



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Victor Hugo Bota Rodrigues

**Infecções Primárias de Corrente Sanguínea em UTI
Neonatal: Análise de três anos.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Associada Maria Regina Bentlin

**Botucatu
2019**

Victor Hugo Bota Rodrigues

Infecções Primárias de Corrente Sanguínea em UTI
Neonatal: Análise de três anos.

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Medicina.

Orientadora: Profa. Associada Maria Regina Bentlin

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Rodrigues, Victor Hugo Bota.

Infecções de corrente sanguínea em UTI neonatal :
análise de três anos / Victor Hugo Bota Rodrigues. -
Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Maria Regina Bentlin
Capes: 40101088

1. Circulação sanguínea - Infecções. 2. Resistência
microbiana a medicamentos. 3. Septicemia. 4. Neonatologia.

Palavras-chave: Infecções de Corrente Sanguínea;
Resistência Antimicrobiana em Neonatologia; Sepsis em
Neonatologia; Sepsis tardia.

Agradecimentos

*À minha orientadora e mentora querida, Profa. Maria Regina Bentlin, pela acolhida,
disponibilidade e paciência.
Aos professores Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo e João Cesar Lyra pela contribuição
inestimável à minha formação e na elaboração deste trabalho.
A todos meus colegas, assistentes e residentes, pela compreensão e apoio.*

*“Digo: o real não está na saída e nem na chegada: ele se dispõe para a gente é no meio da
travessia”.*
João Guimarães Rosa

Sumário

RESUMO	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	9
Definições:	9
Classificação:	9
Custos:	10
Incidência:	10
Agentes:	12
Fatores de Risco:	13
Mortalidade:	13
Resistência Antimicrobiana:	14
Justificativa:	15
Pergunta e Hipótese:	15
OBJETIVOS	15
MÉTODO	16
RESULTADOS	18
DISCUSSÃO	28
*Incidência:	28
*Agentes:	28
*Desfechos: choque e óbito:	31
*Perfil de resistência antimicrobiana:	32
LIMITAÇÕES DO ESTUDO	35
CONCLUSÕES	36
CONSIDERAÇÕES FINAIS	36

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXO:	41

RESUMO

INTRODUÇÃO: As infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) são responsáveis por aumento da morbimortalidade em recém-nascidos. **OBJETIVOS:** Determinar a incidência e a mortalidade das IPCS com confirmação laboratorial, após 72 horas de vida, em função dos agentes etiológicos, avaliar a resistência antimicrobiana dos agentes mais frequentes e rever o esquema de terapia empírica da Unidade. **MÉTODOS:** Estudo de coorte, retrospectivo, realizado na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), entre 2014 - 2016, após aprovação do Comitê de Ética. Critérios de inclusão: recém-nascidos com IPCS e hemocultura positiva após 72 horas de vida. Não incluídos agentes contaminantes e o crescimento de estafilococos coagulase negativa (SCon) em apenas uma hemocultura. A amostra foi constituída por 71 recém-nascidos com 72 hemoculturas positivas. Foram estudadas variáveis maternas, gestacionais e do parto, procedimentos e resistência antimicrobiana. Desfechos: choque séptico e óbito. Os agentes foram comparados em grupos: Gram-positivos e Gram-negativos. Análise estatística: descritiva e comparação entre grupos com testes paramétricos e não paramétricos, com significância estatística de 5%. **RESULTADOS:** A incidência de IPCS foi de 10,2%, sendo 57% por Gram-positivos, 40% por Gram-negativos e 3% por fungos. A mortalidade foi de 21% e o óbito diretamente relacionado à IPCS ocorreu em 10% dos Gram-positivos e 14% dos Gram-negativos. Ventilação mecânica, uso de cateteres vasculares e nutrição parenteral foram utilizados com muita frequência nos recém-nascidos com IPCS. Os SCon foram os Gram-positivos mais encontrados, mas o *S. aureus* foi o que com mais frequência evoluiu para choque (53%). Dentre os Gram-negativos, 59% evoluíram para choque. Quanto a resistência antimicrobiana, 88% dos SCon foram resistentes à oxacilina, mas a maioria dos *S. aureus* foi sensível a ela. Dentre os Gram-negativos, o *Enterobacter cloacae* foi o mais frequente e 22% deles eram resistentes à aminoglicosídeos. Houve 3 casos de IPCS por Gram-negativo produtor de ESBL. A terapia empírica da UTI (oxacilina e aminoglicosídeo), foi iniciada em mais de 75% dos casos de IPCS. **CONCLUSÃO:** A incidência e mortalidade das IPCS foram altas. Gram-positivos foram os mais frequentes e a infecção fúngica foi baixa. Dentre os Gram-positivos, os SCon foram os mais encontrados e o *S. aureus*, o que mais evoluiu para o choque e óbito. Dentre os Gram-negativos mais da metade evoluiu para choque. A terapia empírica para IPCS da Unidade, deve ser mantida, uma vez que os agentes Gram-positivos de maior gravidade são sensíveis à oxacilina e a maioria dos Gram-negativos são sensíveis aos aminoglicosídeos.

Palavras chaves: Infecção, sepse, recém-nascido.

Abstract

INTRODUCTION: Primary bloodstream infections (PBI) are responsible for high morbidity and mortality in newborns. **OBJECTIVES:** To determine the incidence and mortality of PBI with laboratory confirmation, after 72 hours of life, as a function of the etiological agents, to evaluate the antimicrobial resistance of the most frequent agents and to review the unit's empirical therapy regimen. **METHODS:** A retrospective cohort study, performed at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) – Clinics Hospital - Botucatu Medical School (UNESP), between 2014 - 2016, after approval by the Ethics Committee. Inclusion criteria: newborns with PBI and positive blood culture after 72 hours of life. Criteria for non-inclusion: contaminants and growth of coagulase negative staphylococci (SCoN) in only one blood culture. The sample consisted of 71 newborns with 72 positive blood cultures. Maternal, gestational and labor variables, procedures and antimicrobial resistance were studied. Outcomes: septic shock and death. The agents were compared in groups: Gram-positive and Gram-negative. Statistical analysis: descriptive and comparison between groups with parametric and non-parametric tests, with statistical significance of 5%. **RESULTS:** The incidence of PBI was 10.2%, being 57% for Gram-positive, 40% for Gram-negative and 3% for fungi. Mortality was 21% and death directly related to the PBI occurred in 10% of Gram-positive and 14% of Gram-negative. Mechanical ventilation, use of vascular catheters, and parenteral nutrition were frequently used in newborns with PBI. SCoN were the most frequent Gram-positive, but *S. aureus* was the most frequently evolved to shock (53%). Among Gram-negative, 59% evolved to shock. Regarding antimicrobial resistance, 88% of SCoN were resistant to oxacillin, but most *S. aureus* were sensitive to it. Among Gram-negatives, *Enterobacter cloacae* was the most frequent and 22% of them were resistant to aminoglycosides. There were 3 cases of PBI per Gram-negative ESBL producer. NICU's empirical therapy (oxacillin and aminoglycoside) was started in more than 75% of cases of PBI. **CONCLUSION:** The incidence and mortality of PBI were high. Gram-positive were the most frequent and the fungal infection was low. Among Gram-positive, SCoN were the most found and *S. aureus* was the most to shock and death. Among Gram-negative more than half evolved to shock. NICU's empirical therapy should be maintained since the most severe Gram-positive agents are oxacillin-sensitive and most Gram-negative agents are sensitive to aminoglycosides. Investment in good clinical practices and continuing education are key to reducing the incidence and mortality of PBI.

Key words: Infection, sepsis, newborn.

INTRODUÇÃO

As infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) são responsáveis por aumento considerável da morbimortalidade de pacientes internados, especialmente os criticamente enfermos ou mais vulneráveis como recém-nascidos. Por isso, são consideradas como importante problema de saúde pública, aumentando o tempo de internação e os gastos inerentes aos cuidados hospitalares de alta complexidade.¹ As repercussões desses agravos são, portanto, mais graves em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, já que apresentam menos recursos disponíveis, tanto do ponto de vista material como de recursos humanos.

Definições:

A Infecção Primária de Corrente Sanguínea (IPCS) pode ser classificada em:¹

- Laboratorialmente confirmada: hemocultura positiva com germe que não seja contaminante de pele, associada a alterações sistêmicas que não possam ser explicadas por outro motivo que não a infecção, como instabilidade térmica, bradicardia, desconforto respiratório ou apneia e distúrbios da glicose;
- Sem confirmação laboratorial, também chamada de “sepsis clínica”: a despeito das alterações clínicas e laboratoriais inespecíficas sugestivas de quadro infeccioso, as hemoculturas coletadas não demonstram crescimento de nenhum agente específico.

De acordo com o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) a IPCS deve ser considerada associada a cateter, se o cateter venoso central (CVC) estiver presente no momento do diagnóstico ou se a infecção ocorrer até 48h após a retirada do cateter.¹

O termo “infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter” não é unânime e não consta oficialmente no documento do CDC, no entanto, é utilizado por alguns autores como critério marcador da qualidade da assistência. Considera-se a IPCS relacionada a cateter se houver crescimento do mesmo agente, com mesmo antibiograma, simultaneamente na hemocultura e na cultura da ponta do cateter.¹

Classificação:

Quanto ao tempo de ocorrência, a infecção pode ser considerada precoce ou tardia. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define infecção precoce como aquela que ocorre em até 48 horas de vida, tendo provável origem materna. Já a tardia é aquela que ocorre após as primeiras 48 horas, de origem ambiental, especialmente relacionada aos cuidados hospitalares.¹ No entanto, redes de vigilância como o National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (NICHD)², Rede Vermont³ e a Rede Brasileira

de Pesquisas Neonatais (RBPN)⁴ consideram como infecção de origem ambiental ou tardia aquela que ocorre após 72 horas de vida.

Custos:

Na Europa, as IPCS também são uma preocupação para os governos e grupos de pesquisa. Na Grécia, entre 2012 e 2015, verificou-se que as infecções de corrente sanguínea associadas à cateter em pacientes pediátricos também prolongam significativamente o tempo de internação e, consequentemente, os gastos. Um paciente pediátrico com IPCS relacionada à cateter permanece, em média, 21 dias a mais no hospital e custa quase 17 mil euros a mais do que os pacientes não infectados. Essa diferença é ainda maior quando se considera especificamente as unidades neonatais, onde esse tipo de infecção chega a atrasar a alta em até 60 dias.⁵

Estudo realizado na UTI geral de um hospital privado brasileiro em 2012 mostrou a importância da prevenção de infecções de corrente sanguínea e a economia que essa ação pode trazer. Comprovou-se que uma internação complicada com infecção de corrente sanguínea relacionada à cateter custou quase noventa mil dólares a mais, considerando-se o momento da internação em unidade de terapia intensiva até a alta hospitalar.⁶ Tais valores extrapolados para a realidade da saúde pública brasileira e do Sistema Único de Saúde se tornam ainda mais significativos.

Incidência:

A incidência de IPCS varia de acordo com o perfil da população estudada, observando-se diferenças entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. A taxa de infecções hospitalares nos EUA varia de 1 a 15%, sendo a IPCS a mais frequente, responsável por mais de 50% dos casos. Mais especificamente nas UTIs neonatais americanas, no início dos anos 2000, a taxa de infecção hospitalar foi de 11% e considerando apenas prematuros de muito baixo peso (<1500g), chegou a 16%.² Dados mais recentes mostram que 43% dos pacientes pediátricos com hemoculturas positivas nos Estados Unidos são recém-nascidos, havendo grande variação de incidência e dos agentes de acordo com a região considerada.⁷ Estudo multicêntrico, de 10 anos (2000-2005 e 2006-2011) do NICHD Neonatal Research Network com 10.131 prematuros extremos, entre 400-1000g e 22-28sem de idade gestacional, que sobreviveram por mais de 72 horas, mostrou incidência de sepse tardia confirmada de 41% no primeiro período e de 34% no segundo ($p<0,01$). Os patógenos Gram-positivos (78 vs 79%) e Gram-negativos (19 vs 19%) não diferiram entre os períodos, mas houve redução dos fungos (10 vs 6%, $p<0,01$). Há que se considerar a alta incidência de Gram-positivos, mas nesse estudo foram incluídos agentes contaminantes isolados em uma hemocultura, desde que os prematuros tivessem sinais clínicos e laboratoriais de infecção e tratamento por ao menos 5 dias.⁸

Na Europa, segundo dados da rede de vigilância de doenças infecciosas, em 2011-12, entre 17.273 pacientes pediátricos de 29 países, a prevalência de infecção foi de 4,2%. A infecção de corrente sanguínea foi a mais frequente, especialmente nas UTIs pediátricas e neonatais, atingindo quase 45% do total de infecções, sendo que os pacientes no período neonatal foram os mais vulneráveis. Os principais agentes responsáveis pelas infecções foram os Gram-positivos, sendo os estafilococos coagulase negativa (SCoN) os mais prevalentes, seguidos do *Staphylococcus aureus*, com 31 e 14% de incidência, respectivamente.⁹

Na Coreia do Sul, um estudo que incluiu 55 UTIs neonatais, mostrou incidência de 19% de sepse tardia com hemocultura positiva em recém-nascidos de muito baixo peso, sendo a taxa de mortalidade em torno de 16%.¹⁰ Já no Japão, o índice de sepse tardia confirmada é de 0,6% e predominantemente nos recém-nascidos de extremo baixo peso. No entanto o agente mais comum é *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, diferindo do padrão de outros países desenvolvidos.¹¹

Em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, os dados são menos precisos e considerados subestimados devido à subnotificação. Mesmo comparando-se especificamente alguns países da América Latina, há diferenças importantes na incidência e nos principais agentes das IPCS.

Em Guadalajara, no México, estudo realizado entre os anos de 2013 e 2014 na maior UTI neonatal da cidade, demonstrou uma incidência de IPCS tardia confirmada laboratorialmente em torno de 10%. Apesar desse número poder ser comparado à situação de países desenvolvidos, quando se analisaram os agentes mais comuns, observou-se que a *Klebsiella pneumoniae*, uma enterobactéria Gram-negativa, foi a principal causadora de infecção de corrente sanguínea. A predominância desse tipo de agente ocorre majoritariamente em países pobres ou em desenvolvimento.¹²

A infecção primária de corrente sanguínea associada à cateter venoso central, de maneira geral, é a principal infecção em UTI neonatal no Brasil. A incidência varia de 17 IPCS/1000 CVC-dia até 34 IPCS/1000 CVC-dia, de acordo com a faixa de peso considerada, sendo inversamente proporcional ao peso de nascimento.¹ No Brasil estudo de coorte multicêntrico da Rede Brasileira de Pesquisa Neonatais, entre os anos de 2006-2008, incluindo 1507 recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ao nascer, com idade gestacional entre 23-33 semanas que sobreviveram por mais de três dias em 8 UTI Neonatais de hospitais públicos universitários, mostrou incidência de sepse tardia confirmada de 24%, variando de 15 a 39% entre os centros.⁴

Na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC FMB) - UNESP, entre os anos de 1999 a 2003, a incidência de sepse tardia com hemocultura

positiva foi de 9,5% entre todos os recém-nascidos internados.¹³ Entre os anos de 2008 a 2012 e 2013 a 2017 a incidência de sepse tardia confirmada foi de 36% e 21%, respectivamente, entre os recém-nascidos de muito baixo peso (<1500g) admitidos na Unidade, sendo os estafilococos coagulase negativa os agentes mais frequentes.¹⁴

Agentes:

Em relação aos agentes causadores das IPCS, a coloração de Gram é a mais utilizada para classificação dos agentes bacterianos e consiste, na capacidade ou não que a bactéria possui de reter determinados corantes em sua membrana ou parede celular.¹⁵ Os agentes Gram-positivos possuem uma espessa camada de peptidoglicanos, adquirindo a cor púrpura quando submetidos ao procedimento de coloração de Gram. Já os Gram-negativos apresentam uma estrutura celular mais complexa tanto biológica quanto quimicamente, como por exemplo, parede celular com dupla membrana e a presença de lipopolissacarídeo (LPS), considerada uma endotoxina e potente ativadora de respostas imunológicas inatas, estando, portanto, diretamente relacionada à patogenicidade, virulência e agressividade das infecções causadas por esses agentes; quando submetidos à coloração de Gram, adquirem aspecto avermelhado.¹⁵

Os principais agentes responsáveis pelas IPCS em países desenvolvidos são as bactérias Gram-positivas, representando mais de 60% de todas as hemoculturas positivas. Em seguida os Gram-negativos com 26% e por último os fungos em pouco mais de 10% dos casos.¹⁶ No caso de países pobres ou em desenvolvimento há, em alguns casos, uma inversão desse padrão, com predominância dos Gram-negativos, especialmente as enterobactérias.¹⁶ Dentre os Gram-positivos, destaca-se o *Staphylococcus epidermidis*, que é o principal responsável por IPCS em unidades neonatais.¹⁷ Este microrganismo coloniza naturalmente pele e mucosas, podendo translocar-se para a corrente sanguínea. Por esse motivo, torna-se difícil a interpretação das hemoculturas em que crescem esse tipo de patógeno, pois ele pode ser considerado contaminante da amostra no momento da coleta. Dessa forma, há recomendações específicas para interpretação dessas hemoculturas para que se diferencie contaminação e infecção de corrente sanguínea. Deve-se levar em conta o número de hemoculturas positivas (duas amostras, colhidas de sítios diferentes, com no máximo 24 horas de intervalo), o tempo que o crescimento bacteriano levou para ocorrer (menos de 48 horas), a evolução clínica e laboratorial, a presença de cateter venoso central e a realização ou não de tratamento antimicrobiano.¹

Os SCoN são assim classificados por não produzirem a enzima coagulase que tem a propriedade de converter o fibrinogênio em fibrina, formando, portanto, um coágulo.¹⁵ Apesar de não apresentar mecanismos de virulência tão desenvolvidos e potentes como o *Staphylococcus aureus* e ser um comensal que coloniza a pele e mucosas, pode causar infecção

e aumentar consideravelmente a morbimortalidade de recém-nascidos internados em UTIs neonatais.¹⁸

O principal complicador na infecção por SCoN, tornando-se seu principal mecanismo de virulência, é a capacidade de formar biofilme que é, por definição, um aglomerado de bactérias aderidas à superfície de dispositivos invasivos com produção de substâncias poliméricas que alteram o metabolismo das colônias, facilitam sua reprodução, perpetuação e dificultam a penetração e ação dos antibióticos.¹⁸

É importante destacar os fungos como causadores de IPCS devido à gravidade do quadro, com até 50% de mortalidade, especialmente nos recém-nascidos menores de 1000g.¹⁹ A estrutura celular dos fungos é mais complexa do que a das bactérias, possuindo núcleo e organelas bem definidas com mecanismos patogênicos agressivos e resposta lenta à terapia antifúngica.¹⁵ Outro aspecto importante dos fungos como agente de IPCS é o seu caráter oportunista, estando mais relacionado aos pacientes de extremo baixo peso, com internação prolongada, dispositivos invasivos e uso prévio de antibióticos de amplo espectro.¹⁹

Fatores de Risco:

Em relação aos fatores de risco para sepse tardia, mais especificamente para IPCS, sabe-se que os principais estão relacionados às práticas comuns em unidades de terapia intensiva, como cateteres vasculares, ventilação mecânica e nutrição parenteral. O acesso venoso central por cateterização umbilical, flebotomia ou percutâneo (PICC) aumenta consideravelmente o risco de infecções e sepse tardia. Sabe-se que um acesso venoso central que permanece por mais de 35 dias aumenta a chance de infecção de corrente sanguínea em 33% por dia de permanência.²⁰ Segundo estudo da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, o uso de antibióticos nas primeiras 72 horas de vida aumenta a chance de que o recém-nascido tenha um quadro de sepse tardia, assim como o uso de cateteres vasculares e de nutrição parenteral, com risco aumentando com proporcionalidade direta em relação ao tempo de uso.⁴

Além disso, características intrínsecas aos recém-nascidos também fazem parte dos fatores de risco, como idade gestacional e peso ao nascer, sendo inversamente proporcionais ao risco de desenvolvimento de IPCS.²¹

Mortalidade:

A mortalidade das IPCS apresenta nítida diferença entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento, principalmente porque está relacionada com diagnóstico precoce e qualidade da assistência prestada aos recém-nascidos infectados incluindo infraestrutura da unidade de internação. Nos países desenvolvidos, a mortalidade das IPCS varia entre 10 e 30%, podendo chegar até a 69% em países em desenvolvimento.^{2,16}

Um levantamento recente feito na Austrália, com dados dos últimos dez anos, mostrou mortalidade de 6% entre os recém-nascidos com IPCS confirmada laboratorialmente.²² Nos Estados Unidos, a mortalidade por IPCS em prematuros extremos entre 2000-2005 e 2006-2011 foi de 21 e 20%, respectivamente.⁸ No Japão, a mortalidade por sepse tardia confirmada em recém-nascidos, entre 2006 e 2008, foi de 19%, sendo a maioria em pacientes de extremo baixo peso.¹¹ Em um estudo mexicano de 2012, a mortalidade por sepse neonatal tardia foi de quase 22%.²³ A grande variabilidade dos números em relação à mortalidade ilustra o cenário heterogêneo das IPCS.

Outro aspecto a ser considerado é a mortalidade em função do agente etiológico. A mortalidade por Gram-positivos varia de 7 a 11%, por Gram-negativos de 20 a 74% e por fungos de 32 a 50%.²⁴ No estudo de Greenberg et al (2017) com prematuros extremos e de extremo baixo peso ao nascer, a mortalidade entre Gram-positivos diminuiu entre os períodos de 2000-2005 e 2006-2011 (17 vs 22%; $p<0,01$), mas permaneceu a mesma entre Gram-negativos (38 vs 39%) e fungos (41 vs 39%).⁸ Na UTI neonatal do HC FMB-UNESP, nos anos de 2008-2012 e 2013-2017 a mortalidade por sepse confirmada em recém-nascidos de muito baixo peso foi de 26% e 16% respectivamente, superior a mortalidade dos prematuros sem sepse tardia que foi de 8% e 10%.¹⁴

Resistência Antimicrobiana:

A emergência de agentes multirresistentes é uma preocupação mundial. O Center for Disease Control e o European Center for Diseases Prevention and Control (ECDC) definem um microrganismo como multirresistente (MDRO) quando ele apresenta resistência a pelo menos um tipo de droga em três ou mais grupos de antimicrobianos, incluindo os carbapenêmicos. Os principais exemplos são o *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), os Enterococos resistentes à Vancomicina (VRE) e os Gram-negativos resistentes à carbapenêmicos.²⁵

Esses agentes apresentam grande impacto nas unidades de terapia intensiva neonatais devido a maior suscetibilidade dos pacientes e a exposição a fatores de risco, como cateteres vasculares, nutrição parenteral prolongada e uso prévio de antibióticos de amplo espectro.²⁶

Os MDRO são uma grande preocupação tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. No Japão, o principal agente causador de sepse tardia confirmada em recém-nascidos é o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).¹¹ Na Itália, um estudo que acompanhou a taxa de pacientes colonizados por MDRO em unidades neonatais por cinco anos mostrou uma taxa de colonização de 28%, sendo os agentes produtores de ESBL os principais, representando 11% dos casos.²⁷

Na Argentina, em levantamento realizado entre os anos de 2013 e 2015, verificou-se que os MDRO também atingem os recém-nascidos de maior peso de nascimento e idade

gestacional: a média de peso dos recém-nascidos com IPCS confirmada laboratorialmente por MDRO foi de 2070g e a média da idade gestacional foi de 35 semanas.²⁵

Justificativa:

Diante de todos esses dados, fica clara a importância das Infecções Primárias de Corrente Sanguínea na assistência hospitalar neonatal, já que influenciam diretamente na morbimortalidade e, conseqüentemente, na qualidade de vida futura dessas crianças. Nos últimos anos, a literatura alerta para o aumento das infecções por Gram-negativos e para o surgimento de bactérias multirresistentes, especialmente em países em desenvolvimento. Assim, o conhecimento do perfil epidemiológico das infecções é importante para que medidas sejam tomadas a fim de melhorar a qualidade da assistência, reduzir a infecção e conseqüentemente melhorar a sobrevida desses pacientes.

Pergunta e Hipótese:

Dessa forma, o estudo foi proposto para responder as seguintes perguntas:

“Qual a incidência e a mortalidade das infecções primárias de corrente sanguínea de origem ambiental nos recém-nascidos internados na UTI neonatal do HC FMB-UNESP, em função dos agentes etiológicos?”

“O esquema antimicrobiano para terapia empírica de IPCS de origem ambiental proposto na Unidade está adequado?”

A hipótese do estudo é de que houve um aumento das IPCS com alteração do perfil de resistência antimicrobiana, sendo necessária a mudança do esquema de tratamento empírico.

OBJETIVOS

*Geral

Determinar a incidência e a mortalidade das Infecções Primárias de Corrente Sanguínea, com confirmação laboratorial, após 72 horas de vida, na UTI neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2014 a 2016, em função dos agentes etiológicos.

*Específicos:

- Caracterizar os recém-nascidos com IPCS;
- Identificar os principais agentes etiológicos;
- Comparar a evolução do quadro para choque e óbito diretamente relacionado à infecção em função do agente etiológico;
- Avaliar o perfil de resistência dos principais agentes etiológicos das IPCS;

- Rever o esquema de terapia empírica para IPCS de origem ambiental na Unidade.

MÉTODO

***Tipo de estudo, local e período:**

Foi realizado estudo de coorte retrospectivo, unicêntrico, na UTI neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, no período de 2014 a 2016.

A UTI neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu é credenciada como UTI de nível III, com 17 leitos. A taxa de ocupação é próxima a 100%. Atende aos municípios do Departamento Regional de Saúde (DRS) VI do Estado de São Paulo, especialmente da região do Polo Cuesta e Vale do Jurumirim. É cenário de ensino para alunos de graduação dos cursos de Medicina e Enfermagem, de residência médica em pediatria, neonatologia e residência multiprofissional. Como centro formador, segue diretrizes e protocolos assistenciais das condições mais prevalentes no período neonatal. O protocolo de infecção tardia (que ocorre após 72 horas de vida) preconiza a mais de uma década, o uso de oxacilina e amicacina como terapia empírica inicial.

***Comitê de Ética em Pesquisa:**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição, sob número 71278717.2.0000.5411 (em anexo).

***Critérios de Seleção:**

Foram selecionados todos os recém-nascidos internados na UTI Neonatal que sobreviveram por mais de 72 horas de vida.

***Critérios de Inclusão:**

Foram incluídos os recém-nascidos que apresentaram infecção primária de corrente sanguínea com isolamento de agente em hemocultura no serviço, após 72 horas de vida.

***Critérios de Não Inclusão:**

Não foram incluídos aqueles com malformações congênitas graves ou síndromes genéticas, infecções congênitas sintomáticas, aqueles com hemocultura positiva para agentes contaminantes de pele e aqueles com apenas uma hemocultura positiva para estafilococos coagulase negativa.

***Amostra:**

A amostra foi constituída por todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão no período, totalizando 71 recém-nascidos com 72 hemoculturas positivas após 72 horas de vida.

***Definições:**

- Infecção primária de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada: uma ou mais hemoculturas positivas por microrganismos não contaminantes da pele, em que o microrganismo não esteja relacionado à infecção em outro sítio. ¹

- Micro-organismos considerados contaminantes: difteróides, *Propionebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, ou *Micrococcos*. ¹

- Infecção primária de corrente sanguínea por estafilococos coagulase negativa: presença do agente isolado em pelo menos duas hemoculturas, coletadas em período máximo de 24 horas entre elas, acompanhada de sinais clínicos e laboratoriais de infecção. ¹

- Choque séptico: sinais de má perfusão tecidual na vigência de infecção (tempo de enchimento capilar >2 segundos, oligúria < 1 ml/Kg/hora, alteração do estado de consciência, acidose metabólica) com necessidade de administração de fluídos endovenosos; OU Hipotensão arterial, definida como pressão arterial (PA) sistólica e /ou diastólica < percentil 3 para idade ou < 2 desvios padrão abaixo do normal para a idade; OU Necessidade de droga vasoativa para manter a PA dentro dos valores normais (dopamina > 5µg/Kg/min, ou dobutamina ou adrenalina em qualquer dose).²⁸⁻²⁹

***Variáveis estudadas:**

- Maternas e gestacionais: idade, realização de pré-natal, comorbidades (hipertensão arterial, diabetes), trabalho de parto prematuro, rotura prematura de membranas ≥ 18 horas, uso de drogas lícitas ou ilícitas e uso de corticoide antenatal.

- Dados do parto: tipo de parto, sexo, peso ao nascer em gramas, idade gestacional em semanas (melhor estimativa obstétrica ou New Ballard),³⁰ adequação do peso para idade gestacional pelas curvas de Fenton, ³¹ sendo considerados adequados para idade gestacional (AIG) aqueles entre os percentis 10 e 90; pequenos para idade gestacional (PIG) quando abaixo do percentil 10 e grandes para idade gestacional (GIG) se acima do percentil 90, Apgar de 1º minuto ≤ 3 e de 5º minuto < 7, e necessidade de reanimação ao nascimento quando houve ao menos a indicação de ventilação com pressão positiva com máscara.

- Neonatais: escore de gravidade SNAPPE II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II)³² calculado nas primeiras 24 horas de internação, sendo considerado alto se ≥ 40, presença de morbidades como sepse precoce (alterações clínicas e laboratoriais na vigência de fatores de risco, com ou sem hemocultura positiva, nas primeiras 72 horas de vida) e enterocolite confirmada (de acordo com os critérios de Walsh & Kliegmann, 1986)³³, tempo de internação em UTI.

- Procedimentos: uso de ventilação mecânica, de cateteres vasculares, de nutrição parenteral, de antibióticos nos primeiros 3 dias de vida e de oxacilina e amicacina na terapia empírica da IPCS.

- Agentes etiológicos: Gram-positivos (*S. aureus* e estafilococos coagulase negativa), Gram-negativos e fungos.

- Resistência bacteriana: resistência à oxacilina nos agentes Gram-positivos e à aminoglicosídeos, cefalosporinas de quarta geração ou carbapenêmicos nos agentes Gram-negativos.

- Desfecho: choque séptico, óbito relacionado à IPCS (ocorrência até 3 dias após o seu diagnóstico) e óbito durante a internação.

***Formação de grupos:**

Os recém-nascidos foram comparados entre si quanto à infecção primária de corrente sanguínea por: Gram-positivos vs. Gram-negativos.

***Coleta e tabulação de dados:**

Os recém-nascidos que permaneceram por mais de 72 horas de vida na UTI neonatal foram selecionados no livro de registros da Unidade. Após essa seleção, os que apresentaram os critérios de infecção primária de corrente sanguínea confirmada por hemocultura foram incluídos no estudo. Os dados foram obtidos pelo prontuário eletrônico e tabulados em planilha Excel para posterior análise.

As variáveis maternas, gestacionais, dados do parto e morbidades foram consideradas no primeiro episódio de IPCS. Os dados foram coletados até o momento do óbito ou da alta hospitalar.

***Análise estatística:**

Após tabulação, os dados foram analisados por estatística descritiva. A associação entre grupos foi realizada por testes paramétricos e não paramétricos (Teste de Mann Whitney, Teste do χ^2 , Teste Exato de Fisher) com significância estatística se $p < 0,05$.

RESULTADOS

Utilizando-se o livro de registros de internação da UTI neonatal do HC FMB, 908 pacientes foram admitidos entre os anos de 2014 e 2016. Após aplicação dos critérios de seleção, houve 698 pacientes que permaneceram internados por mais de 72 horas na UTI. Dentre estes, 118 apresentaram hemoculturas positivas e 47 preencheram os critérios de não

inclusão, sendo a maioria deles por contaminação. No total, 71 pacientes com 72 hemoculturas positivas participaram deste estudo (Figura 1).

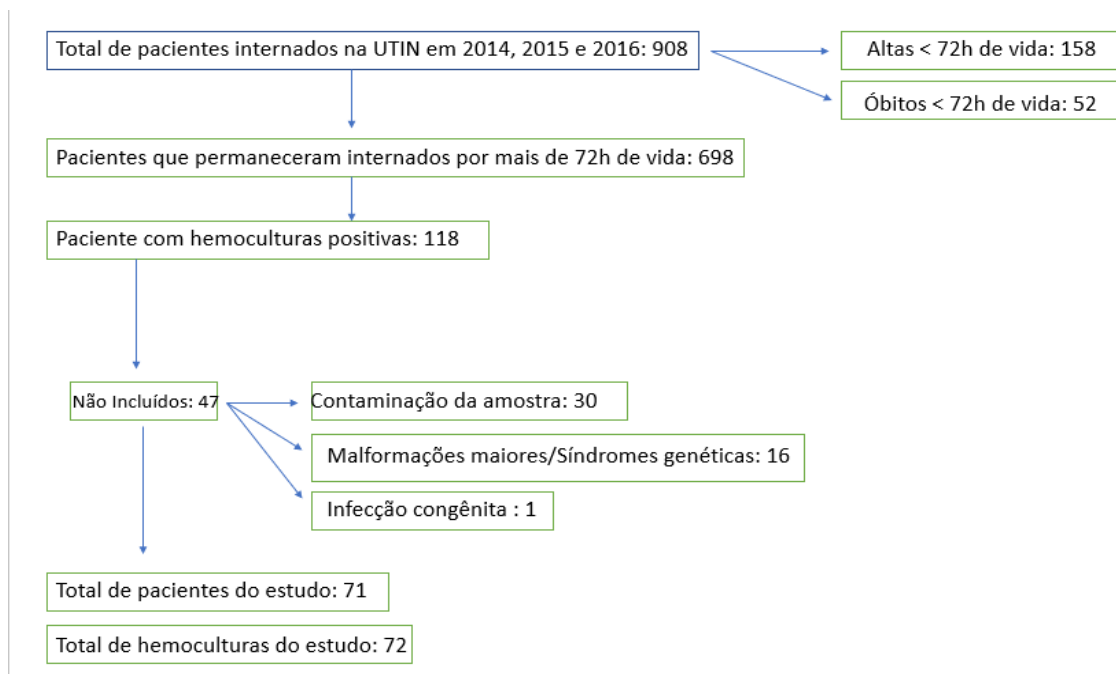


Figura 1. Diagrama dos pacientes selecionados e incluídos no estudo.

No período estudado, a incidência de IPCS entre os 698 recém-nascidos que permaneceram internados por mais de 72 horas de vida foi de 10,2% (72 hemoculturas positivas em 71 pacientes). Gram-positivos acometeram 41 RN (57%), Gram-negativos 28 RN (40%) e fungos 2 RN (3%). Um recém-nascido apresentou 2 episódios de IPCS, uma por Gram-negativo e outra por fungo. Dentre os 71 recém-nascidos com IPCS, 15 (21%) evoluíram para o óbito.

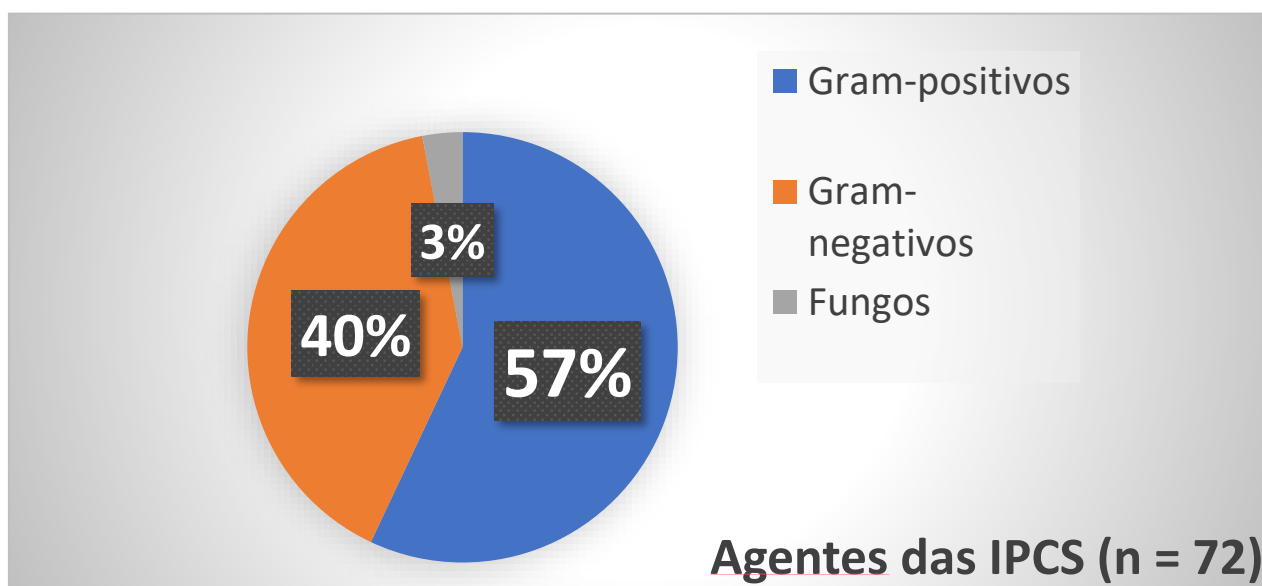


Figura 2. Gráfico da distribuição dos agentes causadores de IPCS.

Como apenas 2 recém-nascidos apresentaram infecção fúngica, a comparação entre grupos foi realizada entre Gram-positivos e Gram-negativos.

A comparação entre os dados maternos e pré-natais em função dos grupos mais frequentes de agentes etiológicos das IPCS, encontra-se na tabela 1. Não foram encontradas diferenças entre os grupos nas variáveis estudadas.

Tabela 1. Variáveis maternas dos recém-nascidos com IPCS em função dos grupos de agentes etiológicos.

VARIÁVEIS MATERNAS	GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS	p
	n= 41RN	n= 28 RN	
Idade em anos (p25-p75)	29 (24-31)	26,5 (18,5-34)	0,629 #
Realização de pré-natal (%)	32 (78)	24 (86)	0,627 *
Hipertensão arterial (%)	17 (41)	6 (21)	0,141 *
Trabalho de parto prematuro (%)	14 (34)	12 (43)	0,631 *
RPM > 18h (%)	6 (15)	7 (25)	0,443 *
Tabagismo (%)	6 (15)	2 (7)	0,458 &
Drogas ilícitas (%)	1 (2)	2 (7)	0,562 &
CEAN (< 34 sem) (%)	24/38 (63)	15/20 (75)	0,536 *

RPM: rotura prematura de membranas; CEAN: corticoesteróide antenatal.

Teste de Mann Whitney; * Teste do χ^2 ; & Teste Exato de Fisher.

Os dados relacionados ao parto e às características intrínsecas aos recém-nascidos encontram-se na tabela 2. A mediana do peso de nascimento foi abaixo de 1000g nas infecções por Gram-positivos e em torno de 1110g nos Gram-negativos ($p=0,058$), enquanto a idade gestacional foi de 28 semanas em ambos os grupos. Prematuros tardios apresentaram infecções por Gram-negativos, sem diferenças.

Tabela 2. Variáveis do parto e dos recém-nascidos com IPCS em função dos grupos de agentes etiológicos.

VARIÁVEIS	GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS	p
	n= 41RN	n= 28 RN	
Parto vaginal (%)	9 (22)	8 (29)	0,732 *
Sexo masculino (%)	23 (56)	19 (68)	0,464 *
Peso em gramas (p25-p75)	950 (775 – 1162)	1112 (885 – 1837)	0,058 #
Peso: > 1500g (%)	5 (12)	9 (32)	0,086 *
1000-1500g (%)	12 (29)	8 (29)	0,836 *
<1000g (%)	24 (59)	11 (39)	0,185 *
IG em sem (p25-p75)	28 (27 – 30)	28,5 (26 -35)	0,690 #
IG: ≥37 sem (%)	3 (7)	5 (18)	0,255 &
34-36 sem (%)	0	3 (11)	0,063 &
29-33 sem (%)	16 (39)	6(21)	0,202 *
≤ 28 sem (%)	22 (54)	14 (50)	0,957 *
PIG (%)	10 (24)	8 (39)	0,913 *
Apgar 1ªmin ≤ 3 (%)	9 (22)	7 (25)	0,997 *
Apgar 5ªmin < 7 (%)	5 (12)	4 (14)	1,000 &
Reanimação ao nascer (%)	27 (66)	13 (46)	0,175 *

IG: idade gestacional; sem: semanas; PIG: pequeno para idade gestacional.

Teste de Mann Whitney; * Teste do χ^2 ; &Teste Exato de Fisher.

O escore de risco à internação, tempo de internação e algumas morbidades dos recém-nascidos com IPCS são mostrados na tabela 3.

Tabela 3. Dados dos recém-nascidos com IPCS em função dos grupos de agentes etiológicos.

VARIÁVEIS	GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS	p
	n= 41 RN	n= 28 RN	
SNAP PE II ≥ 40 (%)	7 (17)	3 (11)	0,729 &
Sepse Precoce (%)	7 (17)	9 (32)	0,244 *
NEC ≥ 2 (%)	7 (17)	6 (21)	0,888 *
Tempo internação dias (p25-p75)	35 (22-48)	34 (15-55)	0,995 #

SNAP PE: Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension; NEC: enterocolite necrosante

Teste de Mann Whitney; * Teste do χ^2 ; &Teste Exato de Fisher

A tabela 4 mostra os principais fatores de risco encontrados nos recém-nascidos com IPCS. Não houve diferença, mas chama atenção a alta frequência do uso de procedimentos em ambos os grupos e o número elevado de recém-nascidos que receberam antibióticos nos primeiros dias de vida.

Tabela 4. Procedimentos realizados no recém-nascidos com IPCS em função dos grupos de agentes etiológicos.

PROCEDIMENTOS	GRAM-POSITIVOS n= 41 RN	GRAM-NEGATIVOS n= 28 RN	p
VM (%)	38 (93)	26 (93)	1,000 ^{&}
Dias VM (p25-p75)	8 (17-23)	3,5 (1-18)	0,454 ^{&}
CUV (%)	34 (83)	18 (64)	0,139*
PICC (%)	36 (88)	21 (75)	0,205 ^{&}
Dissecção / Intracath (%)	3 (7)	4 (14)	0,430 ^{&}
NP (%)	39 (95)	24 (86)	0,214 ^{&}
Dias NP (p25-p75)	19 (7-30)	16 (2-30)	0,509#
ATB nos 3 primeiros dias vida (%)	17 (41)	16 (57)	0,301*

VM: ventilação mecânica; CUV: cateter umbilical venoso; PICC: cateter central de inserção periférica; NP: nutrição parenteral; ATB: antibióticos.

Teste de Mann Whitney; * Teste do χ^2 ; & Teste Exato de Fisher

Os desfechos são mostrados na tabela 5. O choque séptico ocorreu na maioria dos infectados por Gram-negativos. A mortalidade relacionada às IPCS foi semelhante em ambos os grupos.

Tabela 5. Desfechos dos recém-nascidos com IPCS em cada episódio de IPCS em função dos grupos de agentes etiológicos.

DESFECHOS	GRAM-POSITIVOS 41 episódios / 41 RN	GRAM-NEGATIVOS 29 episódios / 28 RN	p
Choque séptico (%)	16 (39)	17 (59)	0,169*
Óbito relacionado à IPCS (%)	4 (10)	4 (14)	0,710 ^{&}
Óbito total (%)	9 (22)	5 (17)	0,856*

IPCS: infecção primária de corrente sanguínea

Teste de Mann Whitney; * Teste do χ^2 ; & Teste Exato de Fisher

Os 2 recém-nascidos que apresentaram IPCS por fungos eram prematuros, um deles de 29 semanas e 1100g e o outro de 28 semanas e 750g. Ambos ficaram em ventilação mecânica,

receberam nutrição parenteral em cateteres vasculares, evoluíram com choque séptico e um deles para óbito (não diretamente relacionado à IPCS).

Em relação aos agentes etiológicos, os mais frequentemente encontrados foram os estafilococos coagulase-negativa (SCoN), responsáveis por mais da metade dos casos de IPCS por agentes Gram-positivos. Ainda entre os Gram-positivos, o *S. aureus* foi o segundo agente mais frequente (figura 3).

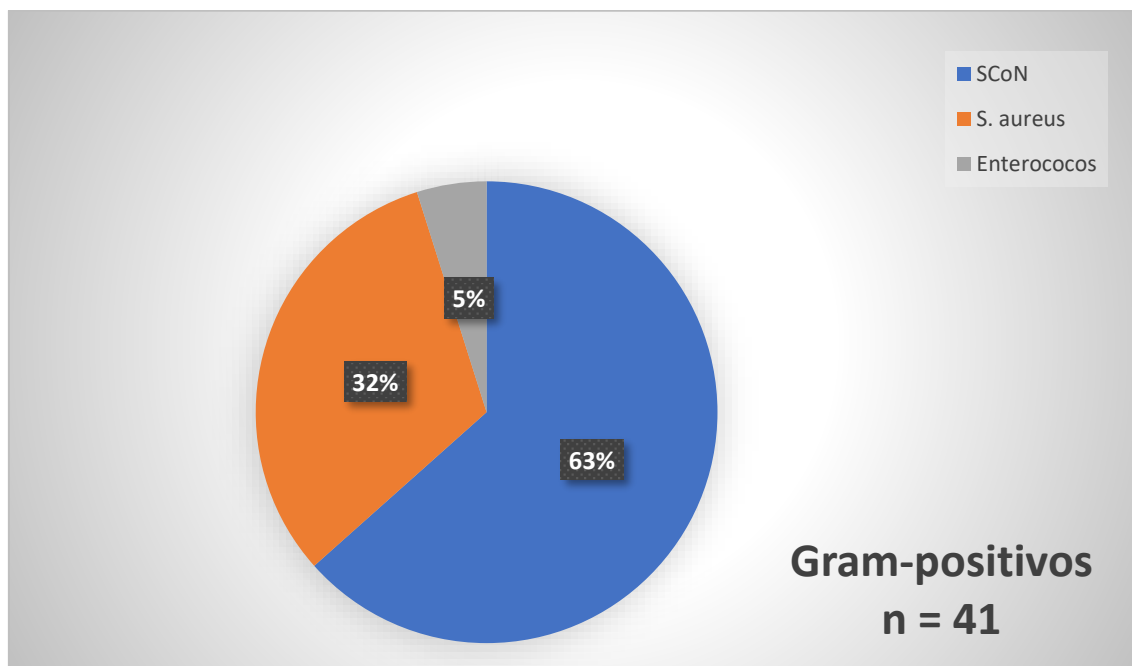


Figura 3. Gram-positivos mais frequentemente isolados nos recém-nascidos com IPCS.

A resistência à oxacilina foi avaliada nos agentes Gram-positivos (figura 4), sendo muito frequente entre os estafilococos coagulase-negativa e ocorrendo em dois casos dentre as infecções por *S. aureus* (MRSA). Não foi encontrada resistência à vancomicina entre os Gram-positivos estudados e os enterococos foram sensíveis à ampicilina.

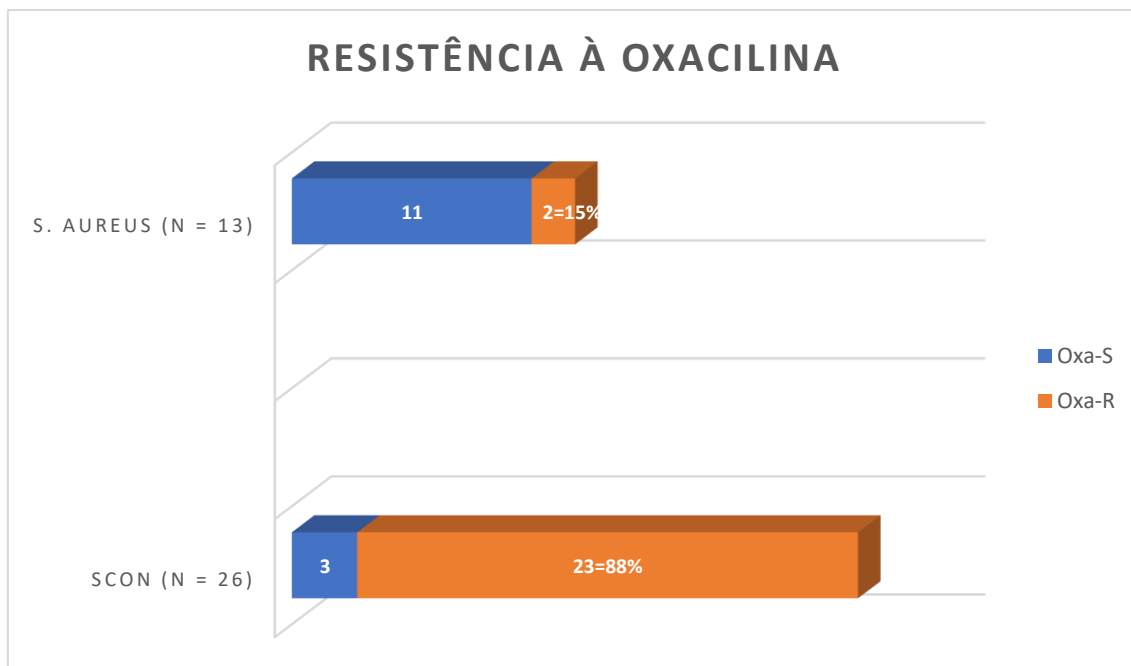


Figura 4. Resistência antimicrobiana nos principais Gram-positivos isolados nos recém-nascidos com IPCS em valores absolutos.

Considerando os agentes Gram-positivos, 16 deles evoluíram para choque séptico, correspondendo a 39% da amostra. Destes, 7 foram *S. aureus* (6 sensíveis à oxacilina e 1 resistente), 1 *Enterococcus fecalis* multi-sensível e 8 estafilococos coagulase-negativa (figura 5).

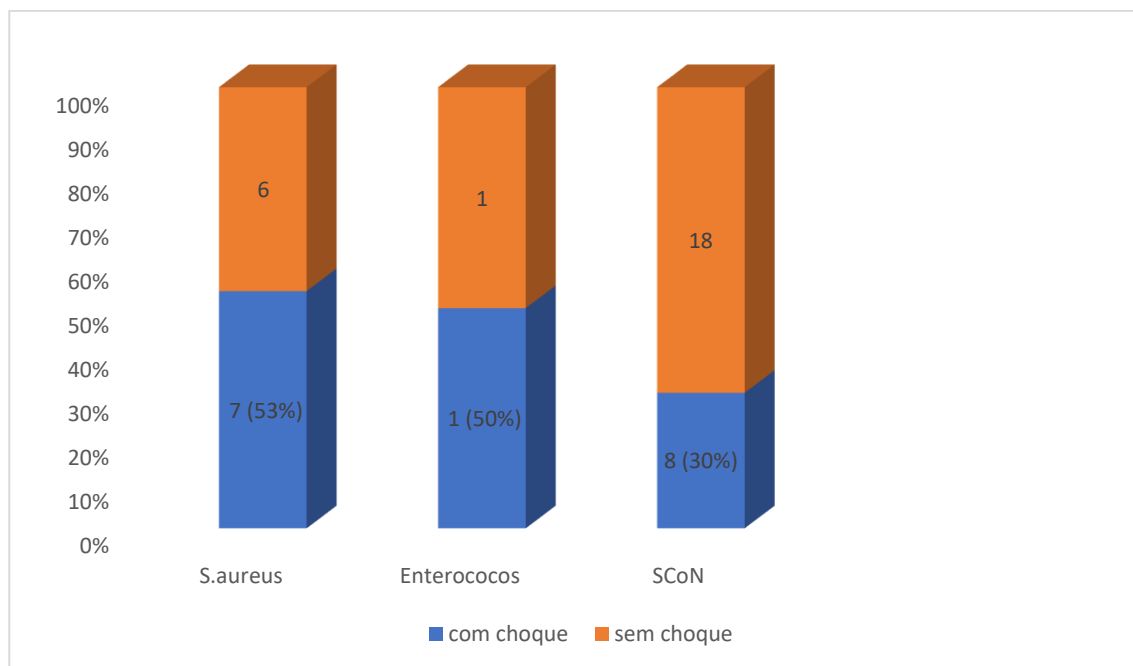


Figura 5. Choque séptico nas IPCS por Gram-positivos.

O óbito relacionado à IPCS ocorreu em 4 pacientes com infecção por Gram-positivos, todos por *S. aureus*, sendo 1 deles resistente à oxacilina.

Entre os Gram-negativos houve maior diversidade de agentes. *Enterobacter sp* e *Serratia sp* foram os mais frequentes, seguidos de *Klebsiella pneumoniae* e *E. coli*. Outros agentes observados: *Ralstonia picketti*, *Acinetobacter baumannii*, *Pantoea spp*, *Pseudomonas paucimobilis* e *Stenotrophomonas maltophilia* (figura 6).

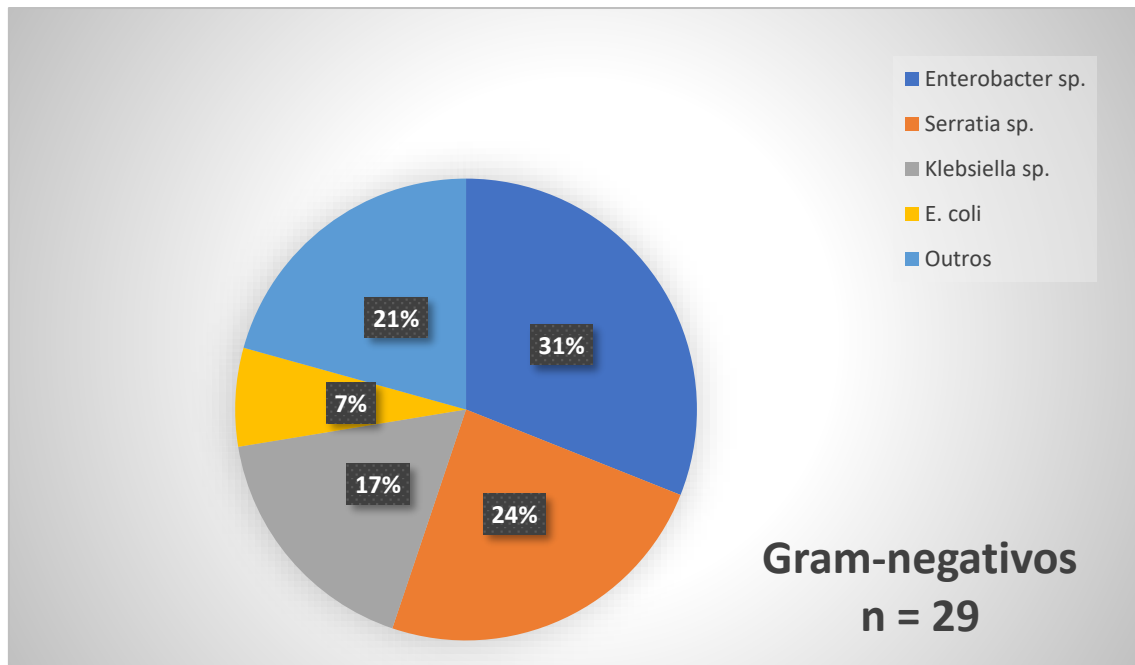


Figura 6. Gram-negativos mais frequentemente isolados nos recém-nascidos com IPCS.

O perfil de resistência dos agentes Gram-negativos foi avaliado em relação a resistência à aminoglicosídeos e a produção da betalactamase de espectro estendido (ESBL). A maioria dos Gram-negativos causadores das IPCS no período estudado apresentou perfil multi-sensível, mas houve a ocorrência de cepas resistentes em 17% dos casos, sendo 7% especificamente em relação à amicacina, conforme demonstrado na figura 7.

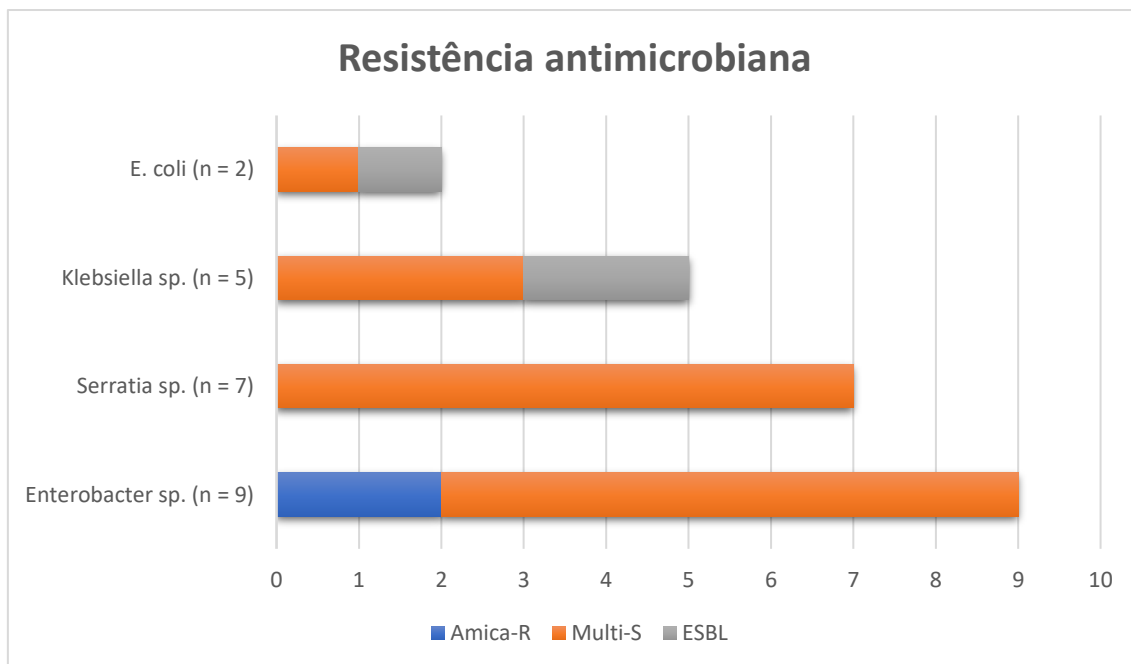


Figura 7. Resistência antimicrobiana nos principais Gram-negativos isolados nos recém-nascidos com IPCS (valores absolutos).

Entre os 29 casos de IPCS por Gram-negativos, 16 evoluíram para choque e destes, 11 eram multi-sensíveis, 2 resistentes à aminoglicosídeos e 3 com produção de ESBL (figura 8).

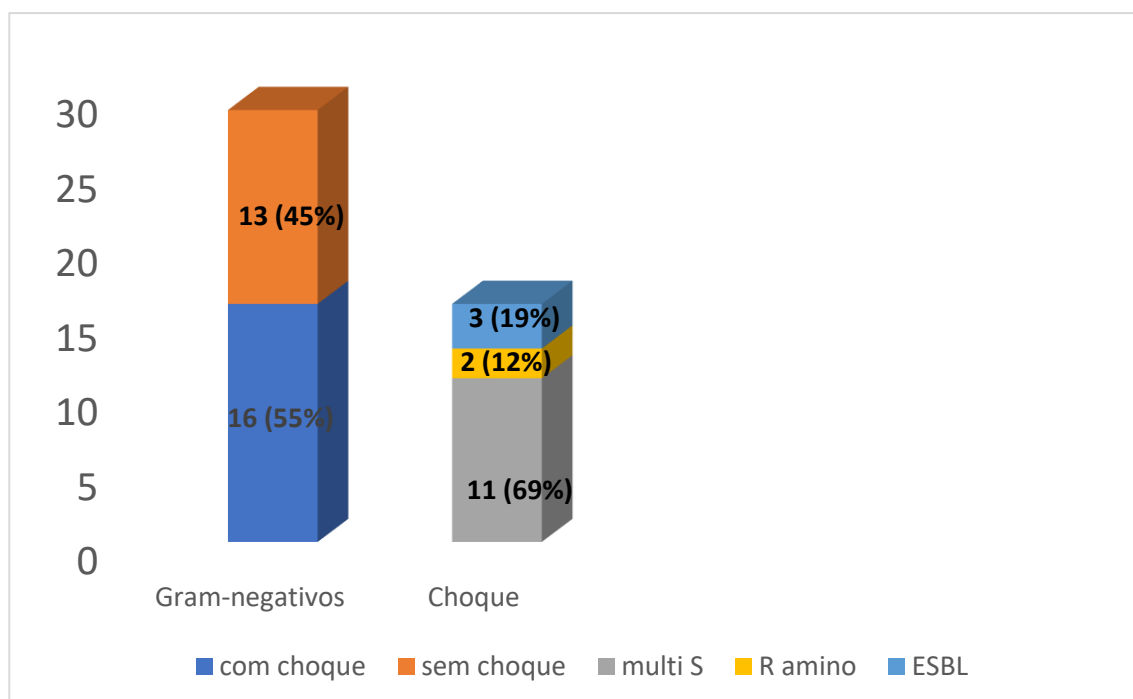


Figura 8. Choque séptico nas IPCS por Gram-negativos e choque em função da resistência antimicrobiana.

Quatro óbitos foram relacionados às IPCS por Gram-negativos: 3 eram por agentes multi-sensíveis e 1 resistente à aminoglicosídeos.

Dentre os recém-nascidos que apresentaram IPCS, 76% utilizaram o esquema empírico de oxacilina e amicacina proposto pela Unidade no início do quadro infeccioso (figura 8). Dentre os 41 episódios de infecções por Gram-positivos, 31 (76%) iniciaram o tratamento com oxacilina, e destes, 23 tiveram o espectro ampliado para vancomicina em função do antibiograma e piora clínica, em vigência do tratamento com oxacilina. Nas outras 10 IPCS o tratamento já se iniciou com vancomicina, sendo que em 2 desses casos, a infecção era causada por *S. aureus* sensível à oxacilina, ou seja, não haveria necessidade de se ter iniciado o esquema com vancomicina.

Nas IPCS por Gram-negativos, o uso de antibióticos iniciou-se com amicacina, de acordo com o protocolo da unidade, em 22 dos 29 casos (76%), conforme figura 8. Em 18 casos o espectro foi ampliado para cefepime e em 1 outro para meropenem. Em 7 IPCS o tratamento já foi iniciado já com cefepime. A meningite ocorreu em 3 casos, o que poderia justificar o uso de antibióticos que ultrapassam barreira hematoencefálica e muitos deles estavam instáveis hemodinamicamente impossibilitando a coleta de líquido ou em insuficiência renal, limitando o uso de aminoglicosídeos.

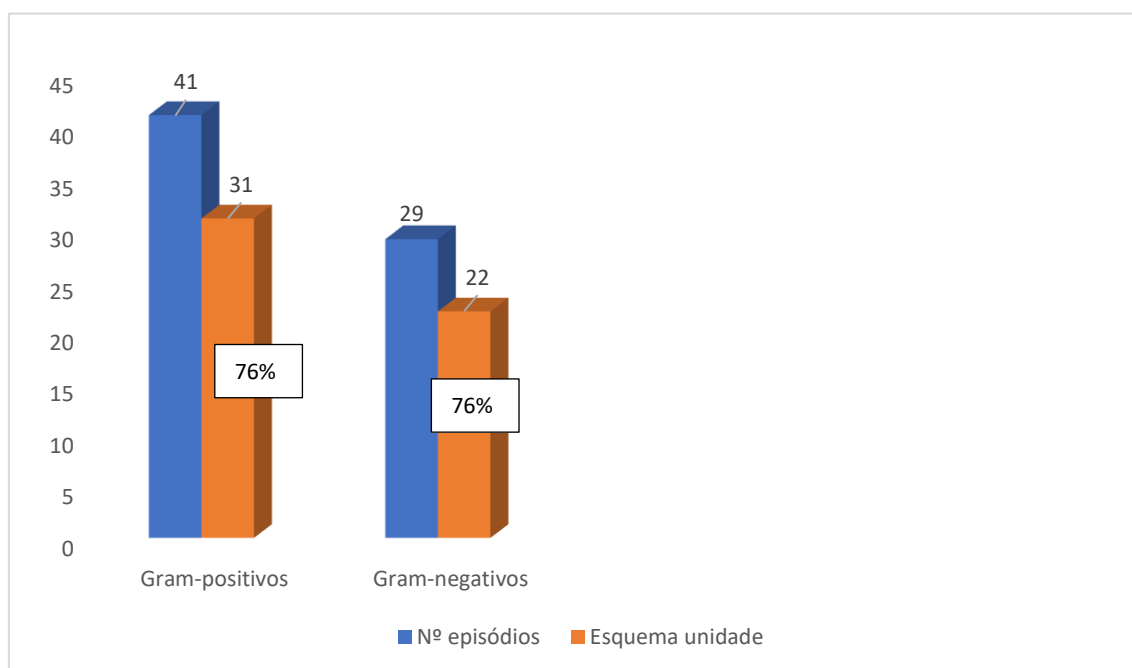


Figura 8. Uso do esquema empírico proposto pela Unidade (oxacilina + amicacina) nas IPCS.

Em relação as 2 IPCS causadas por fungos, uma delas ocorreu por *Cândida famata* e outro por *Trichosporon asahii*, ambos agentes incomuns em UTI neonatal, mesmo naquelas em que há alta incidência de infecções fúngicas. A *C. famata* apresentava sensibilidade ao fluconazol e anfotericina B e o *T. asahii*, apenas sensível à anfotericina B. O paciente com IPCS por *C. famata* evoluiu para óbito que não foi diretamente relacionado à infecção. Devido a baixa incidência de infecções fúngicas na Unidade, não é realizado esquema profilático com fluconazol.

DISCUSSÃO

*Incidência:

A incidência de IPCS em torno de 10%, com aumento anual progressivo, encontrada nesse estudo é semelhante ao que é relatado na literatura mundial, que classicamente aborda a incidência entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento. Espera-se que nos países em desenvolvimento o número de casos seja maior e principalmente causado por agentes Gram-negativos, que são mais patogênicos e relacionados a problemas na assistência em saúde, como infraestrutura inadequada com superlotação e número insuficiente de recursos humanos.¹²

A incidência de 10,2% é comparável à encontrada no início dos anos 2000 nas UTIs neonatais norte-americanas que era em torno de 11% (independente do peso de nascimento) e de 16% entre os recém-nascidos de muito baixo peso.³

No Japão, onde a qualidade na assistência neonatal é notória, os índices de sepse tardia confirmada são consideravelmente menores: em torno de 0,6%, sendo a quase totalidade dos casos em recém-nascidos de extremo baixo peso.¹¹ A grande diferença entre os números pode ser explicada, em parte, pelo avanço tecnológico, que possibilita melhor monitorização não invasiva dos recém-nascidos, assim como maior qualificação e disponibilidade de recursos humanos. Dessa forma, a assistência neonatal japonesa torna-se referência mundial de qualidade.

Quando comparado ao México, um país com realidade muito mais próxima da brasileira, os números de sepse tardia confirmada na população geral de recém-nascidos em UTI neonatal são semelhantes às nossas: 10%. No entanto, as infecções tardias nesse país parecem ser mais graves, por serem causadas majoritariamente por enterobactérias Gram-negativas, como *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, que possuem mecanismos de virulência mais agressivos e, conseqüentemente, uma maior mortalidade associada.¹²

*Agentes:

O predomínio de agentes Gram-positivos encontrado neste estudo está em conformidade com o que é relatado na literatura.^{7,22}

Em UTIs neonatais australianas, os agentes predominantes também foram os Gram-positivos, numa proporção ainda maior, de 67%. Desses, mais de 50% foram do grupo *coagulase-negativa*, reafirmando esse tipo de agente como o principal causador de IPCS tardias em UTIs neonatais.²² Assim como mostrado em nosso trabalho, no grupo dos Gram-positivos, houve incidência considerável do *Staphylococcus aureus* (26%), inclusive com resistência à oxacilina

(5%), o que elevou a mortalidade entre os Gram-positivos: 3 das 4 mortes, neste grupo, foram causadas por *S. aureus*.²²

No Japão, apesar da baixa incidência de IPCS entre os pacientes internados em UTI neonatal, o principal agente encontrado foi o *Staphylococcus aureus* com perfil de resistência à oxacilina, elevando a mortalidade para quase 20%, sendo a maioria, em pacientes de muito baixo peso.¹¹

Os estafilococos coagulase-negativa, principalmente o *Staphylococcus epidermidis*, são os principais causadores de IPCS em UTI neonatal e, portanto, apresentam um papel importante nos quadros de sepse tardia. Eles estão presentes no ambiente hospitalar e na pele dos recém-nascidos, sendo importante a diferenciação entre “infecção” e “colonização” por esse agente.¹⁸ No presente estudo, foram consideradas como contaminação a positividade de 31 hemoculturas com *S. epidermidis* em apenas uma amostra.

Esses agentes têm uma estreita relação com os cateteres vasculares, sendo a formação de biofilme o seu principal fator de virulência. Há produção de toxinas com propriedades detergentes, que promovem aderência e organização polimérica das colônias à superfície do cateter. Assim, permitem um crescimento mais organizado da colônia, dificultando a penetração e ação dos antimicrobianos e, conseqüentemente, dificultando o tratamento da infecção.¹⁸ No que diz respeito à ação dos antimicrobianos, os estafilococos coagulase-negativa apresentam diversos genes responsáveis pela resistência à metilicina, que se disseminam pela colônia, reduzindo o seu perfil de sensibilidade.¹⁸

Ainda no grupo dos Gram-positivos, mas com um perfil bem diferente dos estafilococos coagulase-negativa, em relação à gravidade, temos o *Staphylococcus aureus*. Esse agente é avaliado separadamente do grupo anterior, pois, entre outros motivos, produz a enzima *coagulase*, sendo esta um dos seus principais fatores de virulência.¹⁵ A coagulase promove a conversão direta do fibrinogênio em fibrina insolúvel, além de atuar sobre outros fatores pró-coagulantes, contribuindo para a gravidade da infecção por esse agente, estando relacionada, inclusive, com o mecanismo da coagulação intravascular disseminada (CIVD). Além da produção dessa e de outras enzimas, o *S. aureus* pode causar infecção grave pela produção de toxinas citolíticas e esfoliativas e/ou penetração e destruição tecidual direta, através de componentes estruturais de sua organização celular, como a presença de cápsula com peptidoglicanos e ácido teicóico, que dificulta o reconhecimento e atuação do sistema imune do hospedeiro.¹⁵ Assim, a evolução e o desfecho da infecção por *Staphylococcus aureus* difere dos outros Gram-positivos, justificando o que foi observado neste estudo: a maioria dos quadros de choque séptico causado por Gram-positivos foi causada pelo *S. aureus*.

Além dos fatores de virulência já citados, o *S. aureus* possui genes importantes no desenvolvimento de resistência antimicrobiana, especialmente em relação à vancomicina, que são transmitidos entre as colônias, levando a um perfil de resistência mais complexo.³⁴ Embora a ocorrência de IPCS por MRSA tenha sido pouco frequente nesse estudo, a infecção por esse agente tem se tornado um problema grave em vários serviços de saúde, inclusive em países desenvolvidos.

No Japão, o MRSA é o agente de IPCS mais comum nas UTIs neonatais, sendo responsável pelo aumento no uso de vancomicina, que por sua vez, induz novas cepas à resistência. Em função disso, foram propostas ações a fim de aumentar o controle das infecções nas UTIs neonatais japonesas. As que mostraram maior eficácia foram medidas simples como isolamento de contato dos pacientes infectados, higiene rigorosa das mãos e descolonização dos pacientes e funcionários com mupirocina tópica. Assim, o Japão tornou-se exemplo de eficiência no controle de infecções hospitalares, mais especificamente IPCS, reduzindo drasticamente a incidência até 0,6%.¹¹

Os enterococos constituem outro grupo importante de Gram-positivos que podem causar infecções graves. São saprófitas encontrados naturalmente no trato gastrointestinal humano, mas que diante de condições invasivas e imunodepressoras como as encontradas nos recém-nascidos em UTI podem causar infecção. Em levantamento feito em uma grande UTI neonatal na cidade de Campo Grande, no Brasil, a presença de nutrição parenteral prolongada, cateter venoso central e ventilação mecânica foram identificados como os principais fatores de risco para infecção por esse agente.³⁵ Entre os seus mecanismos de virulência encontram-se a capacidade de aderência às células do hospedeiro com secreção de proteases e citolisinas que causam lesão local e a resistência antimicrobiana, seja ela intrínseca como no caso da oxacilina e cefalosporinas, ou adquirida, através de genes específicos, como no caso da vancomicina (VRE), o que torna esses Gram-positivos especialmente perigosos nos pacientes que recebem antibioticoterapia de amplo espectro ou que permanecem internados por tempo prolongado.¹⁵ Não houve identificação de nenhuma cepa de VRE no presente estudo.

As infecções causadas por agentes Gram-negativos são uma grande preocupação nas UTIs neonatais. São quadros mais graves com maior chance de evolução para choque e, consequentemente, maior mortalidade.³⁶ Os resultados encontrados neste trabalho reforçam essa ideia de gravidade, já que mais da metade dos agentes Gram-negativos evoluíram para choque séptico.

A maior virulência destes agentes se deve a uma organização celular mais complexa, com diversos mecanismos patogênicos que causam agressão mais intensa ao hospedeiro. Por exemplo, a presença de uma camada de peptidoglicanos na membrana externa, com produção

de lipopolissacarídeos (LPS), fosfolipídios e proteínas, que interagem com o sistema imune do hospedeiro, desencadeando a cascata inflamatória característica da sepse e que podem levar ao choque.¹⁵

Os fatores de risco mais comumente associados à infecção por Gram-negativos podem ser classificados em *intrínsecos* como a idade gestacional e o peso de nascimento, que levam a uma maior imaturidade imunológica, e *extrínsecos*, que são relacionados à assistência em saúde, como ventilação mecânica, nutrição parenteral, cateter central e uso prévio de antibioticoterapia de amplo espectro. Complicações, como plaquetopenia, CIVD e hipertensão pulmonar foram associados a maior mortalidade em estudo realizado em Taiwan com 1106 recém-nascidos internados em UTI neonatal, independente de peso ou idade gestacional, num período de 8 anos.³⁷

Em relação aos fatores de risco, neste estudo não houve significância estatística, mas notou-se uma alta incidência deles tanto nas infecções por Gram-positivos quanto por Gram-negativos. Há que se considerar, entretanto, que por ser estudo retrospectivo não foi possível avaliar a relação temporal da IPCS e do procedimento. Outro ponto que não foi objeto de estudo nessa pesquisa, mas que pode estar associado aos altos índices de infecção, em especial por Gram-negativos, é a escassez de recursos materiais e humanos, especialmente em situações de superlotação da unidade,³⁸ frequente nas UTIs Neonatais do SUS do nosso país, inclusive na UTI neonatal do HC FMB UNESP.

O Gram-negativo mais encontrado foi o *Enterobacter cloacae*, diferindo do padrão da literatura em relação a países da América Latina, em que prevaleceram as infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.³⁸ Agentes como *Acinetobacter sp.* e *Pseudomonas sp.*, também foram isolados, mas a despeito da presença de cepas multirresistentes nessas espécies, os casos deste estudo foram multi-sensíveis.

*Desfechos: choque e óbito:

Entre os desfechos avaliados, chama a atenção a ocorrência de choque séptico entre os Gram-positivos. Classicamente, esses agentes apresentam menor virulência e, com isso, menor capacidade de causar infecções graves que possam levar a instabilidade hemodinâmica¹⁸. No entanto, entre os Gram-positivos, destaca-se o *Staphylococcus aureus* como agente potencialmente grave, que representou cerca de 30% das infecções por Gram-positivos neste estudo. Devido aos fatores de virulência já expostos, como a produção de coagulase e secreção de toxinas, além das lesões teciduais diretas, as infecções causadas por esse agente apresentam maior gravidade, com maior chance de evolução para choque.¹⁵ A incidência do *S. aureus* em nosso serviço explica a evolução para choque séptico entre os agentes Gram-positivos.

Os Gram-negativos, entretanto, foram os principais responsáveis pela evolução para choque séptico. Esse resultado está em conformidade com o que é descrito na literatura, especialmente em relação a países em desenvolvimento, sendo que esses agentes, não só apresentam uma maior incidência, como também maior mortalidade.^{12,23}

A mortalidade encontrada nesse estudo foi de aproximadamente 23%, sendo que mais da metade das mortes, 53%, ocorreram nas primeiras 72 horas após o diagnóstico da infecção. Os óbitos diretamente relacionados às IPCS foram mais comuns nas infecções por Gram-negativos, mas o óbito durante a internação foi maior nas causadas por Gram-positivos, possivelmente devido a maior ocorrência de comorbidades graves e ao menor de peso de nascimento desses pacientes.

A mortalidade em recém-nascidos com IPCS na Austrália foi de apenas 6%.²² Entretanto essa não é a realidade quando se trata de prematuros, mesmo considerando países desenvolvidos. Estudo realizado na Coreia do Sul, em 55 centros neonatais, no período de 18 meses, com mais de 2300 recém-nascidos de extremo baixo peso com sepse confirmada, a mortalidade foi de 16%.¹⁰ Estudo multicêntrico, do NICHD também com prematuros de muito baixo peso mostrou mortalidade variando de 10 a 30%, de acordo com os centros.² Em outro trabalho americano, multicêntrico, com dados de 2001 a 2011, agora com prematuros de extremo baixo peso entre 22 e 28 semanas de idade gestacional, a mortalidade encontrada na sepse confirmada foi de 18%.⁸ Já em países latino americanos, os dados são escassos, mas pesquisa realizada em 8 centros neonatais da Colômbia, entre fevereiro e julho de 2001, com aproximadamente 1500 recém-nascidos, mostrou que a mortalidade por infecções tardias confirmadas, em recém-nascidos de extremo baixo peso, foi de 45%³⁹ enquanto que no México, estudo de coorte, num período de 4 anos, com mais de 11000 recém-nascidos a mortalidade foi de 22%, independente de peso ou idade gestacional.²³

As diferentes cifras encontradas refletem não só as características da população como idade gestacional e peso ao nascer, mas as condições de infraestrutura e assistência de cada unidade, não só no que diz respeito a prevenção das infecções hospitalares, mas também quanto aos recursos utilizados no seu diagnóstico e tratamento. A dificuldade em se encontrar trabalhos sobre incidência e mortalidade de IPCS em UTI neonatal na América Latina valoriza ainda mais os resultados deste estudo pois representam não só um retrato local, mas pode refletir a realidade latino-americana.

*Perfil de resistência antimicrobiana:

Em relação aos agentes Gram-positivos, foi avaliada a resistência à oxacilina. Verificamos que a maioria dos SCoN (88%) apresenta resistência a esse antibiótico. Esse dado está de acordo com a literatura, que também mostra que esses agentes são os principais

causadores de IPCS em UTI neonatal.¹⁸ Na Austrália, os SCoN são os agentes mais comuns de IPCS em UTI neonatal, sendo responsáveis por 53% das infecções por Gram-positivos e destes, 70% apresentaram resistência à oxacilina.²² No Reino Unido, cerca de 90% das cepas dos Gram-positivos avaliados apresentaram resistência à oxacilina, no entanto, devido à baixa virulência e baixa mortalidade da infecção por SCoN, a vancomicina não é usada no esquema empírico inicial de tratamento para infecções tardias na maioria das UTIs neonatais do país.⁴⁰ Podemos comparar os dados e a conduta britânica ao que foi encontrado em nosso estudo: apesar da maioria dos SCoN ser resistente a oxacilina, esse antibiótico é mantido no esquema inicial de tratamento sem que ocorra aumento de mortalidade. Provavelmente isto se deve à baixa virulência do agente, permitindo alteração do esquema antimicrobiano utilizado de acordo com a evolução clínica e resultados das hemoculturas e antibiogramas.

A infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) não representou número expressivo nesse trabalho. No Reino Unido, o MRSA é raro, sendo responsável por menos de 3% dos casos de IPCS por Gram-positivo em análise multicêntrica feita num período de 10 anos nos recém-nascidos internados em UTIs neonatais do país, independente de peso ou idade gestacional.⁴⁰ Na Irlanda, em estudo realizado em um importante centro neonatal, a despeito do peso ou idade gestacional, em um período de 11 anos, apenas 74 recém-nascidos apresentaram IPCS confirmada por *S. aureus* e apenas 2 deles eram MRSA.⁴¹ No entanto, no Japão, esse é o agente mais comum de IPCS entre os recém-nascidos de muito baixo peso o que eleva a mortalidade para 19%, apontando a gravidade do quadro e a necessidade de medidas preventivas e uso racional de antimicrobianos a fim de evitar indução e propagação dos genes de resistência.¹¹ Um estudo realizado ao longo de dez anos em uma UTI Neonatal de uma Universidade Norte-Americana demonstrou que não houve variação significativa dos casos de sepse fulminante (óbito nas primeiras 48h após o diagnóstico) quando da substituição da vancomicina por oxacilina no esquema empírico inicial de tratamento das IPCS tardias, reforçando a segurança do uso racional de antibióticos nesses quadros.⁴⁴

Há escassez de dados sobre padrão de resistência dos agentes Gram-positivos nos países em desenvolvimento, o que dificulta a comparação dos resultados deste trabalho com locais que apresentem realidade semelhante a brasileira.

A emergência de agentes Gram-negativos multirresistentes é uma preocupação mundial. No entanto, nesse estudo, verificamos que a sua maioria, ainda é sensível aos antibióticos utilizados na terapia empírica de infecções tardias, ou seja, aminoglicosídeos (amicacina). Aproximadamente 33% dos *Enterobacter cloacae*, o principal agente Gram-negativo identificado na amostra, apresentou resistência à aminoglicosídeos. Mas, quando comparado com um estudo que acompanhou os índices de IPCS em UTIs neonatais do Reino

Unido por 10 anos, observou-se que apenas 18% desse agente apresentava resistência à gentamicina, um número muito menor do que o encontrado no trabalho. ⁴⁰ Essas diferenças, sinalizam que há necessidade de intensificação dos cuidados no controle dessas infecções.

Um dos mecanismos de resistência encontrado nos Gram-negativos é a produção de betalactamases, que são enzimas capazes de inativar os antibióticos beta-lactâmicos. Podem funcionar de maneira específica, como penicilinases ou cefalosporinas, ou então apresentar amplo espectro de atividade, chamadas de betalactamases de espectro estendido (ESBL), que conferem resistência às cefalosporinas de 1ª, 2ª, 3ª e 4ª gerações aos microrganismos capazes de produzi-la. ¹⁵ A disseminação de cepas capazes de, não apenas produzir, mas também de transmitir os genes responsáveis pela produção dessa enzima é uma grande preocupação nas UTIs neonatais em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento. ²⁵

Uma grande UTI Neonatal norte-americana avaliou a relação entre o uso de cefalosporinas no esquema inicial de tratamento das IPCS tardias com o aumento de cepas de Gram-negativos produtoras de ESBL. Notou-se que o uso de Cefotaxima no esquema empírico inicial pode aumentar em até 34 vezes a incidência de agentes ESBL, assim como de outros Gram-negativos, especialmente nos prematuros extremos. ⁴⁵

Neste estudo, foram identificadas cepas de *Klebsiella pneumoniae* (40%) e *Escherichia coli* (50%) capazes de produzir ESBL. Um estudo em uma grande UTI neonatal de Buenos Aires, na Argentina, identificou o *Acinetobacter baumannii* como principal Gram-negativo produtor de ESBL, com 71% das cepas possuindo esse perfil de resistência. Entre as cepas de *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloacae* a incidência de ESBL é bem menor do que a encontrada em nossa amostra, 14% e 5%, respectivamente. ²⁵ Em países mais pobres da América Latina, como a Nicarágua, os índices são maiores, com 80% dos Gram-negativos causadores de IPCS em recém-nascidos de UTI sendo produtores de ESBL. ³⁸

Comparando-se aos índices de países desenvolvidos, notamos uma grande diferença. A importância das infecções por agentes produtores de ESBL está mais relacionada a surtos. Em 2012 registrou-se um surto de IPCS por esses agentes em uma UTI neonatal em Baltimore, nos Estados Unidos, com 10 casos e 5 mortes recém-nascidos internados, em um período de 5 meses. ⁴² Na Noruega, em 2008, houve registro de colonização por *K. pneumoniae* produtora de ESBL em 58 recém-nascidos em um período de 4 meses, sem nenhuma morte, com controle completo após intensificação das medidas de prevenção de infecção hospitalar e observação clínica rigorosa dos pacientes acometidos. ⁴³ Na Itália, em um período de 5 anos, apenas 11% dos recém-nascidos internados em uma UTI neonatal na cidade de Palermo apresentaram colonização por Gram-negativos produtores de ESBL. ²⁷ Essas diferenças entre países, especialmente entre desenvolvidos e em desenvolvimento, alertam para as diferenças

econômicas e sociais que acabam por comprometer a qualidade da assistência em saúde oferecida à população nesses diferentes lugares.

A literatura internacional traz exemplos de como os antibióticos utilizados no tratamento empírico das IPCS exercem importante influência sobre a microbiota hospitalar local. Na Holanda, duas UTIs Neonatais testaram dois esquemas iniciais de tratamento de IPCS tardia em sistema de “cross-over”, ou seja, realizando a troca de esquemas entre elas a cada 6 meses, sendo apenas um dos esquemas composto por cefalosporina (Cefotaxima). Verificou-se que durante o uso do esquema com cefalosporina houve aumento das cepas resistentes, com variação do padrão e redução delas após troca para o esquema mais conservador (penicilina com Tobramicina).⁴⁶

O esquema de terapia empírica para Gram-negativos proposto em nossa Unidade, embora tenha se iniciado em 75% das infecções, acabou sendo ampliado na maioria dos casos para cefalosporina de quarta geração e até carbapenêmicos, mas há que se considerar que eram pacientes graves, 3 deles com meningite e outros muitos instáveis hemodinamicamente, sem condições de punção líquórica e até mesmo com insuficiência renal. Como a maioria dos Gram-negativos era sensível ao aminoglicosídeo, iniciar com essa terapia e evitar ao máximo o uso de cefalosporinas de terceira e quarta geração, assim como carbapenêmicos empiricamente, é considerado uma boa prática clínica.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Por tratar-se de estudo retrospectivo, com dados obtidos do registro e prontuário eletrônico da unidade, torna-se difícil o estabelecimento de relação temporal entre os fatores de risco e o quadro de infecção em questão. Além disso, o tamanho amostral é pequeno, o que compromete as análises estatísticas e a extrapolação dos resultados para outras condições e/ou populações. Não houve uma avaliação específica em relação ao impacto dos fatores relacionados à recursos humanos e infraestrutura na incidência e mortalidade dos quadros de IPCS. O grande mérito deste trabalho é sua importante validade interna que permitirá melhorar as práticas assistenciais a fim de reduzir as IPCS, além do reforço ao uso racional de antibióticos, especialmente do esquema empírico utilizado atualmente.

CONCLUSÕES

A incidência e a mortalidade das IPCS foram altas. Agentes Gram-positivos foram os mais frequentes. A incidência de fungos foi baixa.

Prematuros extremos e de muito baixo peso ao nascer foram os mais frequentemente acometidos. O uso de procedimentos como ventilação mecânica, cateteres vasculares e nutrição parenteral foi alto nesses recém-nascidos.

Dentre os Gram-positivos, o estafilococo coagulase negativa foi o mais frequente, mas o *S. aureus*, evoluiu mais frequentemente para choque. Dentre os Gram-negativos a evolução para choque ocorreu em mais de 50% dos casos.

O óbito relacionado à IPCS foi semelhante nos grupos de Gram-positivos (*S. aureus*) e Gram-negativos, ficando em torno de 10-14%.

A maioria dos estafilococos coagulase negativa são resistentes a oxacilina enquanto a maioria dos *S. aureus* são sensíveis a esse antibiótico. Entre os Gram-negativos, a maioria se mostrou multi-sensível, com baixa incidência multirresistência.

O esquema de terapia empírica para IPCS de origem ambiental da Unidade, oxacilina e amicacina, deve ser mantido, uma vez que os agentes Gram-positivos de maior gravidade são sensíveis à oxacilina e a maioria dos Gram-negativos são sensíveis aos aminoglicosídeos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia empírica para IPCS tardia utilizada na Unidade Neonatal do HC FMB, oxacilina e amicacina, mostrou-se segura, uma vez que a maioria dos agentes causadores desses quadros é sensível a essa associação. No caso dos Gram-positivos, os estafilococos coagulase-negativa apresentam grande porcentagem de resistência à oxacilina, no entanto, devido a sua baixa virulência, há tempo para escalonamento da antibioticoterapia, a depender da evolução clínica e resultados das hemoculturas e antibiogramas, já que não foi documentado aumento de mortalidade por esses agentes. Assim, o uso racional de antimicrobianos de amplo espectro como cefalosporinas de quarta geração, carbapenêmicos e vancomicina torna-se muito importante na prevenção da disseminação dos genes de resistência bacteriana.

Todos os infectados apresentaram alto percentual de utilização de cateteres vasculares, nutrição parenteral e ventilação mecânica, muito embora a relação temporal entre esses procedimentos e os episódios de infecção não tenha sido possível. O investimento em: nutrição

enteral precoce, reduzindo o tempo de uso de nutrição parenteral e cateteres vasculares; formas não invasivas de ventilação, reduzindo o tempo de ventilação de mecânica; uso criterioso de antibióticos e não utilização de antibióticos de amplo espectro de forma empírica, reduzindo o risco de resistência antimicrobiana; implementação de time de cateteres (inserção e manutenção) reduzindo a infecção associada a cateteres; cuidados específicos com equipamentos como monitores, incubadoras, ultrassonografia, laringoscópio e intensificação da vigilância na higienização das mãos, são medidas altamente eficazes e de baixo custo, que devem ser encorajadas. Há que se considerar também, que os processos devem ser trabalhados de forma continuada, buscando a melhoria na qualidade da assistência aos nossos pequenos pacientes.

Diante da situação atual da saúde pública brasileira, torna-se um desafio para as equipes de cuidado neonatal otimizar os recursos, humanos e materiais, de modo a oferecer a melhor assistência aos seus pacientes. Dessa forma, a educação em saúde pode ser uma aliada eficaz na melhoria da qualidade dos serviços prestados, refletindo em redução nos índices de infecção e, conseqüentemente, reduzindo a mortalidade dos recém-nascidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde – Neonatologia. Ministério da Saúde, Brasília, 2017.65p.
- 2) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA *et al.* Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2002; 110:285-91.
- 3) Sohn AH, Garret DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopt LA, Levine GL, Stover BH, Siegel JD, Jarvis WR. Pediatric Prevention Network. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first National point-prevalence survey. *J Pediatr.* 2001; 139:821-7.
- 4) de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MF, Lopes JM, Marba ST *et al.* Brazilian Network on Neonatal Research. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study. *J Trop Pediatr.* 2014;60:415-21.
- 5) Karagiannidou S, Zaoutis T, Maniatakis N, Papaevangeloud V, Kourlabaa G. Attributable length of stay and cost for pediatric and neonatal central line-associated bloodstream infections in Greece. [J Infect Public Health.](#) 2019;12:372-9.
- 6) Dal Forno CB, Correa L, Scatena PD, Silva CV, Shiramizo S, Pavão dos Santos OF *et al.* Bloodstream infection in the intensive care unit: preventable adverse events and cost savings. [Value Health Reg Issues.](#) 2012; 1:136-141.
- 7) Spaulding BA, Watson D, Dreyfus J, Heaton P, Grapentine S, Bendel-Stenzel E *et al.* Epidemiology of bloodstream infections in hospitalized children in the United States, 2009-2016. *Clin Infect Dis.* 2018; doi: 10.1093/cid/ciy1030. [Epub ahead of print].
- 8) Greenberg R, Kandefer S, Do B, Smith P, Stoll B, Bell E. Late-onset sepsis in extremely premature infants 2000–2011. [Pediatr Infect Dis J.](#) 2017;36:774-9.
- 9) Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M, Suetens C. Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:381-389.
- 10) Lee S, Chang M, Kim K. Blood Culture Proven Early onset sepsis and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants in Korea. [J Korean Med Sci.](#) 2015;30:Suppl 1:S67-74.
- 11) Morioka I, Morikawa S, Miwa A, Minami H, Yoshii K, Kugo M *et al.* Culture-proven neonatal sepsis in Japanese neonatal care units in 2006–2008. *Neonatology.* 2012;102:75-80.
- 12) Reyes J, Robles M, Ramírez R, Molina J, Esparza E, Vázquez E. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113:317-23.
- 13) Silva GHS. Análise clínica e laboratorial da sepse com hemocultura positiva em recém-nascidos internados em unidade de terapia intensiva neonatal durante 5 anos. [dissertação] Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2007.
- 14) Bentlin MR. Sepse tardia em prematuros de muito baixo peso: experiência de um centro universitário terciário. [livre docência] Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2019.

- 15) Murray P. Mecanismos de patogênese bacteriana. In: Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiologia médica. 6ª Edição. Mosby; 2009. 501-25.
- 16) Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90:F220-F4.
- 17) Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. Am J Infect Control. 2007; 35:183-9.
- 18) Dong Y, Speer C. The role of Staphylococcus epidermidis in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? Int J Med Microbiol. 2014;304:513-20.
- 19) Rugolo LMSS. Infecção Fúngica Perinatal e Neonatal. In: Programa de Atualização em Neonatologia – PRORN. 2004; Ciclo 1, vol 4: 9-41.
- 20) Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM. Catheter duration and risk CLA-BSI in neonatal with PICCs. [Pediatrics](#). 2010; 125:648-53.
- 21) Bentlin MR, Rugolo LMSS. Rotura Prematura de Membranas e Infecções no Recém-Nascido. In: Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Pediatria Clínica. 1ª Edição. Petrópolis, RJ: EPUB; 2006. 83-6.
- 22) Gowda H, Norton R, White A, Kandasamy Y. Late onset neonatal sepsis – a 10 year review from North Queensland, Australia. Pediatr Infect Dis J. 2017;36:883-8.
- 23) Leal Y, Álvarez-Nemegyei J, Velázquez J, Rosado-Quiab U, Diego-Rodríguez N, Paz-Baeza E, Dávila-Velázquez J. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. BMC Pregnancy Childbirth. 2012; 12:12:48.
- 24) Bentlin MR, Rugolo LMSS. Late-onset sepsis: epidemiology, evaluation and outcome. NeoReviews. 2010; 11e: 426-35.
- 25) Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M, Mastroiani A, Reijtman V et al. Arch Argent Pediatr. 2019;117:6-11.
- 26) Anthony M, Bedford-Russel A, Cooper T, Fry C, Heath PT, Kennea N et al. Managing and preventing outbreaks of gram-negative infectious in UK neonatal units. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98:F549-53.
- 27) Giuffre M, Geraci DM, Bonura C, Saporito L, Graziano G, Insinga V et al. The increasing challenge of multidrug resistant Gram-negative bacilli: results of a 5-year active surveillance program in a neonatal intensive care unit. Medicine (Baltimore). 2016;95:e3016.
- 28) Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: an approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. Semin Perinatol. 2016;40:174-88.
- 29) Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit Care Med. 2017;45: 1061-93.
- 30) Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr. 1991;119:417-23.
- 31) Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. 2013;13:59.
- 32) Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. J Pediatr. 2001;138:92-100.

- 33) Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:179-201.
- 34) Dolapo O, Dhanireddy R, Talati AJ. Trends of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in a neonatal intensive care unit from 2000-2009. *BMC Pediatr*. 2014; 9: 121.
- 35) Furtado I, Xavier PC, Tavares LV, Alves F, Martins SF, Martins Ade S et al. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in blood of newborns with suspected nosocomial infection. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2014;56:77-80.
- 36) Folgari L, Ellis SJ, Bielicki JA, Heath PT, Sharland M, Balasegaram M. Tackling antimicrobial resistance in neonatal sepsis. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e1066-e1068.
- 37) Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics*. 2014;133:e322-9.
- 38) Berezin EM, 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.
- 39) Efird MM, Rojas MA, Lozano JM, Bose CL, Rojas MX, Rondon MA et al. Epidemiology of nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, South America. *J Perinatol*. 2005;25:531-36.
- 40) Cailles B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattanayak S, Greenough A, Matthes J et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;0:F1-F5.
- 41) O'Reilly D, O'Connor C, McCallion N, Drew RJ. A retrospective study (2001-2017) of acute and chronic morbidity and mortality associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a tertiary neonatal intensive care unit. *Ir J Med Sci*. 2019. doi: 10.1007/s11845-019-01992-y. [Epub ahead of print].
- 42) Tamma PD, Savard P, Pál T, Sonnevend Á, Perl TM, Milstone AM. An outbreak of extended-spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:631-4.
- 43) Rettedal S, Löhr IH, Natås O, Giske CG, Sundsfjord A, Øymar K. First outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Norwegian neonatal intensive care unit; associated with contaminated breast milk and resolved by strict cohorting. *APMIS*. 2012;120:612-21.
- 44) Karlowicz GM, Buescher S, Surka AE. Fulminant Late-Onset Sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit, 1988-1997 and the Impact of Avoiding Empiric Vancomycin Therapy. *Pediatrics* 2000;106:1387.
- 45) Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman JM. Impact of Empiric Antibiotic Use on Development of Infections caused by Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteria in a Neonatal Intensive Care Unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2008;27: 314–318.
- 46) Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, Vos MC, Van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000, 355: 973–78.

ANEXO:

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP em reunião ordinária no dia 07/08/2017.

Número do Parecer: 2.207.224.

CAAE: 71278717.2.0000.5411.