BARANWAL, A. K.; SINGHI, S. C.; JAYASHREE, M. PICU Experience of disseminated Staphylococcal Disease, Part 1: Clinical and Microbial Profile, Part 2: Management, Critical Care Needs and Outcome. **Journal of Tropical Pediatrics**, Chandigarh, v. 53, n. 4, p. 245-258, May 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n° 2.616, de 12 de maio de 1998**. Regulamenta as ações de controle de infecção hospitalar no país, em substituição a Portaria MS 930/92. Brasília, DF, 1998. Disponível em: <www.ccih.med.br/portaria2616.html>. Acesso em: 12 jan. 2013.

CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S. Desenvolvimento do Sistema Imunitário no ser Humano. **Pediatria**, São Paulo, v. 3, p. 197-207, 1981.

CARVALHO, K. S. **Ocorrência de SCCmec tipo IV de *Staphylococcus aureus* em infecções comunitárias e hospitalares em um hospital universitário de Minas Gerais**. 2011. 101 p. Tese (Doutorado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin-United States, **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, Atlanta, v. 51, n. 26, p. 565-567, July 2002.

CHAMBERS, H. F. The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus*? **Emerging Infectious Diseases**, San Francisco, v. 7, n. 2, p. 178-182, Mar./Apr. 2001.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty- Second Informational Supplement, Wayne, M100-S22, v. 32, n.3; Replaces M100-S21, v. 31, n. 1; Jan. 2012.

COSGROVE, S. E. The relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v. 42, suppl. 2, S82-89, 2006.

COSGROVE, S. E. et al. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin- Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, v. 36, n. 1, p. 53-59, Jan. 2003.

DERESINSKI, S. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: An Evolutionary , Epidemiologic, and Therapeutic Odyssey. **Clinical Infectious Diseases**, San Jose, v. 40, n. 4, p. 562-573, Jan. 2005.

EDGEWORTH, J. D. Has decolonization played a central role in the decline in UK methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission? A focus on evidence from intensive care. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 66, suppl 2, p. ii41-ii47, 2011.

FOX, J. P. Epidemiology of Infectious Diseases. In: FEIGN, R. D. **Textbook of Pediatric Infectious diseases**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1987. cap. 5, p. 79-105.

GUILLARDE, A. O. et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, risk factors and predictors for death in a Brazilian teaching hospital. **Journal of Hospital Infection**, Goiânia, v. 63, n. 3, p. 330-336, May 2006.

GUTIERREZ, K. et al. Staphylococcal Infections in Children, California, USA, 1985-2009. **Emerging Infectious Diseases**, Stanford, v. 19, n. 1, p. 10-20, Jan. 2013.

HERIGON, J. C. et al. Antibiotic Management of *Staphylococcus aureus* Infections in US Children's Hospitals, 1999-2008. **Pediatrics**, Illinois, v. 125, p. 1.294-1.300, Oct. 2010.

HEROLD, B. C et al. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Children With No Identified Predisposing Risk. **Journal of American Medical Association**, Chicago, v. 279, n. 8, p. 593-598, July 1998.

HIRAMATSU, K. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Tokyo, v. 40, n. 1, p. 135-136, 1997.

KUEHNERT, M. J. et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization in the United States, 2001-2002. **Journal of Infectious Diseases**, Atlanta, v. 193, n. 2, p. 172-179, Jan. 2006.

LOWY, F. D. Antimicrobial Resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. **The Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 111, n. 9, p. 1.265-1.273, May 2003.

McGRATH, E. J.; ASMAR, B. I. Nosocomial and Multidrug-Resistant Bacterial Organisms in the Pediatric Intensive Care Unit. **Indian Journal Pediatrics**, New Delhi, v. 78, n. 2, p. 176-184, Oct. 2010.

McNEIL, J. C. et al. *Staphylococcus aureus* Infections in HIV-positive Children and Adolescents. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Houston, v. 31, n. 3, p. 284-286, Mar. 2012.

MILES, F. et al. Review of *Staphylococcus aureus* infections requiring admission to a paediatric intensive care unit. **Archives of Disease in Childhood**, Auckland, v. 90, n. 12, p. 1.274-1.278, Aug. 2005.

MIMICA, M. J.; BEREZIN, E. N. *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina: um problema emergente. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, São Paulo, v. 51, n. 2, p. 52-56, July 2006.

MIMICA, M. J.; MENDES, C. M. F. Diagnóstico laboratorial da resistência à Oxacilina em *Staphylococcus aureus*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 399-406, dez. 2007.

MIMICA, M. J et al. SCCmec Type IV, PVL-Negative, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Cystic Fibrosis Patients from Brazil. **Current Microbiology**, São Paulo, v. 62, n. 2, p. 388-390, July 2011.

MONGKOLRATTANOTHAI, K. et al. Epidemiology of Community-onset *Staphylococcus aureus* infections in pediatric patients: an experience at Children's Hospital in central Illinois. **BMC Infectious Diseases**, Illinois, v. 9, n. 112, p. 1-7, July 2009.

MUSSI-PINHATA, M. M.; NASCIMENTO, S. D. Infecções neonatais hospitalares. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, n. 77, supl. 1, p. S81-S96, 2001.

NAIMI, T. S. et al. Comparison of Community- and Health Care- Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. **Journal of American Medical Association**, Minnesota, v. 290, n. 22, p. 2.976-2.984, Oct. 2003.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M. Estafilococcias. In: FARHAT, C. K. (Org.). **Infectologia pediátrica**. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 339-347.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M. et al. Resistance to Methicillin and other Antimicrobials Among Community-Acquired and Nosocomial *Staphylococcus aureus* Strains in a Pediatric Teaching Hospital in Salvador, Northeast Brazil. **Microbial Drug Resistance**, Salvador, v. 14, n. 2, p. 129-131, 2008.

OLIVEIRA, G. A. et al. Isolation in Brazil of Nosocomial *Staphylococcus aureus* With Reduced Susceptibility to Vancomycin. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, São Paulo, v. 22, n. 7, p. 443-448, July 2001.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-10**. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. Tradução centro colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. 10.ed. rev. São Paulo: Ed. USP, 2007.

RICHARDS, M. J. et al. Nosocomial Infections in Pediatric Care Units in the United States. **Pediatrics**, Atlanta, v. 103, n. 4, p. 1-7, Apr. 1999.

RODRIGUEZ-NORIEGA, E. et al. Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America. **International Journal of Infectious Diseases**, Guadalajara, v. 14, n. 7, p. e560-e566, Aug. 2009.

ROJO, P. et al. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. **Expert Review Anti-Infective Therapy**, Madrid, v. 8, n. 5, p. 541-554, 2010.

SADOYAMA, G.; DIOGO-FILHO, A.; GONTIJO-FILHO, P. P. Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by *Staphylococcus aureus*: Microbiology and Risk Factors. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 10, n. 2, p. 100-106, 2006.

SANTOS, A. L. et al. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 6, p. 413-423, dez. 2007.

SATTLER, C. A.; MASON, E. O.; KAPLAN, S. L. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children. **The Pediatric Infectious Diseases Journal**, Houston, v. 21, n. 10, p. 910-916, May 2002.

WIELAND, B. W. et al. A retrospective Comparison of Ceftriaxone Versus Oxacillin for Osteoarticular Infections due to Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. **Clinical Infectious Diseases**, St Louis, v. 54, n. 5, p. 585-590, Dec. 2012.

ANEXO A – Ficha individual

ANEXO I

pg.15

ESTUDO DE INFECCÃO POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS EM CRIANÇAS UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA – HOSPITAL DE CLÍNICAS					
Ficha N°:			Livro: Página:		
Nome:			Prontuário:		
Data nascimento: __/__/__	Idade:	Natural:	Procedente:		Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Procedência: Domicílio: Ambulatório: Outro hospital:		Internação (duração total): Data de internação na E: __/__/__ Data de internação na UTIP: __/__/__ Data de alta da E: __/__/__ Data de alta da UTIP: __/__/__ Duração de internação na E: Duração de internação na UTIP:			
História:		Exame físico (em repouso, à admissão): Estado geral: Peso: T.ax.(pico): FR (pico): FC (pico): PA: Nível consciência:			
Exames diagnósticos (data e resultado):					
Imagem:					
Rx:			US:		
TC:			RNM:		
Culturas iniciais:					
Sangue:					
Outros (especificar):					
Diagnóstico nosológico:					
Pneumonia:	Pneumonia + Derrame pleural:	Pneumonia + Empiema:	Sepse (especificar):		
Outros (especificar):					
Tratamento:					
Antimicrobianos (tipo, posologia e duração):			Outros (dreno torácico, cirurgia, retirada de dispositivo etc):		
1.			1.		
2.			2.		
3.			2.		
4.			4.		
5.			5.		
6.			6.		
7.			7.		
Evolução clínica:			Alta:		
Duração da febre (dias):			Sobrevida:		Morte:
Duração da VM (dias):			Destino:		
			Domicílio:		Outro hospital:

Culturas positivas para S.aureus:

Data: _____ Espécime: _____

	Oxa	Pen	Cef ₁	Erito	Clinda	Tetra	Oflo/ levo	Clor	SMX/ TMP	Vanco	Outro: especificar
S											
I											
R											

Data: _____ Espécime: _____

	Oxa	Pen	Cef ₁	Erito	Clinda	Tetra	Oflo/ levo	Clor	SMX/ TMP	Vanco	Outro: especificar
S											
I											
R											

Data: _____ Espécime: _____

	Oxa	Pen	Cef ₁	Erito	Clinda	Tetra	Oflo/ levo	Clor	SMX/ TMP	Vanco	Outro: especificar
S											
I											
R											

Indicação de internação:**Enfermaria:**

Estado infeccioso (aspecto tóxico):

Instabilidade hemodinâmica:

Dificuldade ou incapacidade de ingestão:

Falha terapêutica ambulatorial:

Acometimento Rx extenso ou bilateral:

Derrame pleural, pneumatocele, piopneumotórax:

IR importante ou progressiva:

Transtorno do sensorio:

Desidratação:

Imunodepressão (vide abaixo):

Progressão rápida ao Rx (< 48h):

Etiologia provável/certeza de Sa:

UTIP:

Falência respiratória instalada ou iminente (apnéia, respiração agônica):

Choque hemodinâmico (hipovolêmico ou séptico):

Convulsão/EMC:

Coma:

FMO: renal (uréia, creatinina, diurese < 0,5 mL/Kg/h), CIVD

Acometimento Rx extenso/progressivo:

PaO₂ < 50 mmHg (FiO₂ 40%), PaO₂/FiO₂ < 300:PaCO₂ > 50 mmHg agudamente:

Pos-operatorio:

Doença de base predisponente:

Asma:

Diabete mellitus:

Diálise (IR):

Doença cardíaco-vascular crônica:

Lúpus Eritematoso Sistêmico:

Anemia falciforme:

Asplenia/esplenectomia:

Leucose/Linfoma:

DPOC:

Síndrome nefrótica/nefritica:

Falência hepática/cirrose:

Fístula líquórica:

HIV/AIDS (CD4<200):

Qt/Rt, corticoide:

Dispositivo invasivo:

Cirurgia, trauma, fratura:

Profilaxia:

Antibioticoterapia profilática: (tipo, posologia, duração):

Imunoglobulina (IM, EV): (tipo, posologia, duração):