

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JANE EIRE URZÊDO

**Infecções de corrente sanguínea relacionada e associada a cateteres vasculares
centrais em neonatos críticos: etiologia, patogenia e fatores de risco**

Uberlândia

2013

JANE EIRE URZÊDO

**Infecções de corrente sanguínea relacionada e associada a cateteres vasculares
centrais em neonatos críticos: etiologia, patogenia e fatores de risco**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do título de Mestre em Ciências
da Saúde, pelo Programa de Pós Graduação em
Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Uberlândia.

Orientador:

Prof. Dra. Denise von Dollinger de Brito

Uberlândia

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

U83i
2013

Urzêdo, Jane Eire, 1971-

Infecções de corrente sanguínea relacionada e associada a cateteres vasculares centrais em neonatos críticos: etiologia, patogenia e fatores de risco / Jane Eire Urzêdo. -- 2013.

64 f. : il.

Orientadora: Denise Von Dollinger de Brito.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Neonatologia - Teses. 3. Infecções neonatais - Teses. 4. Cateteres – Teses. I. Brito, Denise Von Dollinger de. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título

CDU: 61

FICHA DE APROVAÇÃO**JANE EIRE URZEDO**

**Infecções de corrente sanguínea relacionada e associada a cateteres vasculares
centrais em neonatos críticos: etiologia, patogenia e fatores de risco**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do título de Mestre em Ciências
da Saúde, pelo Programa de Pós Graduação em
Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Uberlândia.

Aprovado em 28 de março de 2013.

Profa. Dra. Denise von Dollinger de Brito – UFU

Profa. Dra. Karine Spirandelli Carvalho – UFU

Prof. Dr. Geraldo Sadoyama Leal – UFG

Dedico aos meus pais Ismail e Ormilanda,
aos meus irmãos Janaína e Ciro,
ao meu esposo Ronaldo,
ao meu filho Davi
e às minhas sobrinhas Jennifer e Maria Júlia
Porque família é tudo!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela realização deste trabalho, por permanecer todos os dias comigo refazendo minhas forças, porque sua palavra diz: Mas os que esperam no Senhor renovam suas forças, criam asas como as águias, correm sem se cansar, caminham sem parar (Is 40,31);

Ao meu pai, pela motivação e ensinamentos valiosos na nossa vida. Pelo cuidado e amor com seu neto Davi, obrigada por tudo;

De forma muito carinhosa, a confiança de minha mãe a mim depositada no período de construção deste trabalho. Que sempre dizia que tudo daria certo, era só confiar em Deus. Pelo carinho e cuidado com meu filho durante todo esse tempo, serei eternamente agradecida;

Ao meu eterno amor esposo, companheiro e amigo Ronaldo que sempre acreditou em meu potencial e me impulsiona a ir sempre atrás de meus sonhos. Soube compreender, como ninguém, a fase pela qual eu estava passando, sempre tentou entender minhas dificuldades, estando do meu lado e até me ajudando no trabalho. Agradeço-te carinhosamente, por tudo isso. Não vou esquecer, também do nosso anjo de quatro patas, Mel, que muito me ofereceu carinho e apoio;

Ao meu filho, Davi, que apesar de tão pequenino, iluminou meus pensamentos com sua alegria e sinceridade, principalmente quando recebia seu abraço nos momentos difíceis do trabalho, mamãe te ama muito !

Aos meus irmãos, Janaína e Ciro distantes ou próximos, mas sempre no meu coração;

A meus sogros, Joaquim e Belarmina, pelo carinho e aos cunhados, Leninha, Marilda e Juninho pela força e motivação neste momento, obrigada !

Às minhas amigas, Rosa, Edna, Julyene, Janaina e Glaciete pelo carinho e companheirismo em todos os momentos de minha vida, obrigada !

À minha orientadora, professora Denise pela força, orientação, sugestões durante o trabalho;

À Sebastiana e a Dr.^a Astrídia do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), por permitir o meu afastamento, entendendo as razões que me levaram a fazer esta solicitação para concluir a pesquisa no tempo exigido. Meu muito obrigado, mais uma vez pelo carinho e compreensão;

Aos demais profissionais do SCIH Dr. Alisson, Lucimar, Pamela, Jaqueline e Samuel, que de uma forma ou de outra contribuíram para a conclusão do trabalho, obrigada;

À Daiane, pela dedicação, principalmente na fase de coleta do material, organização das amostras e colaboração no trabalho;

À Dr.^a Vânia, chefe do Serviço de Neonatologia, que permitiu a realização do trabalho na unidade, obrigada pela confiança;

A todos os profissionais da UTIN, principalmente as enfermeiras e técnicas de enfermagem, que muito me auxiliaram nas coletas dos neonatos;

Agradeço também aos pequenos mestres, os neonatos, aos pais e responsáveis por tornar possível a realização do trabalho;

Aos profissionais do Laboratório de Microbiologia da Claudete e Ricardo;

A todos os amigos do Laboratório de Microbiologia do Hospital de Clínicas pela força e carinho, principalmente a Viviane pelas amostras cedidas;

Às secretárias da Pós Graduação em Ciências da Saúde, Gisele e Viviane, pelas orientações prestadas;

A todos os colegas de mestrado, principalmente Rosimeire, Mariana e Ralciane, que compartilharam comigo momentos felizes e dificuldades durante o mestrado;

Ao Prof. Dr. Reginaldo da Escola Técnica de Saúde da UFU ESTES e amiga Ralciane pela colaboração na identificação dos fungos, obrigada;

Ao Prof. Dr. Jaime Santana (Patologia Molecular) e Dr.^a Fernanda Soares da Universidade de Brasília pela contribuição na identificação bacteriana ;

Ao Prof. Marcelo da FAMAT/UFU pelo auxílio na análise estatística;

Aos professores que aceitaram participar das bancas de qualificação e dissertação do mestrado: Prof. Dr. Geraldo Batista de Melo, Prof. Dr. Reginaldo Santos Pedroso, Prof.^a Dr^a Karinne Spirandelli Carvalho Naves e Prof. Dr. Geraldo Sadoyama, pela revisão e orientações que contribuíram com o trabalho;

Enfim, agradeço a todos que, de uma forma ou de outra, contribuíram com sua amizade e com sugestões efetivas para a realização deste trabalho, gostaria de expressar minha profunda gratidão.

Muito obrigada!

“Nenhum obstáculo é grande demais quando
confiamos em Deus.”

Aristóteles

RESUMO

As infecções hospitalares (IHs) são responsáveis por taxas significativas de morbidade e mortalidade em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTINs), resultando ainda em hospitalização prolongada e aumento nos custos hospitalares. As infecções de corrente sanguínea associadas ao cateter (ICS-AC) são frequentes, muitas vezes fatais e de custo elevado, particularmente no grupo de neonatos de baixo peso em unidades de países em desenvolvimento como o Brasil. O objetivo do estudo foi determinar a incidência de ICS neonatal hospitalar, bem como a etiologia e o perfil de resistência aos antimicrobianos, analisar as características dos neonatos infectados e investigar a patogênese dessas infecções em neonatos críticos internados na UTIN do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia-MG. O estudo de coorte prospectiva foi realizado no período entre Janeiro e Dezembro de 2011. Foram investigados 264 neonatos em uso de cateter venoso central (CVC) através de vigilância “National Healthcare Safety Network”. As hemoculturas foram realizadas pelo método automatizado (BACTEC /VITEK®) no setor de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU. Adicionalmente, foram realizadas culturas de mucosa nasal, intestinal, pele no sítio de inserção, canhão e ponta de CVC. A incidência de infecção de corrente sanguínea associada e relacionada à CVC foi de 16,7 e 4,4/1000 dias CVC, respectivamente. A incidência de ICS associada ao uso de CVC foi maior (32%), nos neonatos com peso entre 1001 -1500g. Assim como nas ICS associadas ao CVC, o cateter central de inserção periférica (PICC) foi o responsável pela maior frequência (78,5%) de ICS relacionada ao CVC, com destaque também para faixa de peso de 1001 a 1500g. O principal agente etiológico de sepse com diagnóstico microbiológico foi *Staphylococcus epidermidis* (51%), seguido de *S. aureus* (10,6%), bacilos Gram negativos (21,27%) *Candida albicans* (7,54%) e *Candida tropicalis* (2,12%). Dos 43 neonatos com ICS, 24 apresentaram alguma correlação com os sítios: pele, canhão, ponta do CVC e intestino diferenciando as rotas de aquisição para ICS em provável intraluminal, extraluminal, indeterminado e provável translocação intestinal. No total, foi realizada coleta dos sítios narina e região perianal de 96 neonatos, dos quais cerca de 36,7% estavam colonizados na narina e 56,0% no intestino, em pelo menos uma das coletas realizadas. Os microrganismos Gram positivos foram os mais frequentes na narina, sendo o *S.epidermidis* o principal representante (77,3%). Na região perianal os bacilos Gram negativos predominaram (48,6%), seguido dos fungos leveduriformes (35,8%). O uso de nutrição parenteral total, utilização de CVC tipo PICC e tempo de uso de CVC ≥ 16 dias foram os fatores de risco estatisticamente independentes para o desenvolvimento de ICS. A taxa de incidência de ICS neonatal hospitalar foi de 25,3%, sendo a sepse a principal síndrome infecciosa.

Palavras-chave: neonatos, infecções de corrente sanguínea, cateter venoso central.

ABSTRACT

Nosocomial infections (NIs) are responsible for significant rates of morbidity and mortality in Neonatal Intensive Care Units (NICUs), even resulting in prolonged hospitalization and increased hospital costs. The bloodstream infections associated with catheters (CA-BSI) are frequent, often fatal and costly, particularly in the group of newborns with low weight units in developing countries like Brazil. The aim of the study was to determine the incidence of neonatal hospital BSI, as well as the etiology and antimicrobial resistance profile, analyze the characteristics of infected neonates and to investigate the pathogenesis of these infections in newborns admitted to the NICU critics of the Clinical Hospital of the Federal University of Uberlândia-MG. The prospective cohort study was conducted between January/2011 and December/2011. In the total, 264 neonates were investigated using CVC through surveillance "National Healthcare Safety Network." Blood cultures were performed using an automated method (BACTEC / VITEK ®) in the microbiology laboratory of the hospital. Additionally, cultures were performed nasal mucosa, intestinal, skin at the insertion site, and barrel tip CVC. The incidence of infection of the bloodstream associated with and related to the CVC was 16.7 and 4.4 / CVC 1000 days, respectively. The incidence of BSI associated with the use of CVC was higher (32%) in neonates weighing 1001-1500g. As in BSI associated with CVC, the PICC was responsible for the higher frequency (78.5%) of CVC-related BSI, especially also for weight range of 1001 to 1500 g. The main agent of sepsis with microbiological diagnosis was *Staphylococcus epidermidis* (51%), followed by *S. aureus* (10.6%), Gram-negative bacilli (21.27%), *Candida albicans* (7.54%) and *Candida tropicalis* (2.12%). Of the 43 neonates with BSI, 24 showed some correlation with the sites: skin, cannon tip of CVC and intestine differing routes of acquisition likely to BSI in intraluminal, extraluminal, indeterminate and likely intestinal translocation. Altogether, 96 neonates were collected in sites nostril and perianal region. Of these, about 36.7% were colonized in the nostril and 56.0% in the intestine, at least one of the collections. The gram positive were more frequent in the nostril, with the main representative *Streptococcus epidermis* (77.3%). Perianal the gram negative bacilli predominated 48.6%, followed by 35.8% Yeasts. The use of total parenteral nutrition, use of PICC and CVC type of CVC usage time ≥ 16 days were statistically independent risk factors for the development of BSI. A incidence rate of neonatal hospital BSI was 25.3%, being sepsis the main infectious syndrome.

Keywords: neonates, bloodstream infections, central venous catheter.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IHs	Infecções Hospitalares
UTINs	Unidades de Terapia Intensiva
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
CVC	Cateter Venoso Central
PICC	Cateteres centrais de inserção periférica
ICS –AC	Infecções de Corrente Sanguínea Associada ao Cateter
CVU	Cateter Venoso Umbilical
ICSRC	Infecções de Corrente Sanguínea Relacionada ao Cateter
SCon	<i>Staphylococcus</i> Coagulase Negativa
BGN	Bacilo Gram negativos
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
NHSN	“The National Healthcare Safety Network”
UFC	Unidade Formadora de Colônia
PBS	“Phosphate Buffered Saline”
TSB	“Tryptic Soy Broth”
ATCC	“American Type Culture Collection”
OF	Oxidase fermentative
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência a Saúde
DU	Densidade de Utilização
PVC	Polivinilcloro
TCLE	Termo de Consentimento Livre e esclarecido

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Taxas de incidência de sepse relacionada/associada a cateter vascular central por categorias de peso ao nascer, dos neonatos internados na UTIN do HC-UFU, no período entre Janeiro de 2011 a Dezembro de 2011.....	35
Tabela 2. Frequência de infecção de corrente sanguínea associada a diferentes tipos de cateter vascular central, conforme peso do neonato ao nascer, dos neonatos internados na UTIN do HC-UFU, no período entre Janeiro de 2011 a Dezembro de 2011.....	36
Tabela 3. Frequência de infecção de corrente sanguínea relacionada a diferentes tipos de cateter vascular central, conforme peso do neonato ao nascer.....	37
Tabela 4. Fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada à CVC em neonatos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2011.....	38
Tabela 5. Análise multivariada de fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada ao uso de CVC em neonatos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.....	39
Tabela 6. Microrganismos isolados de sangue de neonatos com Infecção de Corrente Sanguínea associada e relacionada à cateter vascular central, internados na UTIN do HC-UFU, no período entre Janeiro de 2011 a Dezembro de 2011.....	40
Tabela 7. Espectro de resistência aos antimicrobianos de micro-organismos isolados de sangue de neonatos com ICS, internados na UTIN do HC-UFU, no período de janeiro/2011 a dezembro/2011.....	41
Tabela 8. Patogênese das infecções associadas a cateter venoso central em 24 neonatos críticos internados na UTIN do HC-UFU, no período de Janeiro/2011 a Dezembro/2011.....	42
Tabela 9. Microrganismos detectados na análise de colonização da narina e intestino em 96 neonatos críticos internados na UTIN do HC-UFU no período entre Janeiro/2011 a Dezembro/2011.....	43

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	JUSTIFICATIVA.....	21
3	OBJETIVOS.....	22
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	23
4.1	Instituição.....	23
4.2	Desenho do estudo.....	23
4.3	Critério de inclusão.....	23
4.4	Definições.....	23
4.4.1	<i>Sistema NHSN.....</i>	23
4.4.2	<i>Infecção de corrente sanguínea hospitalar.....</i>	24
4.4.3	<i>Infecção de corrente sanguínea primária.....</i>	24
4.4.4	<i>Colonização da ponta do cateter/Infecção assintomática.....</i>	24
4.4.5	<i>Infecção de corrente sanguínea associada ao cateter.....</i>	24
4.4.6	<i>Infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter.....</i>	25
4.4.7	<i>Translocação Intestinal.....</i>	25
4.5	Técnicas Microbiológicas.....	25
4.5.1	<i>Pele no sítio de inserção do CVC.....</i>	25
4.5.2	<i>Ponta do CVC.....</i>	25
4.5.2.1	<u>Técnica Semi- quantitativa de Maki ou “Roll-plate”.....</u>	26
4.5.2.2	<u>Técnica do “vortexing” (quantitativa).....</u>	26
4.5.3	<i>Canhão do cateter.....</i>	26

4.5.4	<i>Sangue</i>	27
4.5.5	<i>Pesquisa de colonização</i>	27
4.5.5.1	<i>Mucosa nasal</i>	27
4.5.5.2	<i>Intestino</i>	27
4.5.6	<i>Estocagem das amostras</i>	28
4.5.7	<i>Identificação das amostras</i>	28
4.5.7.1	<i>Identificação de <i>Staphylococcus</i> sp</i>	28
4.5.7.2	<i>Identificação das espécies de <i>Staphylococcus</i> coagulase negativa</i>	29
4.5.7.3	<i>Identificação de Bactérias Gram negativas (Enterobacteriaceae)</i>	31
4.5.7.4	<i>Bactérias Não Fermentadoras: <i>Pseudomonas aeruginosa</i></i>	31
4.5.7.5	<i>Identificação de fungos leveduriformes</i>	32
4.6	<i>Análise estatística</i>	32
4.6.1	<i>Fórmulas utilizadas</i>	32
4.7	<i>Comitê de Ética</i>	33
5	RESULTADOS	34
6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS	51
	ANEXO A - Ficha De Vigilância De Infecção Hospitalar	59
	ANEXO B - Termo De Consentimento Livre E Esclarecido	61
	ANEXO C – Aprovação Comité De Ética E Pesquisa – CEP	63

1 INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares (IHs) são responsáveis por taxas significativas de morbidade e mortalidade em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTINs), resultando ainda em hospitalização prolongada e aumento nos custos hospitalares (WEI et al., 2005). Elas são consideradas um grave problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, devido à limitação de recursos humanos e financeiros (ZAIDI et al., 2005). Há poucas informações disponíveis sobre a incidência de IH em países em desenvolvimento (PITTET et al., 2008). No Brasil, alguns estudos evidenciam a importância do problema representado pelas infecções hospitalares em neonatos críticos (COUTO et al., 2007; PESSOA-SILVA et al., 2004).

A infecção de corrente sanguínea (ICS) em neonato crítico é classificada em precoce (perinatal) e tardia (hospitalar), sendo a primeira quando diagnosticada nas primeiras 48 horas e a segunda com mais de 48 horas de internação (VERGNANO et al., 2005). As infecções precoces representam cerca de 10% nas UTINs (SEALE et al., 2009). Na UTIN do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia é de cerca de 8% (VON DOLINGER DE BRITO et al., 2007).

Os neonatos críticos cuidados em UTINs são imunocomprometidos e submetidos a procedimentos invasivos que comprometem os mecanismos de defesa do organismo (PITTET et al., 2008). Entre os fatores de risco mais associados às infecções de corrente sanguínea destacam-se: uso de cateter venoso central (CVC), baixa idade gestacional, baixo peso e uso de nutrição parenteral. Outras variáveis importantes incluem: gravidade da doença de base, tempo de internação e uso de antibióticos (CURTIS; SHETTY, 2008).

O uso de CVC tem sido de grande utilidade clínica já que permitem o acesso rápido da corrente sanguínea, sendo utilizados para inúmeras finalidades como a administração de fluidos endovenosos, medicamentos, nutrição parenteral total, hemodiálises, entre outras. No entanto, estes dispositivos não estão isentos de riscos de complicações mecânicas e infecciosas. As infecções relacionadas a cateteres constituem uma das principais causas de bacteremia nosocomial primária (PERLMAN et al., 2007).

Existem diferentes tipos de CVC variando o material constituinte e o modo de inserção. Cateteres centrais de inserção periférica (PICC) têm sido usados no tratamento de neonatos há três décadas (PAULSON; MILLER, 2008), especialmente em prematuros que requerem acesso venoso de longa duração e possuem baixo peso (TROTTER, 1998). Em UTINs, os PICCs são usados preferencialmente por permitir sua permanência por até 80 dias com taxa de infecção inferior a 10% (VERGUNTA et al., 2005).

Os cateteres venosos umbilicais (CVU), usados durante as primeiras duas semanas de vida para administração de fluidos e nutrição parenteral, garantem menor estresse e um acesso intravenoso seguro ao neonato (SHAMA; PATOLE; WHITEHALL, 2002). Entretanto, existem complicações associadas a este acesso incluindo arritmias, trombose intracardíaca, embolia pulmonar e sistêmica, endocardite, perfuração do miocárdio, hemorragia e infecção (ÖNAL et al., 2004). Desde 1960, os cateteres arteriais umbilicais são usados para monitoramento hemodinâmico, coleta de gasometria, amostras de sangue para exames laboratoriais e controle de glicose sanguínea e apresentam uma taxa de infecção de aproximadamente 10%, entre outras complicações (WYERS; McALISTER, 2002).

A exposição ao CVU por mais que cinco dias aumenta o risco de infecção no mínimo em 20 vezes, e no caso do cateter arterial umbilical o risco aumenta em 16 vezes (NAGATA; BRITO; MATSUO, 2002).

Em várias UTINs pode-se observar o uso preferencial do PICC devido ao fato de estarem associados a um baixo risco de ICS associada a cateter (ICS-AC) quando comparado a cateteres centrais inseridos percutaneamente (*intracath*) na subclávia, jugular interna ou veia femoral (VERGUNTA et al., 2005). Entretanto, alguns estudos demonstram que PICC apresenta taxas de ICS associada a cateter semelhante aos demais cateteres centrais quando inseridos em neonatos de muito baixo peso com uma variação de 10 a 30 por 1000 cateteres dia (FOO et al., 2001; SAFDAR; MAKI, 2004; SAFDAR; FINE; MAKI, 2005).

Há uma variação significativa no uso de CVU (1,9 a 60,3%), cateter percutâneo (PICC) (0,2 a 48,1%) e cateter inserido cirurgicamente (0 a 20,5%). A duração média do uso de CVC é de quatro dias para o CVU, 10 dias para cateter percutâneo e 16 dias para

cateter inserido cirurgicamente e a taxa de infecção associada é de 8,6%, 21,9% e 7,8% respectivamente (CHIEN et al., 2002).

Alguns fatores complicam o uso de cateteres intravenosos, periféricos ou centrais, em neonatos críticos (MACIAS et al., 2005). A integridade muscular imatura do sistema vascular e o reduzido diâmetro vascular somado ao fluxo sanguíneo podem levar ao dano endotelial durante a inserção do cateter (JANES et al., 2000). Entretanto, a complicação mais comum é a ICS apresentando uma incidência de 4 a 42% (MAHIEU et al., 2001; KLEIN; ROOD; GRAHAM, 2003; PESSOA-SILVA et al., 2004). Infecção de corrente sanguínea associada à CVC em UTIN contribui significativamente para morbidade assim como aumenta os custos devido à hospitalização prolongada (SAFDAR; MAKI, 2004).

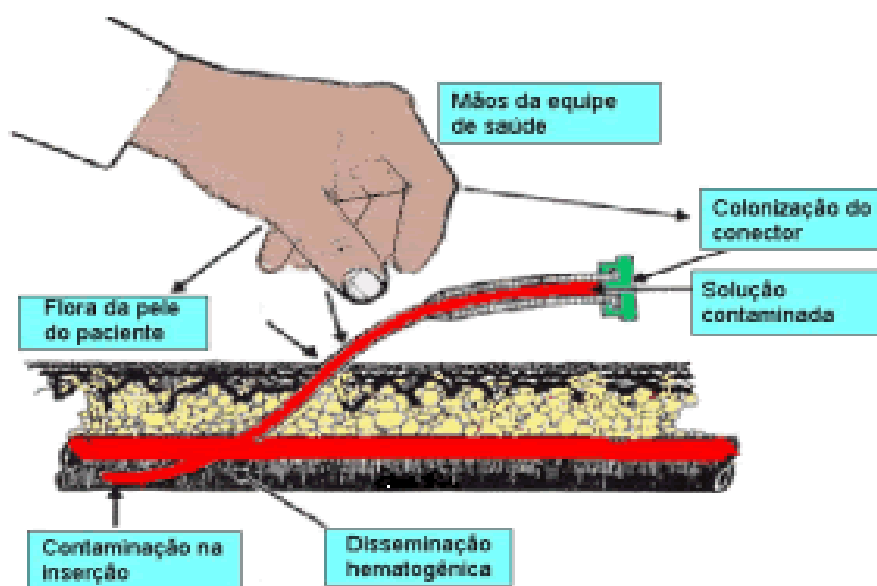
As infecções da corrente sanguínea relacionada a cateteres (ICSRC) são responsáveis por mais de 60% dos episódios de bacteremias nosocomiais em hospitais europeus. As altas taxas de ICSRC associadas ao crescente aumento das taxas de resistência bacteriana tornam essas infecções particularmente preocupantes. Várias condições têm sido apontadas como fatores de risco para o desenvolvimento de ICSRC, tais como a duração do cateterismo, a colonização cutânea no local da introdução do cateter, a manipulação freqüente da linha venosa, sua utilização para medir a pressão venosa central, o tipo de curativo utilizado, a doença de base e a gravidade do estado clínico. Aproximadamente 20% dos neonatos prematuros com peso de nascimento muito baixo (inferior a 1.500g) desenvolvem uma infecção sistêmica durante sua estada inicial no hospital (GARLAND et al., 2008).

Pessoa-Silva et al. (2004) em um estudo epidemiológico de infecções nosocomiais em neonatos no Brasil, revelaram que assim como a pneumonia, as ICSs constituem as principais infecções nosocomiais que acometem neonatos, e isso se torna substancialmente preocupante ao se tratar de neonatos com peso de nascimento muito baixo. As ICS – AC alcançaram no estudo em questão uma taxa de aproximadamente 35% dos casos diagnosticados (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004).

A patogenia das infecções relacionadas/associadas aos CVCs é multifatorial e complexa (DONNELL et al., 2002). As quatro vias pelas quais os microorganismos podem acessar os cateteres intravasculares são: extraluminal, intraluminal,

hematogênica ou via infusos contaminados. A pele é a principal fonte para colonização e infecção de cateter de curta duração. As bactérias que estão na pele do paciente migram ao longo de sua superfície, colonizando a extremidade distal, resultando em infecção (MAKI; RINGER; LVARADO, 1991). Entretanto, esses microorganismos também podem colonizar a superfície interna do cateter, onde aderem podendo tornar-se incorporados a um biofilme que permite a sustentação da infecção local e a disseminação hematogênica. A colonização intraluminal pode ocorrer através da manipulação do canhão, quando da sua utilização para administração de medicamentos. Quando cateteres são utilizados por longos períodos, a colonização intraluminal é maior do que extraluminal. Por outro lado, a contaminação por via hematogênica ou infusão de substâncias contaminadas é relativamente incomum (ELLIOT, 1993; MERMEL et al., 2001; DONLAN; COSTERTON, 2002). A contaminação pela via hematogênica pode ocorrer a partir de um foco infeccioso à distância (ICS secundária), por exemplo: pneumonia, infecção gastrointestinal ou do trato urinário (WESTERBEEK et al., 2006).

Figura 1. Vias de acesso dos microrganismos aos cateteres intravasculares.



Em neonatos prematuros, a combinação de um sistema imunológico imaturo e a presença de bactérias potencialmente patogênicas na microbiota intestinal representa o risco de translocação através da mucosa intestinal resultando em sepse (WESTERBEEK et al., 2006). O desenvolvimento desta microbiota inicia no momento do nascimento e é

influenciado por vários fatores tais como: idade gestacional, tipo de parto, ambiente na unidade, tipo de alimentação e uso de antibiótico (HAMMERMAN; BIN NUN; KAPLAN, 2004). A colonização bacteriana no intestino de neonatos, especialmente por bactérias benéficas como lactobacilos, é retardada nas crianças em uso de antibióticos (DONNELL et al., 2002).

Atualmente, o principal patógeno responsável por ICS, independente de ser associado ou relacionado ao CVC, em países desenvolvidos é o *Staphylococcus coagulase negativa* (SCoN), seguido do *S. aureus* (AZIZ et al., 2005; BRADY et al., 2005). Entre os SCoN, destaca-se a espécie *S. epidermidis*, devido a prevalência deste microrganismo na microbiota da pele. O *S. epidermidis* coloniza mucosas, incluindo as do intestino, narina e garganta, podendo translocar desses sítios para a corrente sanguínea. Como a pele do recém-nascido é mais fina e não é totalmente queratinizada, o SCoN pode penetrar mais facilmente do que nos demais pacientes. Contudo, a interpretação de hemoculturas positivas para os SCoN é particularmente difícil devido ao fato desses microrganismos colonizarem a pele e as membranas mucosas durante a coleta de sangue. A esse respeito, investigadores têm utilizado uma variedade de critérios clínicos e laboratoriais para distinguir contaminação de bacteremia. Assim, o diagnóstico de bacteremia tem sido feito com base nos dados clínicos dos pacientes e no isolamento de microrganismos idênticos em duas ou mais hemoculturas. Entretanto, como o volume sanguíneo é pequeno em recém-nascidos prematuros com baixo peso, somente uma hemocultura é geralmente realizada para se evitar a necessidade e os riscos de transfusões devido à venopunções constantes. É importante destacar outros agentes etiológicos importantes de ICS incluindo os Bacilos Gram negativos (BGNs) da família Enterobacteriaceae e não fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, que são prevalentes em países em desenvolvimento. (COUTO et al., 2007; SRIVASTAVA; SHETTY, 2007). Na UTIN do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, a etiologia é também predominante por cocos Gram positivos (60%) com os bacilos Gram negativos correspondendo a 30% (VON DOLINGER DE BRITO et al., 2007).

Outro fator relevante associado às ICSs é a ocorrência cada vez mais comum de patógenos resistentes aos antimicrobianos (RUSSEL et al., 2008). A frequência de SCoN e *S. aureus* resistentes à oxacilina/meticilina, enterococos resistentes à

vancomicina, BGNs resistentes às cefalosporinas de terceira geração e *Candida* não-*albicans* resistentes ao fluconazol vêm aumentando nos últimos anos (REACHER et al., 2000). No tocante a resistência à metilina em amostras de pacientes críticos, incluindo neonatos, a frequência de amostras de SCoN resistentes é ainda mais expressiva do que aquela observada para as de *S. aureus* (KREDIET et al., 2001).

Há poucos estudos sobre a patogenia destas infecções em neonatos (GARLAND, 2009). Embora Garland (2009) sugiram o mesmo mecanismo, há evidências que a translocação da mucosa intestinal responda por 84% dos episódios de sepse (DONNEL et al., 2002).

2 JUSTIFICATIVA

Como a assistência materno-infantil no Brasil é usualmente precária, e as maternidades de hospitais públicos estão com uma demanda acima de suas capacidades, a situação da população de neonatos hospitalizados em UTINs é extremamente grave. Além disso, como os profissionais de saúde trabalham em condições muitas vezes inadequadas, o risco de infecções hospitalares com taxas significativas de morbidade e mortalidade é elevado.

Microrganismos como os estafilococos são os agentes mais comuns de bacteremias hospitalares entre neonatos críticos em função de sua maior suscetibilidade resultantes da imaturidade imunológica e por requererem cateteres vasculares para administração de alimento e medicamentos. É importante lembrar que a pele do neonato é mais permeável aos microrganismos sendo uma verdadeira “porta de entrada” para os patógenos hospitalares.

Adicionalmente, bactérias da família Enterobacteriaceae como *Klebsiellae pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia marscecens* e *Citrobacter freundii* assim como BGNs não fermentadoras como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* são igualmente importantes como agentes de infecção nesta população.

Apesar da grande importância, há ainda poucos relatos na literatura a respeito da epidemiologia de infecções relacionadas e associadas a diferentes tipos de acessos centrais em neonatos críticos.

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Determinar a incidência de ICS neonatal hospitalar em neonatos prematuros, assim como as ICS associadas/relacionadas à CVC.

Objetivos Específicos

- 1 Determinar a etiologia da ICS neonatal hospitalar e o perfil de resistência dos microrganismos isolados aos antimicrobianos;
- 2 Analisar as características dos neonatos infectados, com destaque para o baixo peso, idade gestacional, nutrição parenteral e uso de antibióticos;
- 3 Verificar a relação entre a ocorrência de ICS e a positividade de ponta de cateter, além do papel potencial da colonização da pele no sítio de inserção do CVC, do canhão do cateter e das mucosas nasal e intestinal na patogênese das infecções sanguíneas relacionadas à CVCs;

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Instituição

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) é um hospital terciário de ensino, apresentando cerca de 500 leitos. A UTIN do HC-UFU possui dez leitos de nível III e cinco leitos de nível II.

4.2 Desenho do estudo

Estudo coorte prospectivo de vigilância pelo sistema “National Healthcare Safety Network” (NHSN - 2008) para avaliação da ocorrência de sepse na UTIN de nível III e II no período entre janeiro de 2011 a dezembro de 2011.

a) *Vigilância Laboratorial*: visitas diárias foram realizadas ao laboratório do hospital para obtenção das culturas dos microrganismos isolados do sangue dos neonatos internados.

Uma ficha individual com dados pessoais, demográficos, clínicos e fatores de risco para aquisição de infecção foi preenchida de todos os neonatos da unidade. Adicionalmente, foram considerados os usos de alimentação parenteral, com e sem lipídeos, e de antibióticos.

4.3 Critério de inclusão

Foram incluídos no presente estudo todos os neonatos em uso CVC, cujos responsáveis permitissem sua participação na pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE).

4.4 Definições

4.4.1 Sistema NHSN

É um sistema de vigilância cooperativo entre o “Centers for Disease Control and Prevention” e há mais de 300 hospitais participando voluntariamente para criar um banco de dados de infecção hospitalar nacional nos Estados Unidos.

4.4.2 Infecção de corrente sanguínea hospitalar

É aquela em que uma ou mais hemoculturas apresentam o mesmo microrganismo, após 72 horas de vida, e com suspeita clínica de infecção.

Para diferenciar entre infecção hospitalar e infecção de origem materna, é necessário que um isolado de cultura de sangue do neonato seja diferente de um isolado materno ou que ocorra no mínimo sete dias após o tratamento de uma infecção, cuja cultura de sangue foi positiva durante as primeiras 72 horas de vida (NHSN, 2008).

4.4.3 Infecção de corrente sanguínea primária

Bacteremia ou candidemia sem documentação de infecção em sítio conhecido (EGGIMANN; SAX; PITTET, 2004) ou que o sítio seja o CVC.

4.4.4 Colonização da ponta do cateter/Infecção assintomática

É caracterizada pela ausência de sinais de infecção no sítio de inserção do cateter e crescimento de microrganismos $\geq 10^3$ Unidades Formadoras de Colônia (UFC)/mL (em avaliação quantitativa) ou ≥ 15 UFC/mL (em avaliação semi-quantitativa) (EGGIMANN; PITTET, 2002).

4.4.5 Infecção de corrente sanguínea associada ao cateter

Bacteremia como critério microbiológico, manifestações clínicas de sepse, mas sem confirmação laboratorial da colonização da ponta do CVC (ÖNCÜ et al, 2003).

4.4.6 Infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter

Apresenta hemocultura positiva com o mesmo microrganismo presente na ponta do cateter (em avaliação quantitativa ou semi-quantitativa) e ausência clínica e microbiológica de outra fonte de infecção (NHSN, 2008).

4.4.7 Translocação Intestinal

A translocação microbiana será diagnosticada se o microrganismo isolado a partir da cultura de sangue for idêntico àquele isolado no reto dentro de duas semanas precedendo o episódio de sepse (DONNEL, et al., 2002).

4.5 Técnicas Microbiológicas

4.5.1 Pele no sítio de inserção do CVC

A coleta do material foi realizada após 48 horas e posteriormente com sete e 14 dias de inserção do cateter. Foi colocado um campo fenestrado delimitando uma área de 20cm² da pele em torno do sítio de inserção do cateter e a coleta realizada com auxílio de um swab pré-umedecido em salina esterilizada, que foi colocado em um tubo contendo 1mL de salina esterilizada, agitado em vortex, e cerca de 0,1mL de suspensão resultante foi inoculada em placas de ágar sangue e manitol salgado, seguindo-se incubação por 48 horas. As culturas foram consideradas positivas quando houver um crescimento de ≥ 200 UFC/20cm² de camada córnea (MAKI; RINGER; LVARADO, 1991).

4.5.2 Ponta do CVC

No momento em que o cateter foi removido pela equipe de enfermagem da unidade, sob as orientações da equipe médica, e em condições assépticas, a ponta foi imediatamente armazenada em tubo estéril para a pesquisa. Abaixo está descrito a metodologia de cultivo deste material.

4.5.2.1 Técnica Semi- quantitativa de Maki ou “Roll-plate”

Após a remoção do cateter, um segmento de 5 cm do mesmo foi utilizado para o cultivo. No laboratório, o segmento do cateter foi transferido para a superfície de placa de petri contendo ágar sangue para realização da cultura semi-quantitativa. O segmento do cateter foi rolado de quatro a cinco vezes sobre a superfície da placa a qual foi posteriormente incubada a 35°C por 48 horas. O crescimento de ≥ 15 colônias na placa é indicativo de infecção e foi considerada como uma cultura semi-quantitativa positiva (MAKI; WEISE; SERAFIN, 1977).

4.5.2.2 Técnica do “vortexing” (quantitativa)

As culturas das pontas de cateter foram realizadas quantitativamente, usando a técnica de Brun Buisson, Rauss e Legrand (1987) ou vortexing com algumas modificações: um segmento de aproximadamente 5cm da ponta de cateter foi colocado em um tubo contendo 10mL de “Phosphate Buffered Saline” (PBS) + 0,1 % de *tween* 80 e agitado em vortex por 1 minuto. Posteriormente, 0,1 mL do líquido foi inoculado em placa de ágar sangue e incubada a 35°C por 48 horas. As culturas foram consideradas positivas quando houve crescimento de igual ou superior a 10^3 UFC/mL.

4.5.3 Canhão do cateter

Foi realizada uma coleta utilizando swab pré-umedecido em salina esterilizada após 48 horas e com sete dias da inserção do cateter. O swab foi colocado em um tubo com 1mL de PBS e em seguida, cerca de 0,1 mL foi inoculado em placas de ágar sangue e manitol salgado que foram incubadas a 35°C por 48 horas. Após a incubação as placas foram submetidas à análise qualitativa das colônias.

4.5.4 Sangue

O espécime de sangue foi obtido através de punção venosa periférica. A hemocultura foi realizada inoculando-se 0,5 a 1,0 mL de sangue em um frasco do sistema comercial automatizado Bactec/Alert® (Vitek System). Quando a cultura em caldo positiva realizou-se um subcultivo em placa contendo àgar sangue e incubada a 35°C por 48 horas. Este procedimento é uma rotina da unidade para os neonatos que apresentam sintomas clínicos de sepse. Para tanto, os pesquisadores tiveram acesso aos resultados da hemocultura no laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU, juntamente com os resultados de antibiograma. Os isolados bacterianos em placas de àgar sangue, foram cedidos gentilmente pela coordenadora do Laboratório Msc. Viviene Almeida.

4.5.5 Pesquisa de colonização

No total, foi possível a coleta de 96 neonatos internados no período de janeiro a dezembro de 2011. A coleta do material foi realizada após 48 horas, 7 e 14 dias da inserção do cateter ou até que houvesse hemocultura positiva. Abaixo está descrito maiores detalhes sobre o procedimento realizado.

4.5.5.1 Mucosa nasal

Amostra de uma das narinas foi colhida com o auxílio da equipe de enfermagem. A coleta foi realizada com auxílio de um swab e em seguida foi colocado em um tubo contendo 1 mL de salina esterilizada. A amostra foi inoculada em placas contendo ágar sangue e ágar manitol salgado e incubadas a 35°C por 48 horas.

4.5.5.2 Intestino

Amostra da região perianal foi colhida com o auxílio da equipe de enfermagem. A coleta foi realizada utilizando swab e em seguida foi colocado em um tubo contendo 1 mL de salina esterilizada. Em seguida a amostra foi cultivada em ágar MacConkey e ágar sangue.

4.5.6 Estocagem das amostras

Todas as amostras obtidas de infecção e de colonização dos diversos sítios foram estocadas até a realização dos demais testes, em tubos contendo TSB (Biolife) acrescidos de glicerol 20% e mantidos no freezer a -20°C.

4.5.7 Identificação das amostras

Os isolados obtidos a partir de colonização de ponta de CVC, canhão, sítio de inserção do cateter, narina e intestino foram identificados utilizando técnicas fenotípicas clássicas segundo Bannerman (2003) e MacFaddin (1976). Os testes estão listados a seguir:

4.5.7.1 Identificação de *Staphylococcus* sp.

As amostras foram inicialmente diferenciadas quanto às características morfo-tintórias através do método de Gram, e identificadas pelos testes fenotípicos:

- a) Produção da enzima catalase: As amostras padrão *S. aureus* ATCC 25923 e *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 foram utilizadas como controles positivo e negativo, respectivamente.
- b) Atividade de DNA-se: foi utilizada a ATCC 25923 de *S. aureus* como controle positivo.
- c) Presença de coagulase:
 - Coagulase ligada: foi utilizado o reagente Staphyclin- Slidex Staphclin Latex agglutination test (Laborclin, Paraná, Brasil).
 - Coagulase livre: Amostras padrão de *S. aureus* ATCC 25923 e *S. epidermidis* ATCC 12228 foram utilizadas como controles positivo e negativo, respectivamente.

As amostras identificadas como *Staphylococcus* coagulase negativa foram submetidas a testes adicionais para identificação quanto à espécie.

4.5.7.2 Identificação das espécies de *Staphylococcus* coagulase negativa

a) Produção de coagulase ligada (fator “clumping”)

O teste foi realizado em lâmina de microscopia através da adição de uma gota de plasma de coelho e uma suspensão bacteriana em salina. O controle do teste foi realizado utilizando-se apenas a suspensão bacteriana sem o plasma. A leitura foi feita após 60 segundos pela visualização da reação de aglutinação. A amostra padrão utilizada como controle positivo foi *S. aureus* ATCC 25923 e a amostra de *S. epidermidis* ATCC 12228 foi utilizada como controle negativo.

b) Produção de coagulase livre

Colônias foram transferidas para tubo contendo plasma de coelho diluído na proporção de 1:4 em solução salina. A leitura para verificação de coagulação foi feita em 4 horas e a confirmação de resultado negativo após 24 horas de incubação a 37°C em banho-maria. Amostras padrão de *S. aureus* ATCC 25923 e *S. epidermidis* ATCC 12228 foram utilizadas como controles positivo e negativo, respectivamente.

c) Produção de hemólise

A observação visual de hemólise foi realizada em ágar sangue de carneiro desfibrinado com leitura em 24, 48 e 72 horas a 35°C. O aparecimento de zona de hemólise intensa ao redor das colônias após 48 horas de incubação foi indicativo de hemólise positiva. Já uma zona de hemólise fraca ou ausente em até 72 horas foi sugestiva de hemólise fraca ou negativa, respectivamente. As amostras padrão de *S. haemolyticus* CCM 2737 e *S. epidermidis* ATCC 12228 foram utilizadas como controles de hemólise positiva e negativa, respectivamente.

d) Produção da enzima pirrolidonil arilamidase

Foi feita uma suspensão da amostra em caldo TSB, contendo 0,01% de L-pirroglutamil- β -naftilamina (Sigma Chemical Company) para verificar a produção da enzima pirrolidonil arilamidase. A leitura do teste foi realizada 4 horas após incubação a 37°C em banho-maria, pela adição de uma gota de solução reveladora de

dimetilaminocinamaldeído a 1% (Sigma Chemical Company) em HCl a 10% (v/v). O aparecimento de coloração rosa ou púrpura dentro de 10min, sob agitação leve, foi considerado indicativo de resultado positivo. Foi utilizada a amostra padrão *S. haemolyticus* CCM 2737, como controle positivo e como controle negativo a amostra padrão de *S. epidermidis* ATCC 12228.

e) Suscetibilidade à novobiocina

Uma suspensão bacteriana diluída em salina esterilizada na turvação correspondente ao tubo 0,5 da escala McFarland ($\cong 10^8$ UFC/ml) foi semeada com auxílio de swab em ágar Mueller-Hinton (Difco Laboratories) e incubada a 35°C por 24 horas após a aplicação de um disco contendo 5µg de novobiocina (CECON). Amostras que apresentaram halos de inibição menores ou iguais a 16 mm foram consideradas resistentes a novobiocina. Este teste foi utilizado de forma complementar para espécies suspeitas de serem novobiocina-resistentes como: *S. saprophyticus*, *S. conhui*, *S. xylosus* e *S. sciuri*. As amostras padrão utilizadas como controle foram de *S. saprophyticus* CCM 883 (controle positivo) e *S. epidermidis* ATCC 12228 (controle negativo).

f) Teste da urease

Foi realizado em tubo de caldo uréia de Rustigian & Stuart (Difco Laboratories), pH 6,8, acrescido de 2% de uréia (Reagen). A leitura foi feita após 48-72 horas de incubação a 35°C, sendo a mudança de coloração do meio amarela para vermelha considerada como positiva. As amostras padrão de *S. epidermidis* ATCC 12228 e *S. haemolyticus* CCM 2737 foram utilizadas como controles positivo e negativo, respectivamente.

g) Teste de ornitina descarboxilase

Foi verificada em caldo com 1 mL de base Mueller (Difco Laboratories) (pH 6,0) contendo 1% de L(+) ornitina (Sigma Chemical Company) seguida da adição de uma gota de óleo mineral esterilizado, após 72 horas de incubação a 35°C. A mudança da

coloração do meio para amarelo foi indicativa de resultado negativo. Este teste foi utilizado de forma complementar na identificação de amostras suspeitas de *S. lugdunensis*. As amostras padrão de *S. lugdunensis* DSM 4804 e *S. aureus* ATCC 25923 foram utilizadas como controles positivo e negativo, respectivamente, da descarboxilação da ornitina.

h) Fermentação de carboidratos

Foi realizada em tubo com caldo contendo vermelho de fenol, pH 7,4, acrescido de 1% de cada um dos seguintes carboidratos: manitol, manose e trealose (Sigma Chemical Company). A leitura foi feita após incubação à 35°C por 72 horas. A modificação da coloração do meio de vermelho para amarelo foi considerada como resultado positivo. As amostras padrão de *S. epidermidis* ATCC 12228 e *S. haemolyticus* CCM 2737 foram utilizadas como controles positivo ou negativo nestes testes.

4.5.7.3 Identificação de Bactérias Gram negativas (Enterobacteriaceae)

Depois de realizada coloração de Gram para análise morfo-tintorial dos BGNs, os seguintes testes foram realizados: oxidase e metabolismo Oxidativo/Fermentativo (OF), fermentação da lactose, glicose, arginina e ornitina, motilidade, atividade ureásica, produção de indol, lisina desaminase, lisina descarboxilase, citrato, (KONEMAN et al., 2001).

4.5.7.4 Bactérias Não Fermentadoras: *Pseudomonas aeruginosa*

Depois de realizada a coloração de Gram para análise morfo-tintorial dos BGNs, aqueles que forem oxidase positivo e OF negativo foram inoculados em ágar *Pseudomonas* seguido de incubação à 37°C por 24 horas. As colônias foram identificadas como *P. aeruginosa* pelos testes: lisina, arginina, gelatina, esculina, crescimento a 42°C, pigmento esverdeado, oxidase e avaliação da motilidade (KONEMAN et al., 2001).

4.5.7.5 Identificação de fungos leveduriformes

As amostras foram identificadas no Laboratório do Curso Técnico em Análises Clínicas, da Escola Técnica de Saúde/UFU, sob a orientação do Prof. Dr. Reginaldo Santos Pedroso. As amostras de colonização também foram cultivadas em placas de agar Sabouraud Dextrose e subcultivadas em CHROMagar™ *Candida* (DIFCO) para caracterização presuntiva das colônias em *Candida albicans* (colônias com coloração verde), *C. tropicalis* (colônias com coloração azul), *C. krusei* (colônias com coloração rosa) e outras espécies (colônias com coloração branca). As placas foram incubadas à temperatura de 35°C, por 24 às 72 horas.

As leveduras foram identificadas pela metodologia clássica (provas de tubo germinativo, microcultivo em ágar fubá Tween 80, assimilação de fontes de carbono e nitrogênio), formação de pigmento em meios cromogênicos, e confirmadas com o auxílio do sistema de identificação AUXACOLOR™ 2 (BIO-RAD IM, França), seguindo as instruções do fabricante.

4.6 Análise estatística

Foi realizada análise estatística para confirmação da significância dos principais fatores de risco para ICS associada a cateter. Para isto foram realizados o teste do qui-quadrado para comparação entre as variáveis qualitativas, o teste exato de Fisher para analisar as variáveis qualitativas com N menor ou igual a 5 e o teste *t* de Student para analisar variáveis quantitativas. Estes dados foram analisados através do programa Epi Info Software versão 2000 (CDC, Atlanta).

Os fatores de risco que apresentaram significância ($P \leq 0,05$) na análise univariada foram reavaliados pelo modelo de regressão logística (análise multivariada) através do programa SPSS PC versão 11.0 (SPSS, Chicago).

4.6.1 Fórmulas utilizadas

Densidade de Utilização(DU): N° de procedimentos dia/N° de pacientes dia

Taxa de sepse com confirmação laboratorial/1000: N° de sepse com confirmação $\times 1000 / N^{\circ}$ de pacientes dia

Taxa de sepse relacionada à CVC/1000: N° de infecção cateter $\times 1000 / N^{\circ}$ cateter dia.

4.7 Comitê de Ética

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia (CEP-UFU), com protocolo de número 328/099 (Anexo III).

5 RESULTADOS

Foram investigados 264 neonatos que tiveram pelo menos um CVC inserido por um período mínimo de 24 horas, totalizando 3.162 cateteres/dia, 4.389 pacientes/dia. Destes, 43 (16,3%) pacientes desenvolveram ICS, totalizando 67 episódios. A ICS representou a principal síndrome infecciosa com 75,3% do total.

No total, 96 (36,3%) neonatos apresentaram baixo peso (≤ 1500 g), e destes, 26 (60,4%) apresentaram ICS hospitalar. A mortalidade total entre os pacientes infectados foi de 25,6%.

Com relação à estratificação segundo critérios do NHSN, 41,3% dos neonatos tinham peso entre 1501 - 2500g, seguido de 36,35% com muito baixo peso (<1500 g) e o restante (acima de 2500g), totalizou 22,35%. A maior densidade de utilização de CVCs foi verificada na faixa de peso ao nascer entre 1001 a 1500g, mas a maior taxa de sepse associada ao uso do cateter foi constatada naqueles com muito baixo peso ≤ 750 g (Tabela 1).

As taxas de incidência de ICS associada por faixa de peso estão descritas na Tabela 1. Nos pacientes com peso ≤ 750 g a taxa de ICS associada por 1000 CVC/dia foi de 39,2, seguida de 19,9/1000 cateter/dia para os neonatos com peso entre 751 a 1000g. Com relação a taxa de ICS relacionada a CVC destacaram-se aquela referente a ≤ 750 g (13,1%), seguida de 1001 a 1500g (5,2%).

Tabela 1- Taxas de incidência de sepse relacionada/associada a cateter vascular central por categorias de peso ao nascer, dos neonatos internados na UTIN do HC-UFU, no período entre Janeiro a Dezembro de 2011.

Peso (gramas)	Nº pacientes	Sepse	Sepse	Nº CVC-dia	Nº pacientes-dia	DU
	N(%)	Associada / 1000 CVC dia	Relacionada / 1000 CVC dia			
≤ 750	11 (4,16%)	39,2	13,1	153	217	0,70
751 – 1000	21 (7,95%)	19,9	2,2	451	586	0,77
1001 - 1500	64 (24,24%)	13,9	5,2	1149	1488	0,77
1501 - 2500	109 (41,3%)	16,8	3,4	889	1365	0,65
≥ 2501	59 (22,35%)	13,4	3,8	520	733	0,71
Total	264	16,7	4,4	3.162	4.389	0,72

Nota: CVC: Cateter Vascular Central; DU: Densidade de utilização DU = Nº procedimentos dia/ Nº paciente dia.

Fonte: A autora.

Neste estudo, todas as ICS foram associadas ao CVC. A tabela 2 mostra a frequência de ICS associada a diferentes tipos de CVC por categoria de peso ao nascer. A incidência de infecção associada ao uso de CVC foi maior nos neonatos com peso entre 1001 - 1500g (32%).

Verificou-se também que o PICC foi responsável pela maior incidência de ICS em relação aos demais cateteres.

Tabela 2- Frequência de ICS associada a diferentes tipos de cateter vascular central, conforme peso do neonato ao nascer, dos neonatos internados na UTIN do HC-UFU, no período entre Janeiro de 2011 a Dezembro de 2011.

Peso ao nascer (g)	Umbilical N(%)	PICC N(%)	Flebotomia N(%)	"Intracath" N(%)	Total N(%)
DU ≤ 750	0,15 0	0,65 5(12,2)	0,48 0	0,32 0	0,72 5(9,4)
751- 1000	1 (12,5)	8 (19,5)	0	0	9(16,9)
1001- 1500	4 (50)	13(31,7)	0	0	17(32,0)
1501- 2500	2 (25)	11(26,8)	1 (50)	1 (50)	15(28,3)
≥ 2501	1 (12,5)	4 (9,7)	1 (50)	1 (50)	7(13,2)
Total	8(15,0)	41(77,3)	02(3,7)	02(3,7)	53(20,0)

Fonte: A autora.

Na Tabela 3 estão demonstradas as frequências de ICS relacionada ao CVC. Assim como nas ICS associadas ao CVC, o PICC foi o responsável pela maior frequência de ICS relacionada ao CVC, com destaque para faixa de peso de 1001 a 1500g.

Tabela 3- Frequência de ICS relacionada a diferentes tipos de cateter vascular central, conforme peso do neonato ao nascer, dos neonatos internados na UTIN do HC-UFU, no período entre Janeiro a Dezembro de 2011.

Peso ao nascer (g)	Umbilical N(%)	PICC N(%)	Flebotomia N(%)	“Intracath” N(%)	Total N(%)
≤ 750	0	2 (18,1)	0	0	2 (14,2%)
751- 1000	0	1 (9,0)	0	0	1 (7,1%)
1001- 1500	1(100%)	5 (45,4)	0	0	6 (42,8%)
1501- 2500	0	2 (18,1)	0	1 (50%)	3 (21,4%)
≥ 2501	0	1 (9,0)	0	1 (50%)	2 (14,2%)
Total	1 (7,1%)	11 (78,5%)	0 (0)	2 (14,2%)	14 (5,3%)

Fonte: A autora.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de sepse associada ao uso de CVC foram ($P \leq 0,05$): peso < 750g, peso entre 751g – 1000g, idade gestacional ≤ 26 semanas, idade gestacional entre 27 e 31 semanas, tempo de internação superior a sete dias, uso de nutrição parenteral total, estar entubado, exposição a mais de três tipos de antibióticos, uso de CVC tipo flebotomia, PICC e umbilical, tempo de uso de CVC ≥ 16 dias (Tabela 4). Os resultados da regressão logística múltipla para fatores para sepse associada ao uso de CVC estão descritos na Tabela 4. O uso de nutrição parenteral total, uso de CVC tipo PICC e tempo de uso de CVC ≥ 16 dias foram os fatores de risco independentes para o desenvolvimento dessa infecção (Tabela 5).

Tabela 4- Fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada à CVC em neonatos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2011.

Fatores de risco	Infectado N= 43 (%)	Não infectado N= 86 (%)	P ^ε	RR ¹ (IC ²)
Peso (Gramas)				
<750	5(12,5)	0	0,001*	3,26 (2,50 – 4,25)
751-1000	7(16,2)	0	0,001*	3,39 (2,58 – 4,46)
1001-1500	14(32,5)	16(18,6)	0,078	1,59 (0,98 – 2,60)
1501-2500	10(23,2)	43(50,0)	0,003	0,43 (0,24 – 0,80)
>2500	7(16,2)	27(31,3)	0,067	0,54 (0,27 – 1,10)
Idade Gestacional (sem)				
≤ 26	7(16,2)	0	0,001*	3,39 (2,58 – 4,46)
27 – 31	17(39,5)	9(10,4)	<0,001*	2,59 (1,68 – 4,00)
32 – 36	10(23,2)	51(59,3)	<0,001	0,34 (0,18-0,63)
≥ 37	8(18,6)	26(30,2)	0,15	0,64 (0,33-1,24)
Tempo de internação (dias)				
≤ 7	3(6,9)	51(59,3)	<0,001	0,10 (0,03 – 0,32)
> 7	40(93)	35(40,6)	<0,001*	9,60 (3,13 – 29,42)
NTP	34(79)	15(17,4)	<0,001*	6,17 (3,24 – 11,73)
Entubado	26(60,4)	14(16,2)	<0,001*	3,40 (2,10 – 5,52)
Uso de antibiótico ≥ 3	17(39,5)	0	<0,001*	4,31 (3,08 – 6,03)
Tipo de CVC				
Flebotomia	4(9,3)	1(1,16)	0,042*	2,54 (1,53 – 4,23)
“Intracath”	3(6,9)	2(2,32)	0,205	1,86 (0,87 – 3,98)
PICC	40(93)	39(45,3)	<0,001*	8,44 (2,76 -25,83)
Umbilical	27(62,7)	10(11,6)	<0,001*	4,20 (2,58 – 6,83)
Tempo de uso CVC (dias)				
1-5	1(2,3)	15(17,4)	0,014	0,17 (0,02 – 1,14)
6-10	2(4,6)	14(16,2)	0,059	0,34 (0,09 – 1,29)
11-15	1(2,3)	12(14)	0,031	0,21 (0,03 – 1,42)
≥ 16	39(90,6)	5(5,8)	<0,001*	18,84 (7,19 – 49,31)

^ε P = ≤ 0,05; RR¹ = Risco Relativo; IC² = Intervalo de Confiança;

NTP = Nutrição Parenteral Total; CVC = Cateter Vascular Central; PICC= Cateter Central de Inserção Periférica

Fonte: A autora.

Tabela 5- Análise multivariada de fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada ao uso de CVC em neonatos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

Fatores de risco	<i>P</i> ^ε	RR ¹ (IC ²)
Peso (Gramas)		
<750	0,128	1,85 (0,95 – 2,45)
751-1000	0,112	2,01 (0,97 – 3,75)
Idade Gestacional (semanas)		
≤ 26	0,06	2,63 (1,72 – 3,98)
27 – 31	0,051	1,09 (0,78 – 2,19)
Tempo de internação (dias)		
> 7	0,010	3,54 (2,86 – 5,83)
NTP ⁵	0,001*	2,98 (1,52 – 4,56)
Entubado	0,06	1,16 (0,83 – 2,18)
Uso de antibiótico		
≥ 3	0,051	1,35 (0,86 – 2,91)
Tipo de CVC ⁶		
Flebotomia	0,09	1,58 (0,95 – 2,95)
PICC ⁷	0,011*	3,26 (1,82 – 8,25)
Umbilical	0,059	1,29 (0,98 – 3,81)
Tempo de uso CVC (dias)		
≥ 16	<0,002*	3,45 (1,86 – 8,65)

^ε $P = \leq 0,05$; RR¹ = Risco Relativo; IC² = Intervalo de Confiança;

Fonte: A autora.

O principal agente etiológico de sepse com diagnóstico microbiológico foi *S. epidermidis* (51%), seguido de *S. aureus* (10,6%), BGNs (21,27%) *C. albicans* (7,54%) e *C. tropicalis* (2,12%) (Tabela 6).

Tanto nas ICS associada (51%) e relacionada (92,3%) ao CVC o *S. epidermidis* se destacou como principal agente etiológico.

Tabela 6 – Microrganismos isolados de sangue de neonatos com ICS associada e relacionada a cateter vascular central, internados na UTIN do HC-UFU, no período entre Janeiro a Dezembro de 2011.

Microrganismo	Sepse com diagnóstico microbiológico N (%)	Infecção associada a CVC N (%)	Infecção relacionada a CVC N (%)
<i>S. epidermidis</i>	27 (51%)	27 (51%)	12 (92,3%)
<i>S. hominis</i>	2 (4,25%)	2 (4,25%)	0
<i>S. haemolyticus</i>	2 (4,25%)	2 (4,25%)	0
<i>S. capitis</i>	1 (2,12%)	1 (2,12%)	1 (7,7%)
<i>S. caprae</i>	1 (2,12%)	1 (2,12%)	0
<i>S. aureus</i>	5 (10,6%)	5 (10,6%)	0
<i>A. baumannii</i>	1 (2,12%)	1 (2,12%)	0
<i>E. coli</i>	3 (6,38%)	3 (6,38%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	4 (8,51%)	4 (8,51%)	0
<i>S. marcescens</i>	1 (2,12%)	1 (2,12%)	0
<i>S. maltophilia</i>	1 (2,12%)	1 (2,12%)	0
<i>C. albicans</i>	4 (7,54%)	4 (7,54%)	1
<i>C. tropicalis</i>	1 (2,12%)	1 (2,12%)	0
Total	53 (100%)	53 (100%)	14 (100%)

Fonte: A autora.

Dentre os microrganismos Gram positivos, os SCoN se destacaram pela sua alta taxa de resistência à oxacilina (91%) e dentre os Gram negativos, a maioria foi sensível a todos os antibióticos testados, com exceção da *K. pneumoniae* com perfil ESBL resistente a cefalosporinas de 3^a e 4^a geração (25%). Durante o ano de 2011, teve apenas um caso de *A. baumannii* e este resistente à quinolonas (Tabela 7).

Tabela 7 - Espectro de resistência aos antimicrobianos de microrganismos isolados de sangue de neonatos com ICS, internados na UTIN do HC-UFU, no período de janeiro a dezembro de 2011.

Microrganismo / antimicrobiano	Isolados testados	Resistência	
	n	n	%
S _{CoN} / oxacilina	33	30	91
<i>S. aureus</i> / oxacilina	5	0	0
<i>E.coli</i> /cefalosporinas de 3 ^a e 4 ^a geração*	3	0	0
<i>K. pneumoniae</i> / cefalosporinas de 3 ^a e 4 ^a *	4	1	25%
<i>S. marcescens</i> / cefalosporinas de 3 ^a e 4 ^a *	1	0	0
<i>A. baumannii</i> / quinolonas***	1	1	100%
<i>S. maltophilia</i> / quinolonas***	1	0	0

Nota: n – número *cefepime, cefotaxima ou ceftazidima. ***quinolonas.

Fonte: A autora.

Na Tabela 08 estão definidos os sítios concordantes com a detecção microbiológica no sangue em relação aos demais sítios fechando uma patogênese.

Dos 43 neonatos com ICS, 24 apresentaram alguma correlação com os seguintes sítios: pele, canhão, ponta do CVC e intestino. Destes 24, cinco (20,8%) apresentaram os sítios concordantes sangue e canhão com provável rota de aquisição intraluminal; quatro (16,6%) apresentaram os sítios concordantes sangue e ponta como provável rota de aquisição extraluminal. No entanto, na maioria, ou seja, em 14 (58,3%) neonatos não foi possível determinar com segurança a rota de aquisição, por terem apresentado os sítios concordantes sangue, pele, canhão e ponta. Este caso reforça ainda mais a necessidade de comprovação por análise molecular. Houve somente um caso de provável translocação intestinal com o sítio concordante de sangue e intestino.

Tabela 8 Patogênese das infecções associadas a cateter venoso central em 24 neonatos críticos internados na UTIN do HC-UFU, Janeiro-Dezembro 2011.

Paciente	Sangue	Pele	Canhão	Ponta CVC	Intestino	Sítios concordantes	Rota de aquisição
1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	x	-	x	sangue, canhão	Provável intraluminal
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X	x	-	x	sangue, pele, canhão	Indeterminado
3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X	x	-	x	sangue, pele, canhão	Indeterminado
4	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X	x	x	x	sangue, pele, canhão, ponta	Indeterminado
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	x	x	x	x	sangue, pele, canhão, ponta	Indeterminado
6	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	x	-	x	sangue, canhão	Provável intraluminal
7	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X	x	x	x	sangue, pele, canhão, ponta	Indeterminado
8	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X	x	-	-	pele, canhão	Indeterminado
9	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X	x	x	x	sangue, pele, canhão, ponta	Indeterminado
10	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X	x	x	x	sangue, pele, canhão, ponta	Indeterminado
11	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X	x	x	x	sangue, pele, canhão	Indeterminado
12	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X	x	-	x	sangue, pele, canhão, ponta	Indeterminado
13	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	x	-	x	sangue, canhão	Provável intraluminal
14	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	x	-	x	sangue, canhão	Provável intraluminal
15	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X	x	-	x	sangue, pele, canhão	Indeterminado
16	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X	x	-	x	sangue, pele, canhão	Indeterminado
17	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	x	x	x	sangue, canhão, ponta	Provável intraluminal
18	<i>Candida albicans</i>	-	-	-	-	sangue, ponta	Provável extraluminal
19	<i>Staphylococcus capitis</i>	-	-	-	-	sangue, ponta	Provável extraluminal
20	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	sangue, ponta	Provável extraluminal
21	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	sangue, ponta	Provável extraluminal
22	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X	x	x	x	sangue, canhão, ponta	Indeterminado
23	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	x	x	x	sangue, canhão, ponta	Indeterminado
24	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-	-	-	x	sangue, intestino	Provável translocação intestinal

Nota: x presente; - ausente

Fonte: A autora.

No total, foram coletadas amostras dos sítios narina e região perianal de 96 neonatos. Destes, cerca de 36,7% estavam colonizados na narina e 56% no intestino, em pelo menos uma das coletas realizadas. Os microrganismos Gram positivos foram os mais frequentes na narina, sendo o *S. epidermidis* o principal representante (77,3%). Na região perianal os BGNs predominaram (48,6%), seguido dos fungos leveduriformes 35,8% (Tabela 9).

Tabela 9. Microorganismos detectados na análise de colonização da narina e intestino em 96 neonatos críticos internados na UTIN do HC-UFU no período entre Janeiro/2011 a Dezembro/2011.

Microorganismo	Narina	Intestino
	N (%)	N(%)
<i>S. epidermidis</i>	75 (77,3%)	23 (8,7%)
<i>S. aureus</i>	22 (22,7%)	-
<i>E. coli</i>	-	56 (21,2%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	1 (0,7%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	6 (4,1%)
<i>K. pneumoniae</i>	-	4 (2,7%)
<i>Citrobacter freundii</i>	-	1 (0,7%)
<i>S. marcescens</i>	-	1 (0,7%)
<i>P. aeruginosa</i>	-	3 (2,0%)
<i>C. albicans</i>	-	30 (20,3%)
<i>C. tropicalis</i>	-	15 (10,1%)
<i>C. glabrata</i>	-	8 (5,4%)
Total:	97 (100%)	148 (100%)

Fonte: A autora.

6 DISCUSSÃO

Existem vários métodos de vigilância epidemiológica de IHS que apresentam diferenças quanto ao sistema de busca de casos, quanto ao período de observação retrospectivo ou prospectivo e quanto à abrangência (GARLAND, 2009). A escolha depende particularmente da adequação dos recursos financeiros e humanos às características da instituição em questão (SRIVASTAVA; SHETTY, 2007).

Atualmente, a técnica de vigilância mais recomendada é preconizada pelo NHSN sendo utilizada nos EUA e em muitos outros países (DUDECK et al., 2011). Em síntese, trata-se de um sistema prospectivo, que relaciona as infecções a fatores de risco e apresenta maior sensibilidade na detecção das IHS, além de permitir uma melhor comparação de taxas entre hospitais (ROSENTHAL et al., 2012). O maior problema na utilização dessa metodologia é o custo financeiro elevado (DUDECK et al., 2011).

A vigilância via laboratório de microbiologia é recomendada particularmente no Reino Unido, mas apresenta problemas, como a falta de tradição na utilização de laboratórios e critérios microbiológicos no Brasil e a dificuldade de distinguir entre colonização e infecção, sendo que este último item pode comprometer a sua especificidade (PFALLER, 1993; LEVY, 1993; TILLET; THOMAS, 1981).

No caso particular de infecções em neonatos internados em UTINs, é preciso assinalar que a síndrome infecciosa mais frequente é a sepse, a qual é difícil de ser diagnosticada e pode ser confundida com outras doenças (POWERS; WIRTSCHAFTER, 2010). Sua definição deve obedecer pelo menos um dos seguintes critérios: paciente ≤ 1 ano de idade e ter, pelo menos, um dos seguintes sintomas ou sinais clínicos sem outra causa conhecida: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($<37^{\circ}\text{C}$), apnéia ou bradicardia (MANZONI et al., 2013).

A taxa global de incidência de IRAS aferida no período em questão foi 89/264 (33,7%), das quais 67/89 (75,3%) foram ICS.

O peso do recém-nascido é um fator predisponente para o desenvolvimento das ICSRC. Em UTINs a taxa de infecção é inversamente proporcional ao peso de nascimento do recém-nascido variando de 9,1 por mil cateteres dias em crianças com

peso ao nascimento <1000g a 3,5 por 1000 cateteres dias em 31 crianças com peso de nascimento >2500g (LIM et al., 2012). Aproximadamente 20% dos neonatos prematuros com peso de nascimento muito baixo (inferior a 1.500g) experimentam uma infecção sistêmica durante sua estada inicial no hospital (TROTMAN; BELL, 2006). A taxa de ICSAC encontrada em nossa unidade foi de 39,2 por mil cateteres dias nos neonatos com peso ao nascimento ≤ 750 g.

Os marcadores clínicos apresentam uma pobre correlação, não sendo em muitos casos suficiente para estabelecer o diagnóstico de ICS, em virtude da sua pouca sensibilidade e especificidade. Febre, associada ou não a calafrios, é um marcador bastante sensível, porém, pouco específico, especialmente em pacientes graves para predizer se esta infecção está relacionada ao cateter vascular em UTIs. Portanto é de grande importância a utilização de técnicas microbiológicas para confirmação deste tipo de infecção. Tanto a ICS associada quanto a relacionada a cateter são fontes comuns de morbidade e mortalidade em neonatos em UTIs. Várias estratégias têm sido propostas no intuito de reduzir significativamente as taxas desta importante infecção associada ao CVC (LI; BIZZARRO, 2011). Em nosso estudo apenas 4,4% das ICS foram relacionadas ao CVC, com a maioria (16,7%) associada à utilização deste procedimento invasivo, mas sem confirmação microbiológica da presença de microrganismos na ponta do CVC.

Os SCoN são importantes agentes etiológicos das bacteremias em UTIs (KOHLI-KOCHHAR; OMUSE; REVATHI, 2011). Esses microrganismos são reconhecidos como essencialmente oportunistas, pois fazem parte da microbiota cutânea e, em pacientes imunodeprimidos como os neonatos, podem causar graves infecções. Atualmente, os SCoN são identificados como a maior causa de sepse tardia em UTIs estando relacionados com neonatos de baixo peso (CHEUNG; OTTO, 2010; BORGHESI; STRONATI, 2008). A importância destas infecções decorre não apenas da sua taxa de morbidade, mas também de uma alta mortalidade. As taxas de infecção sanguínea associadas com cateter vascular central estão relacionadas com peso menor que 1000g (BROOKER; KEENAN, 2007). Na investigação realizada por Bradford e colaboradores (2011) observou-se que o principal fator de risco para aquisição de infecções por SCoN também foi a utilização do CVC. Em nossa unidade, o SCoN foi o agente mais frequente, sendo isolado em 62,2% das ICS, com os BGNs (18,8%) em

uma posição secundária. A maioria das amostras de SCoN foram identificadas como *S. epidermidis*, reflexo da prevalência deste microrganismo na microbiota da pele e sua potencialidade de formar biofilme (HUANG et al., 2003; OTTO, 2009). A predominância de SCoN (44,4%) e *S. aureus* (16,0%) já foi descrito anteriormente em nossa unidade (BRITO et al, 2009).

Segundo Raad e colaboradores (1993), a inserção do cateter por dissecção (flebotomia) aumenta em pelo menos seis vezes o risco de infecção quando comparada com a inserção por punção percutânea. Outro fator importante na patogênese de infecção associada a cateter intravascular é o material do qual o cateter é constituído, que determina a intensidade da aderência microbiana e trombogenicidade, influenciando diretamente no risco de ocorrência de infecção. Os cateteres de teflon têm risco menor do que os de poliuretano que, por sua vez, permitem menor colonização por SCoN quando comparado aos de polivinilcloreto (PVC) (MAKI; RINGER; LVARADO, 1991; SCHIERHOLZ et al., 2000). O PICC é considerado um dos cateteres mais adequados para inserção em neonatos por apresentar menor risco de ICS. Entretanto, neste estudo, verificou-se uma maior frequência de ICS associada ao PICC, onde a provável explicação se deve ao fato de sua densidade de utilização (DU) ter sido a maior em comparação aos demais cateteres. Isto vem de encontro com a literatura que aborda esta problemática em relação ao uso do PICC (CHOPRA; FLANDERS; SAINT, 2012).

Ao contrário do observado nos países do hemisfério norte, a assistência materna infantil no Brasil é precária e os berçários de alto risco estão sempre superlotados em função de uma demanda expressiva (PROFIT et al., 2013). Aos procedimentos invasivos e suscetibilidade intrínseca dos neonatos às infecções, soma-se o fato de que os profissionais de saúde trabalham em condições muitas vezes inadequadas, contribuindo para que os riscos de infecções e surtos com taxas significativas de morbidade e mortalidade nestas unidades sejam as mais elevadas no ambiente hospitalar (COUTO et al., 2007).

Somado ao acima citado temos ainda que as infecções em UTINs são mais frequentes e habitualmente mais graves do que em qualquer outra unidade, sendo associadas com elevada mortalidade. O período de internação mais prolongado dos recém-nascidos de baixo peso ($p < 1000g$), somado ao imunocomprometimento,

exigência de ventilação mecânica e cateteres intravasculares, justificam a maior suscetibilidade aos microrganismos e ocorrência de surtos (GEFFERS et al., 2008). De acordo com a metodologia NHSN, foram feitas comparações no nosso estudo entre IRAS e os respectivos fatores predisponentes específicos, incluindo peso <750g, peso entre 751g e 1000g, idade gestacional ≤ 26 semanas, idade gestacional entre 27 e 31 semanas, tempo de internação maior que sete dias, uso de nutrição parenteral total, estar entubado, uso de mais de três antibióticos, uso de CVC tipo flebotomia, PICC e umbilical, e tempo de uso de CVC maior que 16 dias. Entretanto, somente o uso de nutrição parenteral total, utilização de CVC tipo PICC e tempo de uso de CVC maior que 16 dias, comportaram-se como fatores de risco independentes na análise por regressão logística.

O interesse na suscetibilidade das amostras de SCoN aos vários antimicrobianos, particularmente perante a oxacilina/meticilina, é de grande importância quando da adoção de conduta terapêutica (KLOOS; BANNERMAN, 1994). Segundo Archer e Climo (1994) e Jones (1996), há uma associação entre o aumento da frequência de SCoN na etiologia de bacteremia hospitalar e sua resistência aos agentes antimicrobianos. No tocante a resistência à meticilina, em amostras recuperadas de pacientes críticos incluindo neonatos, a frequência observada é ainda mais expressiva do que aquela observada com as de *S. aureus* (CHAMBERS, 1997; KREDIET et al., 2001). No Brasil, Cunha e Lopes (2002) verificaram que praticamente todos os isolados de SCoN (94,5%) foram resistentes à oxacilina em uma UTIN do Hospital de Clínicas de Botucatu. Krediet e colaboradores (2001) relataram que entre 539 amostras de SCoN analisadas, foram resistentes à oxacilina 39% daquelas coletadas de profissionais de saúde, 76% de neonatos colonizados e 78% dos casos de sepse. No nosso estudo os SCoN se destacaram pela sua alta taxa de resistência a oxacilina (91%).

A compreensão da patogênese de ICS relacionada a cateter é essencial para programação de estratégias mais efetivas para prevenção destas infecções. Entretanto, há poucos estudos sobre o assunto. Garland e colaboradores (2009) relataram que 67% dos neonatos com PICC tiveram a via intralúmen, 20% a via extralúmen e 13% indeterminada, como via de disseminação do microrganismo, a exemplo do observado em adultos, quando do uso de CVC de longa duração.

Como já é bem conhecido, entre os SCoN a espécie *S. epidermidis* é mais frequentemente isolada, e neste estudo representou 51% do total de microrganismos presentes nos cateteres e nas hemoculturas concomitantes. Dos 24 neonatos com ICS incluídos no estudo de patogênese, nove foram relacionadas ao cateter. Infecções por *S. epidermidis* relacionadas a cateter geralmente estão associadas aos cuidados com a assepsia no procedimento de colocação dos cateteres e ao tempo de permanência do dispositivo (LEPAINTEUR et al., 2013). Por outro lado, as mãos dos profissionais de saúde representam a principal via de transmissão de infecções no ambiente hospitalar, particularmente de patógenos resistentes aos antimicrobianos (PITETT et al., 2006). A higiene das mãos é considerada a medida mais importante e menos dispendiosa para prevenir infecções associadas ao cuidado com a saúde e reduzir o risco de transmissão de microrganismos de um paciente a outro (LARSON, 2001).

Esta maior frequência do *S. epidermidis* nesta intercorrência é esperada já que, segundo Cheung e Otto (2010), esta é a espécie predominante na microbiota do neonato por volta do quarto dia de vida. Esta predominância na colonização dos indivíduos e a maior patogenicidade de algumas cepas podem explicar o fato do *S. epidermidis* ser a espécie mais comumente associada aos processos infecciosos em neonatos.

Donnell e colaboradores (2002) relataram que a translocação microbiana, a partir do lúmen intestinal, foi responsável por 84% dos episódios de sepse em 76% dos neonatos cirúrgicos, sendo os patógenos mais isolados SCoN (86%). No nosso estudo houve somente um caso de provável translocação intestinal com os sítios concordantes sangue e intestino, no qual o neonato em questão apresentou como fatores de risco prematuridade, uso de nutrição parenteral e exposição a mais de três antibióticos prévio à infecção.

O *S. epidermidis* é conhecido por colonizar mucosas, incluindo as do intestino, narinas e orofaringe, de onde podem migrar para a corrente sanguínea. Esses dados são evidenciados por estudos epidemiológicos, experimentais, clínicos e moleculares.

Björkqvist e colaboradores (2010), em estudo realizado na Suécia, relataram que a colonização de mucosa nasal ocorre antes da mucosa perianal e do coto umbilical e em 80% dos pacientes com infecção de corrente sanguínea por *S. epidermidis* foi

detectado o mesmo clone colonizando a mucosa nasal dos pacientes investigados. No nosso estudo, cerca de 36,7% foram colonizados na narina e 56% no intestino.

A patogenia de infecção de corrente sanguínea associada e relacionada à CVC em neonatos difere daquela relatada em adultos e, o seu melhor conhecimento certamente permitirá a adoção de práticas de prevenção e controle dessas infecções.

O sistema de vigilância é um dos componentes essenciais nos programas de prevenção e controle de IHS, proporcionando o preparo de banco de dados das taxas da unidade, os agentes etiológicos mais frequentes e os perfis de resistência aos antimicrobianos, de forma a permitir a terapia empírica com melhor prognóstico para o paciente (SCHWAB et al., 2007; GASTMEIER et al., 2006).

7 CONCLUSÃO

- A taxa da incidência de ICS neonatal hospitalar foi de 25,3%;
- As taxas de incidência de infecção associada e relacionada à CVC foram de 16,7 e 4,4/1000 cateter dia, respectivamente, com o *S. epidermidis* responsável por 27% e 12% dessas infecções;
- A maioria (91%) das amostras de *S. epidermidis* isoladas de sangue dos neonatos com ICS apresentou resistência à oxacilina;
- O PICC foi responsável pela maior incidência de ICS associada e relacionada ao cateter respectivamente 41 (77,3%) e 11(78,5%) em relação aos demais cateteres;
- O uso de nutrição parenteral total, utilização de CVC tipo PICC e tempo de uso de CVC ≥ 16 dias foram os fatores de risco estatisticamente independentes para o desenvolvimento de ICS;
- Dos 24 neonatos, cinco (20,8%) apresentaram os sítios concordantes sangue e canhão com provável rota de aquisição intraluminal; quatro (16,6%) apresentaram os sítios concordantes: sangue e ponta com provável rota de aquisição extraluminal. Houve somente um caso de provável translocação intestinal com o sítio concordante de sangue e intestino, no qual o neonato em questão apresentou como fatores de risco: prematuridade, uso de nutrição parenteral e exposição a mais de três antibióticos prévio à infecção.

REFERÊNCIAS

- ARCHER, G. L.; CLIMO, M. W. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v. 38, n. 10, p. 2231-2237, Out 1994.
- AZIZ, K.; MCMILLAN, D. D.; ANDREWS, W.; PENDRAY, M.; QIU, Z.; KARURI, S.; LEE, S. K. Variations in rates of nosocomial infection among Canadian neonatal intensive care units may be practice-related. **BMC Pediatrics**, London, v.5, p. 22, Jul 2005.
- BANNERMAN T.L. *Staphylococcus, Micrococcus*, and other catalase-positive cocci that grow aerobically. In MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; JORGENSEN, J. H.; PFALLER, M. A.; YOLKEN, R. H. **Manual of Clinical Microbiology American Society of Microbiology**, 2003.
- BJÖRKQVIST, M.; LILJEDAHN, M.; ZIMMERMANN, J.; SCHOLINN, J.; SÖDERQUIST, B. Colonization pattern of coagulase-negative staphylococci in preterm neonates and the relation to bacteremia. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, Berlin, v. 29, n. 9, p. 1085-1093, Set 2010.
- BORGHESI, A.; STRONATI, M. Strategies for the prevention of hospital acquired infections in the neonatal intensive care unit. **J Hosp Infect**, London, v. 68, n. 4, p. 293-300, Abr 2008.
- BRADFORD, R; MANAN R. A.; GARLAND, S.M.; DALEY, A. J; DEIGHTON, M. A. Coagulase-negative staphylococci in low birth weight infants: environmental factors affecting biofilm production in *Staphylococcus epidermidis*, **Curr Microbiol**, New York, v. 62, n.3, p. 850-854, Mar 2011.
- BRADY, M. T. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. **Am J Infect Control**, St. Louis, v. 33, n. 5, p. 268-275, Jun 2005.
- BRITO, C. S.; BRITO, D. V.; ABDALLAH, V. O.; GONTIJO FILHO, P. P. Occurrence of bloodstream infection with different types of central vascular catheter in critically neonates. **J Infect**, London, v. 60, n. 2, p. 128-132, Fev 2009.
- BROOKER, R. W.; KEENAN, W. J. Catheter related bloodstream infection following PICC removal in preterm infants. **J Perinatol**, New York, v. 27, n. 3, p. 171- 174, Mar 2007.
- BRUN BUISSON, C.; RAUSS, A.; LEGRAND, P. Semiquantitative culture of catheter tips. **J Clin Microbiol**, Washington, v. 25, n. 7, p. 1343-1344, Jul 1987.
- CHAMBERS, H. F. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. **Clin Microbiol Rev**, Washington , v. 10, n. 4, p. 781-791, Out 1997.

CHEUNG, G. Y.; OTTO, M. Understanding the significance of *Staphylococcus epidermidis* bacteremia in babies and children. **Curr Opin Infect Dis**, London, v. 23, n.3, p. 208-216, Jun 2010.

CHIEN, L.; MACNAB, Y.; AZIZ, A.; ANDREWS, W.; MCMILLAN, D.D.; LEE, S. K. Variations in central venous catheter-related infection risks among Canadian neonatal intensive care units. **Pediatr Infect Dis J**, Baltimore, v. 21, n. 6, p. 505-511, Jun 2002.

CHOPRA, V.; FLANDERS S. A.; SAINT, S. The problem with peripherally inserted central catheters. **JAMA**, Chicago, v. 308, n. 15, p. 1527-1528, Out 2012.

COUTO, R. C.; CARVALHO, E. A. A.; PEDROSA, T. M. G.; PEDROSO, E. R.; NETO, M.C.; BISCIONE, F.M. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. **Am J Infect Control**, St. Louis, v. 35, n. 3, p. 183-189, Abr 2007.

CUNHA, M. L. R. S.; LOPES, C. A. M. Estudo da produção de Beta-lactamase e sensibilidade às drogas em linhagens de estafilococos coagulase-negativos isolados de recém-nascidos. **J Bras Patol Med Lab**, Rio de Janeiro, v.38, n.4, p. 281-290, 2002.

CURTIS, C.; SHETTY, N. Recent trends and prevention of infection in the neonatal intensive care unit. **Curr Opin Infect Dis**, London, v. 21, n. 4, p. 350-356, Ago 2008.

DONLAN, R. M.; COSTERTON, W. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. **Clin Microbiol Rev**, Washington, v. 15, n. 2, p. 167-193, Abr 2002.

DONNELL, S. C.; TAYLOR, N.; VAN SAENE H. K. F.; MAGNALL V. L., PIERRO A., LLOYD, D. A. Infection rates in surgical neonates and infants receiving parenteral nutrition: a five-year prospective study. **J Hosp Infect**, London, v. 52, n. 4, p. 273-280, Dez 2002.

DUDECK, M. A.; HORAN, T. C.; PETERSON, K. D.; ALLEN-BRIDSON, K.; MORRELL, G.; POLLOCK, D. A., EDWARDS, J. R. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2010, device-associated module. **Am J Infect Control**, St. Louis, v. 39, n.10, p. 798-816, Dez 2011.

EGGIMANN, P.; PITTET; D. Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. **Clin Microbiol Infect**, Oxford, v. 8, n. 5, p. 295-309, Maio 2002.

EGGIMANN, P.; SAX, H.; PITTET; D. Catheter-related infections. **Microbes Infect**, New York, v. 6, n. 11, p. 1033-1042, Set 2004.

ELLIOT, T. S. J. Line-associated bacteraemias. **Comm Dis Rep Rev**, v. 3, p. 91-95, 1993.

FOO, R.; FUJII, A.; HARRIS, J. A.; LAMORTE, W.; MOULTON, S. Complications in tunneled CVL versus PICC lines in very low birth weight infants. **J Perinatol**, New York, v. 21, n. 8, p. 525-530, Dez 2001.

GARLAND, J. S.; ALEX, C. P.; SEVALLIUS, J. M.; MURPHY, D. M.; GOOD, M. J.; VOLBERDING, A. M.; HOFER, L. L.; GORDON, B. J.; MAKI, D. G. Cohort study of the pathogenesis and molecular epidemiology of catheter-related bloodstream infection in neonates with peripherally inserted central venous catheters. **Infect Control Hosp Epidemiol**, Chicago, v. 29, n. 3, p. 243-249, Mar 2008.

GARLAND, J. S. Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v. 36, n. 1, p. 1-13, Mar 2009.

GASTMEIER, P.; GEFFERS, C.; BRANDT, C.; ZUSCHNEID, I.; SOHR, D.; SCHWAB, F.; BEHNKE, M.; DASCHNER, F.; RUDEN, H. Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections. **J Hosp Infect**, London, v. 64, n. 1, p. 16-22, Set 2006.

GEFFERS, C.; BAERWOLFF, S.; SCHWAB, F.; GASTMEIER, P. Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birth weight infants. **J Hosp Infect**, London, v. 68, n. 3, p. 214- 221, Mar 2008.

HAMMERMAN, C.; BIN-NUN, A.; KAPLAN, M. Germ Warfare: probiotics in defense of the premature gut. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v. 31, n. 3, p. 489-500, Set 2004.

HUANG, S. Y.; TANG, R. B.; CHEN, S. J.; CHUNG, R. L. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in critically ill children: risk factors and antimicrobial susceptibility. **J Microbiol Immunol Infect**, London, v. 36, n. 1, p. 51-55, Mar 2003.

JANES, M.; KALYN, A.; PINELLI, J.; PAES, B. A randomized trial comparing peripherally inserted central venous catheters and peripheral intravenous catheters in infants with very low birth weight. **J Pediatr Surg**, New York, v. 35, n. 7, p. 1040-1044, Jul 2000.

JONES, R. N. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. **Am J Med**, New York, v. 100, n. 6A, p. 3S-12S, Jun 1996.

KAUFMAN, D.; FAIRCHILD, K. D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. **Clin Microbiol Rev**, Washington, v. 17, n. 3, p. 638-680, Jul 2004.

KLEIN, M. D.; ROOD, K.; GRAHAM, P. Central venous catheter sepsis in surgical newborns. **Pediatr Surg Int**, Berlin, v. 19, n. 7, p. 529-532, Set 2003.

KLOSS, W. E.; BANNERMAN, T. L. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. **Clin Microbiol Rev**, Washington, v. 30, p. 23-27, 1994.

KOHLI-KOCHHAR, R.; OMUSE, G.; REVATHI, G. A ten-year review of neonatal bloodstream infections in a tertiary private hospital in Kenya. **J Infect Dev Ctries**, v. 5, n. 11, p. 799-803, Nov 2011.

KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHRECKENBERGER, P. C.; WINN JR., W. C. ENTEROBACTERIACEAE. IN: KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHRECKENBERGER, P. C.; WINN JR., W. C. **Diagnostic Microbiology**. 5. ed., [S. l.]: Medsi, 2001. p.177-261.

KREDIET, T. G.; JONES, M. E.; JANSSEN, K.; GERARDS, L. J.; FLEER, A. Prevalence of molecular types and *mecA* gene carriage of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: relation to nosocomial septicemia. **J Clin Microbiol**, Washington, v. 39, n. 9, p. 3376-3378, Set 2001.

LARSON, E. Hygiene of the skin: when is clean too clean? **Emerg Infect Dis**, Atlanta, v. 7, n. 2, p. 225-230, Mar-Abr 2001.

LEPAINTEUR, M.; DESROCHES, M.; BOURREL, A. S.; ABERRANE, S.; FIHMAN V. L.; HERITEAU, F.; RAZAFIMAHEFA, H.; DEROUIN, V.; DOUCET-POPULAIRE, F.; DECOUSSER, J. W. Role of the central venous catheter in bloodstream infections caused by coagulase negative staphylococci in very preterm neonates. **Pediatr Infect Dis J**, Baltimore, v. 32, n. 6, p. 622-628, Jun 2013.

LEVY, C. E. Inquérito nacional sobre laboratórios de microbiologia. **Anais do XVII Congresso Brasileiro de Microbiologia**, 1993.

LI, S.; BIZZARRO, M. J. Prevention of central line associated bloodstream infections in critical care units. **Curr Opin Pediatr**, Philadelphia, v. 23, n. 1, p. 85-90, Fev 2011.

LIM W.H; LIEN R; HUANG Y.C; CHIANG M.C; FU R.H; CHU S.M; HSU J.F; YANG, P.H. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. **Pediatr Neonatol**, Singapore, v. 53, n. 4, p. 228-234, Ago 2012.

Mac FADDIN, J. F. **Biochemical Tests for identification of Medical Bacteria**. Baltimore: Williams & Wilkins Company, 1976. 312p.

MACIAS, A. E.; MUNOZ, J. M.; GALVAN, A.; GONZALEZ, J. A.; MEDINA, H.; ALPUCHE, C.; CORTES, G.; PONCE-DE-LEON, S. Nosocomial bacteremia in neonates related to poor standards of care. **Pediatr Infect Dis J**, Baltimore, v. 24, n. 8, p. 713-716, Ago 2005.

MAHIEU, L. M.; DE DOOY, J. J.; LENAERTS, A. E.; IEVEN, M. M.; DE MUYNCK, A. O. Catheter manipulations and the risk of catheter-associated bloodstream infection in neonatal intensive care unit patients. **J Hosp Infect**, London, v. 48, n. 1, p. 20-26, Maio 2001.

MAKI, D. G.; RINGER, M.; LVARADO, C. J. Prospective randomized trial of povidine-iodine, alcohol e chorexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. **Lancet**, London, v. 338, n. 8763, p.339-343, Ago 1991.

MAKI, D.G.; WEISE, C.E.; SERAFIN, H.W. A semi-quantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. **N Eng J Med**, Boston, v. 296, n. 23, p. 1305-1309, Jun 1977.

MANZONI, P.; DE LUCA, D.; STRONATI, M.; JACQZ-AIGRAIN, E.; RUFFINAZZI, G.; LUPARIA, M.; TAVELLA, E.; BOANO, E.; CASTAGNOLA, E.; MOSTERT, M.; FARINA, D. Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units. **Am J Perinatol**, New York, v. 30, n. 2, p. 81-88, Feb 2013.

MERMEL, L. A.; FARR, B. M.; SHERERTZ, R. J.; RAAD, I. I.; O'GRADY, N.; HARRIS, J. S.; CRAVEN, D. E.; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA; AMERICAN COLLEGE OF CRITICAL CARE MEDICINE; SOCIETY FOR HEALTHCARE EPIDEMIOLOGY OF AMERICA. Guidelines for the Management of Intravascular Catheter-Related Infections. **Clin Infect Dis**, Oxford, v. 32, n. 9, p. 1249-1272, Maio 2001.

NAGATA, E.; BRITO, A. S.; MATSUO, T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: incidence and risk factors. **Am J Infect Control**, St. Louis, v. 30, n. 1, p. 26-31, Feb 2002.

ÖNAL, E. E.; SAYGILI, A.; KOÇ, E.; TÜRKYILMAZ, C.; OKUMUS, N.; ATALAY, Y. Cardiac tamponade in a newborn because of umbilical venous catheterization: is correct position safe? **Paediatr Anaesth**, Paris, v. 14, n. 11, p. 953-956, Nov 2004.

ÖNCÜ, S. et al. Central venous catheter related infections: risk factors and the effect of glycopeptides antibiotics. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 2, p. 1-6, 2003.

OTTO, M. Staphylococcus epidermidis--the 'accidental' pathogen. **Nat Rev Microbiol**, London, v. 7, n. 8, p. 555-567, Ago 2009.

PAULSON, P. R.; MILLER, K. M. Neonatal peripherally inserted central catheters: recommendations for prevention of insertion and post insertion complications. **Neonatal Netw**, San Francisco, v. 27, n. 4, p. 245-257, Jul-Ago 2008.

PERLMAN, S. E.; SAIMAN, L.; LARSON, E. L. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. **Am J Infect Control**, St. Louis, v. 35, n. 3, p. 177-182, Abr 2007.

PESSOA-SILVA, C. L.; RICCHTMANN, R.; CALIL, R.; SANTOS, R. M. R.; COSTA, M. L. M.; FROTA, A. C. C.; WEY, S. B. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. **Infect Control Hosp Epidemiol**, Chicago, v.25, n. 9, p. 772-777, Set 2004.

PFALLER, M. A. Microbiology: the role of the clinical laboratory. In hospital epidemiology and infection control. In: WENZEL, R. P. (ed). **Prevention and control of nosocomial infections**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993, p. 385-405.

PITTET, D.; ALEGRANZI, B.; SAX, H.; DHARAN, S.; PESSOA-SILVA, C. L.; DONALDSON, L.; BOYCE, J. M. Evidence based model for hand transmission during

patient care and role of improved practices. **Lancet Infect Dis**, New York, v. 6, n. 10, p. 641- 652, Out 2006.

PITTET, D.; ALLEGRANZI, B.; STORR, J.; NEJAD BAGHERI, S.; DZIEKAN, G.; LEOTSAKOS, A.; DONALDSON, L. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. **J Hosp Infect**, London, v. 68, n. 4, p. 285-292, Abr 2008.

POWERS, R. J.; WIRTSCHAFTER, D. W. Decreasing central line associated bloodstream infection in neonatal intensive care. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v. 37, n. 1, p. 247-272, Mar 2010.

PROFIT, J.; ZUPANCIC, J. A.; PIETZ, K.; KOWALKOWSKI, M. A.; DRAPER, D.; HYSOONG, S. J.; PETERSEN, L. A. Correlation of neonatal intensive care unit performance across multiple measures of quality of care. **JAMA Pediatr**, Chicago, v. 167, n.1, p. 47-54, Jan 2013.

RAAD, I.; DAVIS, S.; BECKER, M.; HOHN, D.; HOUSTON, D.; UMPHREY, J.; BODEY, G. P. Low infection rate and long durability of nontunneled silastic catheters. A safe cost-effective alternative for long-term venous access. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 153, n. 15, p. 1791-1796, Ago 1993.

REACHER, M. H.; SHAH, A.; LIVERMORE, M. D.; MARTIN, C. J. W.; GRAHAM, C.; JOHNSON, A. P.; HEINE, H.; MONNICKENDAM, M. A.; BARKER, K. F.; JAMES, D.; GEORGE, R. C. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in england and wales between 1990 and 1998: trend analysis. **BMJ**, London, v. 320, n. 7229, p. 213-216, Jan 2000.

ROSENTHAL, V. D.; BIJIE, H.; MAKI, D. G.; MEHTA, Y.; APISARNTHANARAK, A.; MEDEIROS, E. A.; LEBLEBICIOGLU, H.; FISHER, D.; ÁLVAREZ-MORENO, C.; KHADER, I. A.; DEL ROCÍO; GONZÁLEZ MARTÍNEZ, M.; CUELLAR, L. E.; NAVOA-NG, J. A.; ABOUQAL, R.; GUANCHE GARCELL, H.; MITREV, Z.; PIREZ GARCÍA, M. C.; HAMDÍ, A.; DUEÑAS, L.; CANCEL, E.; GURSKIS, V.; RASSLAN, O.; AHMED, A.; KANJ, S. S.; UGALDE, O. C.; MAPP, T.; RAKA, L.; YUET MENG, C.; THU LE, T. A.; GHAZAL, S.; GIKAS, A.; NARVÁEZ, L. P.; MEJÍA, N.; HADJIEVA, N.; GAMAR ELANBYA, M. O.; GUZMÁN SIRITT, M. E.; JAYATILLEKE, K.; INICC MEMBERS. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. **Am J Infect Control**, St. Louis, v. 40, n. 5, p. 396-407, Jun 2012.

RUSSELL, C. M.; AXON, J. E.; BLISHEN, A.; BEGG, A. P. Blood culture isolates and antimicrobial sensitivities from 427 critically ill neonatal foals. **Aust Vet J**, Oxford, v. 86, n.7, p. 266-71, Jul 2008.

SAFDAR, N.; FINE, J. P.; MAKI, D. G. Meta-Analysis: Methods for diagnosing intravasacular device-related bloodstream infection. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 142, n. 6, p. 451-466, Mar 2005.

SAFDAR, N.; MAKI, D. G. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. **Intensive Care Med**, New York, v. 30, n. 1, p. 62-67, Jan 2004.

SCHIERHOLZ, J. M.; BEUTH, J.; PULVERER, G.; BACH, A.; FLECK, C. Evidence for a self fulfilling hypotesis: Chlorexidine drening for reduction of microbial colonization of the skin with entral venous catheters. **J Hosp Infect**, London, v. 44, n. 3, p. 241-243, Mar 2000.

SCHWAB, F.; GEFFERS, C.; BARWOLFF, S.; RUDEN, H.; GASTMEIER, P. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. **J Hosp Infect**, London, v. 65, n. 4, p. 319-325, Abr 2007.

SEALE, A. C.; MWANIKI, M.; NEWTON, C. R. J.; BERKLEY, J. A. Maternal and early onset neonatal bacterial sepsis: burden and strategies for prevention in sub-Saharan Africa. **Lancet Infect Dis**, New York, v. 9, n. 7, p. 428-438, Jul 2009.

SHAMA, A.; PATOLE, S. K.; WHITEHALL, J. S. The dilemma of removing umbilical venous catheters in high-risk neonates with nosocomial sepsis. **Indian Pediatr**, New Delhi, v. 39, n. 2, p. 209, Fev 2002.

SRIVASTAVA, S.; SHETTY, N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. **J Hosp Infect**, London, v. 65, n. 4, p. 292-306, Abr 2007.

THE NATIONAL HEALTHCARE SAFETY NETWORK (NHSN). 2008. Manual Patient Safety Component Protocol, Division of Healthcare Quality Promotion National Center for Infectious Diseases Atlanta. **The National Healthcare Safety Network**, GA, USA, 2008.

TILLET, H. E.; THOMAS, M. E. M. Monitoring infectious diseases using routine microbiology data. I. Study of Gastroenteritidis in an Urban Area, **J Hyg (Lond.)**, London, v. 86, n. 1, p. 49-58, Fev 1981.

TROTMAN, H.; BELL, Y. Neonatal sepsis in very low birthweight infants at the University Hospital of the West indies. **West Indian Med J**, Kingston, v. 55, n. 3, p. 165-169, Jun 2006.

TROTTER, C. W. A national survey of percutaneous central venous catheter practices in neonates. **Neonatal Netw**, San Francisco, v. 17, n. 6, p. 31-38, Set 1998.

VERGNANO, S.; SHARLAND, M.; KAZAMBE, P.; MWANSAMBO, C.; HEALTH, P. T. Neonatal sepsis: an international perspective. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, London, v. 90, n. 3, p. F220-224, Maio 2005.

VERGUNTA, R. K.; LOETHEN, P.; WALLACE, L. J.; ALBERT, V. L.; PEARL, R. H. Differences in the outcome of surgically placed long-term central venous catheters in neonates: neck vs groin placement. **J Pediatr Surg**, New York, v. 40, n. 1, p. 47-51, Jan 2005.

VON DOLINGER DE BRITO, D.; ALMEIDA SILVA, H.; JOSE OLIVEIRA, E.; ARANTES, A.; ABDALLAH, V. O.; TANNUS JORGE, M.; GONTIJO FILHO, P. P. Effect of neonatal intensive care unit environment on the incidence of hospital-acquired infection in neonates. **J Hosp Infect**, London, v. 65, n. 4, p. 314-318, Abr 2007.

WEI, S.; CHIU, H.; HUNG, K.; WANG, J.; SU, B.; LIN, H.; LIN, T.; LIN, H. Epidemiologic trends in nosocomial bacteremia in a neonatal intensive care unit. **J Microbiol Immunol Infect**, Oxford, v.38, n. 4, p. 283-288, Ago 2005.

WESTERBEEK, E. A. M.; VAN DEN BERG, A.; LAFEBER, H. N.; KNOL, J.; FETTER, W. P. F.; VAN ELBURG, R. M. The intestinal bacterial colonization in preterm infants: a review of the literature. **Clin Nutr**, Oxford, v. 25, n. 3, p. 361-368, Jun 2006.

WYERS, M. R.; McALISTER, W. H. Umbilical artery catheter use complicated by pseudoaneurysm of the aorta. **Pediatr Radiol**, Berlin, v. 32, n. 3, p. 199-201, Mar 2002.

ZAIDI, A. K. M.; HUSKINS, W. C.; THAYER, D.; BHUTTA, Z. A.; ABBAS, Z.; GOLDMANN, D. A. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. **Lancet**, London, v. 365, n. 9465, p. 1175-1188, Mar 2005.

ANEXO A - Ficha De Vigilância De Infecção Hospitalar**FICHA DE VIGILÂNCIA DE INFECÇÃO HOSPITALAR**



**Hospital de Clínicas
de Uberlândia
(SCIH)**

NOME _____ REG: _____

UNID. _____ BOX _____ DI _____ PESO _____

[illegible][illegible]

ANEXO B - Termo De Consentimento Livre E Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, _____, concordo em participar do projeto de pesquisa intitulado “**Infecções de corrente sanguínea relacionadas e associadas a cateteres vasculares centrais em neonatos críticos: etiologia, patogenia e fatores de risco**”, cujo principal objetivo é avaliar a patogênese dessas infecções na UTIN do HC-UFU.

Estou ciente de todos os procedimentos abaixo relacionados aos quais o meu filho (a) será submetido (a) e que serão realizados no Laboratório de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Campus Umuarama, Bloco 4C, a saber de:

- b) necessidade de coleta de material no local de entrada de cateter, na ponta e canhão do cateter, no nariz, boca e perianal.

Terei a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos relacionados com a investigação. Terei a liberdade de me retirar da pesquisa a qualquer momento que desejar.

Será respeitado o caráter confidencial das informações fornecidas, não sendo permitida a minha identificação, inclusive no caso de publicação.

Uberlândia, ____ de _____ de 2011.

ASSINATURA

Responsáveis pela investigação:

Jane Eire Urzedo (aluna de Pós Graduação – mestrado acadêmico do PPGCS)

Profa Dra Denise von Dolinger de Brito – docente microbiologia- ICBIM

Laboratório de Microbiologia- (034) 3218-2236.

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)- (034) 3239-4531/4131.

Orientadora: Prof^a Dr^a Denise Von Dolinger de Brito

ANEXO C – Aprovação Comitê De Ética E Pesquisa – CEP

COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA – CEP



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: cep@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 224/10 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU
328/09

Projeto Pesquisa: Infecções relacionadas e associadas a cateteres vasculares centrais em neonatos críticos: Etiologia, patogenia e fatores de risco.

Pesquisador Responsável: Denise Von Dolinger de Brito

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo proposto.

O protocolo de pesquisa não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

DATA DE ENTREGA DO 1º RELATÓRIO PARCIAL: DEZEMBRO DE 2010.
DATA DE ENTREGA DO 2º RELATÓRIO PARCIAL: DEZEMBRO DE 2011.
DATA DE ENTREGA DO 3º RELATÓRIO PARCIAL: DEZEMBRO DE 2012.
DATA DE ENTREGA DO RELATÓRIO FINAL: DEZEMBRO DE 2013.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO APROVADO.

OBS: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 23 de abril de 2010.

Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma.