

4- DISCUSSÃO

Os métodos de vigilância epidemiológica de IHS apresentam diferenças quanto ao sistema de busca de casos, ao período de observação, se retrospectivo ou prospectivo e quanto à abrangência (GARRET, *et al.*, 2002). A escolha depende particularmente da adequação dos recursos financeiros e humanos às características da instituição em questão (SELLICK, 1993).

Como já foi mencionado na introdução, a técnica mais recomendada atualmente é a preconizada pelo NNISS (RICHARDS *et al.*, 2001), utilizada nos EUA e em muitos países, que se caracteriza por componentes, e no caso específico da nossa investigação, em neonatos críticos (NNISS, 2004). 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 (KONKEWICZ, 2002). O maior problema na sua utilização é o custo financeiro elevado (NNISS, 2004).

A vigilância por meio de dados provenientes do laboratório de microbiologia é recomendada particularmente no Reino Unido (PFALLER, 1993), mas no Brasil apresenta problemas, como falta de tradição na utilização de laboratórios/critérios microbiológicos (LEVY, 1993, GONTIJO-FILHO, 2007) e a dificuldade de distinguir entre colonização e infecção, comprometendo a sua especificidade (TILLET, THOMAS, 1981).

Infeções hospitalares resultam em consideráveis taxas de morbidade e mortalidade em neonatos mantidos em UTINs (SRIVASTAVA, SHETTY, 2007). No nosso estudo, a taxa de infecção hospitalar foi de 23,1/1000 pacientes/dia, compatível com dados nacionais, e de 27 infecções por 100 admissões. Nos EUA, segundo dados do NNISS essa última taxa varia entre 11 e 34 infecções por 100 admissões (BANERJEE, 2006).

Um estudo realizado em instituições do Rio de Janeiro, Campinas e São Paulo, por Pessoa-Silva e colaboradores relatou uma taxa similar (24,9/1000 pacientes dia), assim como observado por Kawagoe e colaboradores (2001), no hospital Albert Einstein, São Paulo (23,8/1000 pacientes/dia). Em investigação realizada em sete hospitais de Belo Horizonte por Couto e colaboradores (2007), a taxa foi um pouco superior, de 29,8/1000 paciente dia, enquanto Nagata e colaboradores (2002), em Londrina, encontraram uma frequência de IHS mais elevada (62/1000 pacientes dia).

A colonização por MSSA, assim como MRSA é de importância fundamental na epidemiologia de infecções por essas bactérias (BOYCE, 1992). No neonato, ela é mais comum na mucosa nasal, cordão umbilical e pele. As infecções estafilocócicas ocorrem com uma frequência dez vezes maior em neonatos colonizados (GRAHAM *et al.*, 2002). Embora a relação entre colonização e infecção não seja bem estabelecida, ela está associada a fatores intrínsecos, como falhas na quimiotaxia, opsonização e função leucocitária, além da presença de dispositivos invasivos, com destaque para os cateteres vasculares centrais; e a cepa de *S. aureus* associada à colonização/infecção (WALDVOGEL, 2000).

A taxa de colonização por MSSA em neonatos varia de 18-81%, superior à observada com MRSA, que é de 5 a 50% (BIZZARRO, 2007). Em investigação realizada em um hospital de Nova Iorque, Graham e colaboradores (2002) relataram

freqüência de MSSA de 18%, semelhante à observada no nosso estudo (13%). Matussek e colaboradores (2007), na Suécia encontraram taxa de colonização de 45%. Em pesquisa anterior (SILVA *et al.*, 2003) na mesma unidade, realizada no período de outubro/2000 a setembro/2002, a taxa de colonização por *S. aureus* foi três vezes maior, com um predomínio de MSSA (57%) sobre o MRSA (43%). A unidade foi reformada no ano de 2003, para atender normas da Vigilância Sanitária, assim como a demanda da unidade, observando-se uma melhoria no tocante a vários indicadores epidemiológicos, quando da comparação da unidade antiga e nova (BRITO *et al.*, 2006). Loureiro e colaboradores (2000), no Rio de Janeiro, no Hospital Alexander Fleming, detectaram uma taxa de prevalência de neonatos colonizados por MRSA de 47%.

O *S. aureus* é um dos principais patógenos hospitalares entre pacientes de UTIN, sendo considerado o segundo microrganismo mais comumente isolado, com morbidade e mortalidade expressivas (SRIVASTAVA, SHETTY, 2007), mais associadas a infecções de MSSA do que MRSA (SIEGEL, 1998). A taxa de incidência de infecção por *S. aureus* em nosso estudo foi de 4,1%, inferior a detectada (13%) em um estudo multicêntrico envolvendo hospitais do Rio de Janeiro, Campinas e São Paulo (PESSOA-SILVA *et al.*, 2004), e menor ainda do que a verificada no México (23%) por Tapia-Rombo e colaboradores (2001).

Entre as infecções hospitalares em neonatos internados em UTINs a sepse é a mais freqüente (REGEV-YOCHAY *et al.*, 2005). Ela é de diagnóstico difícil, apesar de bem definida na literatura, podendo ser confundida com outras doenças (SIEGEL, 1998). Durante o período de vigilância na UTIN do HC-UFU, ocorreram onze casos de sepse, sendo apenas dois (18,2%) por MRSA, semelhante (12%) ao relatado por COUTO e colaboradores (2007) em hospitais da região metropolitana de Belo Horizonte.

Os fatores de risco associados com infecção e colonização por *S. aureus* são os mesmos, com a colonização representando o principal fator de risco para o adoecimento (MATUSSEK *et al.*, 2007). Seis dos 21 neonatos colonizados neste estudo evoluíram para infecção, com uma taxa de adoecimento de 28%.

O uso de antibióticos em UTINs é significativo, resultante da frequência, gravidade e dificuldade no diagnóstico de sepse nestas unidades. Aproximadamente, 75% dos neonatos internados fazem uso de antibióticos até o terceiro dia de vida, mais frequentemente no grupo de crianças de baixo peso (HANBERGER, 2001). Neste estudo, o seu uso foi significativo ($p < 0,01$) no grupo colonizado/infectado por *S. aureus*. Embora a frequência de prescrição deste medicamento fosse alta (61%), a presença de MRSA ficou restrita a dois episódios de infecção, ao contrário do relatado por Loureiro e colaboradores (2002), no Rio de Janeiro, que verificaram 83% de neonatos em uso de antibióticos e 93% com infecção por MRSA.

Um problema epidemiológico nos hospitais gerais é a presença de MRSA, comum em todos os países (BOYCE, 1992). Ele foi relatado pela primeira vez em 1961, tornando-se progressivamente prevalente nos hospitais a partir dos anos 80 e, atualmente é endêmico em muitos hospitais do mundo, com resistência a meticilina ocorrendo em até 60% das infecções por *S. aureus* (KLUYTMANS, 2007). No Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, considerando crianças e adultos a sua presença é endêmica, respondendo por, aproximadamente, a metade das infecções por *S. aureus* (SADOYAMA, GONTIJO FILHO, 2000), apesar da sua discreta participação na UTI neonatal.

Nos últimas décadas, o MRSA tornou-se um problema significativo em Unidades de Terapia Intensiva, incluindo as de neonatologia (ISAACS *et al.*, 2006). Na década de 1970, surgiram os primeiros relatos de surtos em UTINs por MRSA,

atualmente freqüentes em várias partes do mundo (STEIN, *et al.*, 2006). Nos últimos anos, foi observado um aumento na incidência de infecções sanguíneas por MRSA de 0,9% em 1990 para 13% em 2000 (BIZARRO, GALLAGHER, 2007). Relatos recentes revelam que 87% das UTINs do Japão apresentam infecções graves por esse microrganismo (HASEGAWA, *et al.*, 2001).

Como mencionado anteriormente, Loureiro e colaboradores (2002) relataram que 93,3% dos casos de sepse por *S.aureus* em neonatos hospitalizados no Rio de Janeiro foram por MRSA, ao contrário do observado na nossa investigação, na qual predominaram amostras de *S. aureus* suscetíveis a essa penicilina, a exemplo do evidenciado por Couto e colaboradores (2007), em Belo Horizonte, com uma taxa de 12% de MRSA em isolados de sangue.

A epidemiologia de infecções por microrganismos com resistência aos antimicrobianos nos hospitais é um problema complexo, multifatorial, influenciado particularmente por fatores como a disseminação horizontal de amostras multiresistentes, precariedade no uso de práticas de prevenção e controle de IHS, gravidade dos casos, uso de procedimentos invasivos, e uso de antimicrobianos intenso e pouco judicioso, com este último o fator de risco mais significativo na emergência de resistência bacteriana nos hospitais (HSUEH *et al.*, 2002). No nosso trabalho como referido acima a participação de MRSA multirresistente não foi freqüente, com apenas dois isolados resistentes a oxacilina.

A nossa investigação epidemiológica evidenciou os seguintes fatores de risco associados a presença de *S. aureus* em neonatos: a utilização de cateter vascular central e sua inserção pela técnica de flebotomia, tanto na análise univariada quanto na multivariada. O CVC é o principal fator associado a bacteremia primária (MAKI, 1998) e, segundo Raad e colaboradores (1993), a sua inserção por dissecação (flebotomia)

aumenta em pelo menos seis vezes o risco de infecção, quando comparada por punção percutânea. Outro fator importante na patogênese de infecção associada ao cateter intravascular é o polímero constituinte do cateter, e se ele é incorporado de antibióticos/germicidas, fatores que influenciam na aderência microbiana e trombogenicidade, influenciando diretamente no risco de ocorrência de infecção (MAKI, RINGER, 1991). Os riscos de colonização/infecção dos cateteres de teflon são menores do que com de poliuretano que, por sua vez, permitem uma colonização menor quando comparado aos de polivinilcloreto (PVC) (SCHIERHOLZ *et al.*, 2000). Na UTIN do HC-UFU, os CVCs usados são de poliuretano, enquanto os de segunda geração, contendo antimicrobianos não são disponíveis. Dois surtos de etiologia mista, incluindo MSSA e *Staphylococcus* coagulase negativo resistente a oxacilina (ORECN) relatados na Unidade (BRITO *et al.*, 2006), um ano antes do nosso estudo resultaram da substituição do PICC, em decorrência de falta momentânea, por cateter de PVC muito rígido para uso em neonatos, inserido pela técnica de flebotomia, predispondo-os a infecções de corrente sanguínea.

Nos últimos anos, a técnica de PCR tem sido muito utilizada na identificação de *S. aureus* e particularmente de MRSA pela detecção do gene *mecA*, em função de sua rapidez, sensibilidade e especificidade (PAULE, *et al.*, 2004). Neste estudo, foi utilizado o PCR para confirmação da espécie, detecção do gene *mec A*, e detecção dos genes que expressam a leucocidina de Panton Valentine (*pv1*). Como referido anteriormente, o MRSA foi responsável por apenas dois episódios de sepse, com o gene *mec A* confirmado nestas amostras, ratificando o resultado dos testes fenotípicos (disco difusão e o teste de triagem).

Nas décadas de 1950 e 1960, foram relatados vários surtos hospitalares de infecções cutâneas por *S. aureus*, a maioria por amostras de MSSA do tipo fágico 80/81

que expressava o gene *pvl*, que por razões desconhecidas desapareceu na década de 1970 (BUESCHER, 2005). É consenso que muitas das amostras de CA-MRSA, atualmente detectadas em escala crescente em vários países e hospitais, são descendentes diretas dessas amostras ancestrais (SAX, *et al.*, 2006), contendo genes *pvl* como marcadores epidemiológicos, além dos elementos “cassete cromossômico estafilococcico”(SCCmec) dos tipos IV e V, definidos por tipagem molecular de proteínas pela técnica de seqüência de multilocus (MLST) (TRISTAN *et al.*, 2007).

Especula-se que o elemento SCCmec tipo IV possui grande mobilidade e maior propensão de transferência entre amostras de *S. aureus* por intermédio de plasmídios ou possivelmente bacteriófagos (JONHSON, SAVOLATZ, 2005). Foi sugerido que a inserção deste elemento numa amostra virulenta de MSSA resultou numa amostra de CA-MRSA, responsável por dois casos pediátricos de pneumonia grave (MONGKOLRATTANTHAI *et al.*, 2003).

Na nossa investigação, o gene *pvl* só foi identificado em quatro amostras de colonização (12%), todas com suscetibilidade a oxacilina, ao contrário do relatado por Chini e colaboradores (2006) na Grécia, que relataram 12% de amostras de MSSA *pvl* positivas associadas com infecções de tecidos moles, e superior as relatadas (7%) em São Francisco por Diep e colaboradores (2004). Johnsson e colaboradores (2004) nos EUA encontraram apenas uma amostra positiva entre 48 isolados de MSSA provenientes de adultos.

Os estudos de epidemiologia molecular relativos a infecções por MRSA evidenciaram que poucos clones estão associados à disseminação epidêmica do microrganismo, relacionada com hospitais, países, continentes e mesmo regiões geográficas distintas (TEIXEIRA *et al.*, 1995, LANDMAN, BRATU, FLORES, 2003).

Por outro lado, a epidemiologia de infecções por MSSA é pouco conhecida (GRAHAM *et al.*, 2002).

A definição da epidemiologia e clonalidade de infecções por *S. aureus* é de grande importância, com implicações no esforço futuro para o controle da emergência de amostras multiresistentes e na disseminação de clones de MRSA e MSSA mais virulentos (CHAVES *et al.*, 2005). No tocante às amostras de MRSA, como referido, a transmissão é usualmente associada a um genótipo único e bem definido e sua disseminação no ambiente hospitalar é favorecida pela idade, tempo de hospitalização, uso de procedimentos invasivos, cirurgia e uso prévio de antibióticos (BOYCE, 1992), enquanto nas infecções por MSSA, ela é de natureza policlonal, envolvendo várias amostras geneticamente distintas, e não há um bom conhecimento da dinâmica de transmissão de MSSA, assim como dos fatores de risco associados (CHAVES, *et al.*, 2005).

Graham e colaboradores (2002) relataram quinze clones distintos em amostras de MSSA recuperadas de colonização e infecção em neonatos internados em hospital nos EUA, e Gómez-Gonzalez e colaboradores (2007) na Espanha, detectaram sete em quinze episódios de sepsis neonatal. A natureza policlonal, com a detecção de doze clones entre os trinta e seis isolados de recém nascidos também foi verificada em nossa série, com maior prevalência do tipo B, correspondendo a 32% das amostras analisadas, com os clones C e D encontrados em uma frequência menor. Graham e colaboradores (2004) e Gómez-Gonzalez e colaboradores (2007) também detectaram um e dois clones mais frequentes, respectivamente.

A transmissão horizontal nosocomial do clone B na unidade, foi confirmada englobando dois clusters em um período de treze meses. Embora não fossem realizados os cultivos da mucosa nasal e das mãos dos profissionais de saúde da unidade para

detectar colonização por *S. aureus*, eles também podem representar o reservatório deste microrganismo, como previamente relatado numa unidade de cirurgia pediátrica cardiotorácica, onde a disseminação pessoa-a-pessoa ocorreu pelas mãos dos profissionais (WEBER, HERWALDT, McNUTT, 2002).

A disseminação clonal observada nas infecções por MRSA evidencia que o seu controle depende intensamente da prevenção da transmissão a partir de pacientes colonizados/infectados. Entretanto, o uso de antibióticos, provavelmente, também desempenha um papel pela pressão seletiva que propicia vantagem às amostras resistentes sobre as ancestrais sensíveis, mas o seu controle isoladamente não controla a disseminação do MRSA. Como medida mais importante no controle de MRSA, é necessária a implementação de uma política de busca dos carreadores e prevenção da transmissão cruzada pelos mesmos (KLUYTMANS, 2007).

Embora se reconheça que estes isolados representem a “ponta do iceberg” em termos da população total de *S. aureus*, acredita-se que os estudos de epidemiologia molecular destes microrganismos podem resultar numa visão geral mais nítida da diversidade clonal dentro desta espécie (CHAVES, 2005). O conhecimento da epidemiologia e da clonalidade das infecções causadas por *S. aureus* tem implicações importantes no controle da emergência e disseminação, não apenas de amostras multiresistentes, mas também de microrganismos suscetíveis. Considerando que essas infecções são potencialmente evitáveis, uma vigilância ativa de infecção por MRSA durante períodos de incidência aumentada, pode ser útil na detecção de transmissão deste microrganismo causada por falhas nas práticas de controle de infecção (GOMEZ-GONZALEZ, *et al.*, 2007).

5- CONCLUSÕES

- Foi detectada diferença significativa na taxa de infecção hospitalar no período antes e após a reforma da UTI, sendo sepsé infecção mais frequentes nos dois períodos;

- Embora a densidade de utilização do CVC fosse alta na unidade e relacionada à infecção por *S. aureus*, a incidência deste patógeno foi baixa quando comparada com outros estudos nos país e no exterior;

- A presença do marcador *pvl* foi detectada apenas em amostras associadas à colonização;

- A análise por técnicas epidemiológicas clássica e molecular mostrou que a infecção estafilocócica foi associada com colonização prévia, com transmissão horizontal entre os neonatos na unidade.

BRATU, S.; ERAMO, A.; KOPER, R.; COUGHLIN, E.; GLUTAM, M.; YOST, R.; CHAPNICK, E. K.; LANDMAN, D.; QUALE, J. Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Hospital Nursery and maternity Units. **Emerging Infectious Diseases**, New York, v.11, n.6, p.808-813, June, 2005.

BRITO, D.V.D. et al. Infecções por *Staphylococcus aureus* suscetível a meticilina (MSSA) em neonatos prematuros do Hospital de Clínicas de Uberlândia (HCU). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA, 13; 2003, **Resumos**, Goiânia: Contexto, 2003, S 58.

BRITO, D.V.D.; OLIVEIRA, E.J.; DARINI, A.L.C; ABDALLAH, V.O.S; GONTIJO-FILHO, P.P. Outbreaks associated to bloodstream infections with *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp in premature neonates in a University Hospital from Brazil. **Brazilian journal of microbiology**, Brazil, v. 37, p.101-107, June, 2006.

BRITO, D.V.D.; DE ALMEIDA SILVA, H.; OLIVEIRA, E.J.; ARANTES, A. ABDALLAH, V.O.S; TANNUS JORGE, M.; GONTIJO-FILHO, P.P. Effect of neonatal intensive care unit environment on the incidence of hospital-acquired infection in neonates. **Journal Hospital Infection**, England, v. 65, p. 314-318, April, 2007.

BRUMFITT, W.; HAMILTON-MILLER, J. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. **The New England Journal of Medicine**, USA, v.320, p.1188-1196, May, 1989.

BUESCHER, E. S. Community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatrics. **Current opinion Pediatrics**, USA, v. 17, p. 67-70, February, 2005.

CHAVES, F.; GARCIA-MARTINEZ, J.; MIGUEL, S.; SANZ, F.; OTERO, J. R. Epidemiology and clonality of Methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing bacteremia in tertiary-care hospital in Spain. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, USA, v. 26, p: 150-156, February, 2005.

CHINI, V.; PETINAKI, E.; FOKA, A.; PARATIRAS, S.; DIMITRACOPOULOS, G.; SPILIOPOULOU, I. Spread of *Staphylococcus aureus* clinical isolates carrying Pantone-Valentine leukocidin genes during a 3-year period in Greece. **Clinical Microbiology and Infection**, France, v. 12, p. 29-34, January, 2006.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. 2005. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Approved standards: M100-S15, Wayne, Pennsylvania.

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. **American Journal of Infection Control**, USA, v. 35, p: 183-189, April, 2007.

DAVID, M. D.; KEARNS, A. M.; GOSSAIN, S.; GANNER, M.; HOLMES, A. Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: nosocomial

transmission in a neonatal unit. **Journal Hospital Infection**, England, v. 64, p. 244-250, November, 2006.

DENNISTON, S; ANDREW, F.; RIORDAN, I. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children and neonates: a 10 year retrospective review. **The Journal of infection**, England, v.53, n. 6, p. 387-393, Dec, 2006.

DIEDEREN, B.M.W.; KLUYTMANS, J.A.J.W. The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of infection**, England, v.52, p.157-168, Mar, 2006.

DIEP, B. A.; SENSABAUGH, G. F.; SOMBOONA, N. S.; CARLETON, H. A.; PERDREAU-REMGTON, F. Widespread skin and soft-tissue infections due to two Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harboring the genes for Pantone-Valentine Leucocidin. **Journal of Clinical Microbiology**, USA, v. 42, p. 2080-2084, May, 2004.

DURAND, M; RAMANATHAN, R.; MARTINELLI, B; TOLENTINO, M. Prospective evaluation of percutaneous central venous Silastic catheters in newborn infants with birth weight of 510 to 3,920grams. **Pediatrics**, USA, v.78, p.245 – 250, August,1986.

EMORI, T.G. National nosocomial Infections Surveillance System (NNIS): Description of Surveillance methods. **American Journal of Infection Control**, USA, v. 19, p. 19-35, September, 1991.

EUZEBY, J.P. 2007. List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature. <http://www.bacterio.cict.fr>.

FARRINGTON, M. et al. Controlling MRSA. **Journal of Hospital Infection**, England, v. 41, p.251-254, March,1999.

FERREIRA, R.B.; NUNES, A.P.F.; KOKIS, V.M.; KREPSKY, N.; FONSECA, L.S.; BASTOS, M.C.F.; GIAMBIAGI-de-MARVAL, M. & SANTOS, K.R.N. Simultaneous detection of the *mecA* and *ileS-2* genes in coagulase-negative staphylococci isolated from Brazilian hospitals by multiplex PCR. **Diagnostic Microbiologic Infectious Disease**, v. 42, p. 205-212, June, 2002.

FORTUNOV, R. M.; HULTEN, K. G.; HAMMERMANN, W. A.; MASON, E. O.; KAPLAN, S.L. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near term previously healthy neonates. **Pediatrics**, USA, v. 3, p. 874-881, September, 2006.

GARNER, J. S. CDC definitions for nosocomial infections, 1998. **American Journal of Infection Control**, v. 16, p. 128-140, May, 1998.

GAYNES, R.P.; HORAN, T.C. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall C.G., ed. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore: Williams & Wilkins, p.1017-1031, 1996.

GAYNES, R.P.; MARTONE, W. J.; CULVER, D. H.; EMORI, T. G.; HORAN, T.C.; BANERJU, S. N.; EDWARDS, J. R.; TOLSON, J. S.; HENDERSON, T. S. Comparison of rates of National Nosocomial Infections Surveillance System. **American Journal of Medicine**, USA, v.16, n.91 (Supl.3B), p.1925-1965, September, 1991.

GARRET, D. O. McDONALD, L.C.; WANDERLEY, C.; MILLER, P.; CARR, J.; ARDUINO, M. et al. An outbreak of neonatal deaths in Brazil associated with contaminated intravenous fluid. **The journal of infectious diseases**, USA, v. 186, p. 81-86, May, 2002.

GERBER, S.I.; JONES, R. C.; SCOTT, M. V.; PREC, J. S.; DWORKIN, M. S.; FILIPELLI, M. B.; REARICK, T. Management of outbreaks of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the neonatal Intensive Care Unit: A consensus Statement. **Infection Control of Hospital epidemiology**, USA, v.27, p.139-145, February, 2006.

GOLDMAN, D. A.; PLATT, R.; HOPKINS, C. Control of hospital acquired infections. In: GORBACH, S.L.; BARLETT, J.G. & BLAVKLOW (Eds). **Infectious diseases**. CO Boston: Saunders, cap. 4, p.378-390.

GOLDMAN, D. A.; SANDS, K. E. F. Epidemiology of *Staphylococcus* and Group A *Streptococci*. In: BENNETT, J.V.; BRACHMAN, P.S. (Eds). **Hospital Infections**. 4^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998,p.621-636.

GOMEZ-GONZALEZ C.; ALBA, C.; OTERO, J. R.; SANZ, F.; CHAVES, F. Long persistence of methicillin-susceptible strains of *Staphylococcus aureus* causing sepsis in a neonatal intensive care unit. **Journal of Clinical Microbiology**, USA, v. 45, p: 2301-2304, July, 2007.

GONÇALVES, A. J. R. et al. Infecções estafilocóccicas sistêmicas. **Arquivos Brasileiros de Medicina**.v.59,p.217-226,1985.

GONTIJO FILHO, P.P. Problemas da vigilância epidemiológica de infecções hospitalares sem o uso de critérios microbiológicos no Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, São Paulo, v. 27, p. 97-102, Fevereiro, 2007.

GRAHAM, P.L.; MOREL, A. S.; ZHOU, J.; WU, F.; DELLA-LATTA, P.; RUBSTEIN, P.; SAIMAN, L. Epidemiology of Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the Neonatal Intensive Care Unit. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, USA, v.23,p.677-682, November, 2002.

HANBERGER, A.; DIEKEMA, D.; FLUIT, A.; JONES, R.; STRUELENS, M.; SPENCER, R.; WOLFF, M. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. **Journal of Hospital Infection**, England, v. 48, p. 161-176, July, 2001.

HASEGAWA, K.; TOKUDA, S.; HADA, S.; MURATA, M.; YOSHIOKA, H. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit: Effectiveness of wearing disposable gloves. **Acta Neonatologica Japonica**, v. 37, p. 474, 478, 2001.

HIRAMATSU, K.; CUI, L.; KURODA, M. & ITO, T. The emergence and evolution of methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Trends in Microbiology**, England, v.9, p. 486-493, October, 2001.

HRYNIEWICZ, W; ZAREBA, T. Patterns of antibiotic resistance in bacterial strains isolated in Poland. **APUA Newsletter**, v. 11, p. 1-3, January, 1993.

HSUEH, P. R.; CHEN, M. L.; SUN, C. C. CHEN, W. H.; PAN, H. J.; YANG, L. S. Emergence of antimicrobial drug resistance of major pathogens causing nosocomial infections at a university hospital in Taiwan. **Emerging Infectious diseases**, USA, v. 8, p. 63-68, January, 2002.

ISAACS, D.; FRASER, S.; HOOG, G.; LI, H.Y. *Staphylococcus aureus* infections in Australasian neonatal nurseries. **Archives Diseases Childhood Fetal Neonatal**, England, v. 89, p. 331-335, July, 2006.

JOHNSON, L. B.; SARAVOLATZ, L. D. Community-acquired MRSA: current epidemiology and management issues. **Infection Medicine**, USA, v. 22, p. 16-20, January, 2005.

KAWAGOE, J. Y.; SEGRE, C. A.; PEREIRA, C. R.; CARDOSO, M. F.; SILVA, C. V.; FUKUSHIMA, J. I. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: A 5-year prospective cohort study. **American Journal of Infect Control**, New York, v.29, p. 109-115, April, 2001.

KONKEWICZ, L.R. **Definição de Infecção Hospitalar em Neonatologia**. In: Coordenação: Rosana Richtman. São Paulo: Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar, 2002, cap.1, p.1-5.

KLOOS, W. E.; BANNERMAN, T.L. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In MURRAY, P. R. et al. (Eds). **Manual of Clinical Microbiology**. 6^o ed. Washington, D. C.: American Society for Microbiology Press, 1995, p. 282-298.

KLUYTMANS-VANDERBERGH, M. F. Q.; KLUYTMANS, J. A. J. W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current perspectives. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 12, Supl. 1, p.9-15, March, 2006.

KLUYTMANS, J. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and the value of rapid tests. **Journal of Hospital Infection**, England, v. 65, p: 100-104, June, 2007.

KORN, G. P.; MARTINO, M. D.; MIMICA, I. M.; MIMICA, L. J.; CHIAVONE, P. A.; MUSOLINO, L. R. High frequency of colonization and absence of identifiable risk factors for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Intensive Care Units in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Brazil, v.5, n.1, p.1-7, February, 2001.

KUINT, J.; BARZILAI, A.; REGEV-YOCHAY, G.; RUBISTEIN, E.; KELLER, N.; MAAYAN-METZGER, A. Comparison of community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia to other staphylococcal species in a neonatal

intensive care unit. **European Journal Pediatrics**, Germany, v. 166, p. 319-325, April, 2007.

LANDMAN, D.; BRATU, S.; FLORES, C. Molecular epidemiology of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Brooklyn, New York. **European Journal Clinical Microbiology**, Germany, v. 22, p. 58-61, July, 2003.

LEAL, G. S. **Análise das estafilococcias causadas por *Staphylococcus aureus* Resistentes ou Suscetível à oxacilina Isoladas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia**. Agosto. 97 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas). Instituto de Ciências Biomédicas, Uberlândia, 1998.

LEVY, C. E. Inquérito nacional sobre laboratórios de microbiologia. **Anais do Congresso Brasileiro de Microbiologia**, 1993. Trabalho apresentado no XVII Congresso Brasileiro de Microbiologia, 1993.

LOUREIRO, M. M.; DE MORAES B.A.; QUADRA, M. R. PINHEIRO, G. S. SUFFYS P. N. ASENSI M. D.. Molecular Epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from newborns in a Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.95, p.777-782, December, 2000.

LOUREIRO, M. M., et al. Study of multi-drug resistant microorganisms isolated from blood cultures of hospitalized newborns in Rio de Janeiro City, Brazil. **Brazilian Journal Microbiology**, v. 33, p. 73-78, 2002.

LYON, B.R.; SKURRAY, R. Antimicrobial resistance on *Staphylococcus aureus*: genetic basis. **Microbiological Reviews**, USA, v.51, p.88-134, March, 1987.

MAKI, D. G. Infections due to infusion therapy. In: BENNETT J. V.; BRACHMAN, P. S. **Hospital Infections**. Boston, MA: Little Brown and Co. 689-724, 1998.

MAKI, D. G.; RINGER, M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. **Annals of internal medicine**, USA, v. 114, p. 845-854, May, 1991

MARY HEALY, C.; HULTEN, K. G.; PALAZZI, D. L.; CAMPBELL, J. R.; BAKER, C. J. Emergence of new strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Neonatal Intensive Care Unit. **Clinical Infectious Disease**, USA, v. 39, p. 1460-1466, November, 2004.

MARTINEAU, F.; PICARD, F.J.; ROY, P.H.; OUELLETTE, M. & BERGERON, M.G. Species-specific and ubiquitous-DNA-based assays for rapid identification of *Staphylococcus aureus*. **Journal Clinical Microbiology**, EUA, v.36:p. 618-623, April, 1998

MASLOW, J.; MULLIGAN, M.E. Epidemiologic typing systems. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, USA, v.17, n.9, p.595-604, September, 1996.

MATUSSEK, A.; TAIPALENSUU, J.; EINEMO, I.M.; TIEFENTHAL M.; LÖFGREN. Transmission of *Staphylococcus aureus* from maternity unit staff members

to newborns disclosed through spa typing. **American Journal of Infection Control**, USA, v.35, n.02, p. 122-125, March, 2007.

MONGKOLRATTANOTHAI, K.; BOYLE, S.; KAHANA, M. D.; DAUM, R. S. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired Methicillin-susceptible and Methicillin-resistant isolates. **Clinical Infectious Diseases**, USA, v. 37, p:1050-1058, April, 2003.

MURRAY, P.R. *Staphylococcus*. In: MURRAY, P.R. et al. **Microbiologia Médica**. 20^o ed. Rio de Janeiro: Guanabara Coogan, 1998, p. 146-150.

NAGATA, E.; BRITO, A. S. J., MATSUO, T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: incidence and risk factors. **American Journal Infect Control**, USA, v. 30, p. 26-31, February, 2002.

NETLEMAN, M.D. Global aspects of infection control. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. USA, v.14, p: 646-648, March, 1993.

National Nosocomial Infections Surveillance System NNIS. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS)System, Report, Data Summary from january 1992 june 2004, Issue October 2004. **American Journal of Infection Control**, USA, v.32, p. 476-485, December, 2004.

NUNES, E.L.; DOS SANTOS, K.R.; MONDINO, P.J.; BASTOS, M.C. & GIAMBIAGI-de-MARVAL M. Detection of *ileS-2* gene encoding mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by multiplex PCR. **Diagnostic Microbiologic Infectious Disease**, USA, v. 34, p. 77-81, January, 1999.

PAULE, S. M.; PASQUARIELO, A. C.; HACEK, D. M.; FISHER, A. G.; THOMSON, R. B. KAUL, K. L.; PETERSON, L. R. Direct detection of *Staphylococcus aureus* from adult and neonate nasal swab specimens using real-time polymerase chain reaction. **Journal of Molecular Diagnostics**, USA, v. 6, p. 191-196, August, 2004.

PEACOCK, J.E.; MARSIK, F.J.; WENZEL, R.P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction and spread within a hospital. **Annals of Internal Medicine**, USA, v.93, p. 526-532, October, 1980.

PESSOA-SILVA, C.L.; RICHTMANN, R.; CALIL, ROSELI, SANTOS, R. M., COSTA, M. L.; FROTA, A C. C.; WEY, S.B. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. **Infect Control and Hospital Epidemiology**, EUA, v. 25, p.772-777, September, 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: Willians &Wilkins, 1993, p. 385-405.

PODLORKI, R.; PERSING, D.H. Molecular detection and identification of microorganisms. In: MURRAY, P.R.; BARON, E.J.; PFALLER, M.A.; TENOVER, F.C.; YOLKEN, R.H. (Eds). **Manual of Clinical Microbiology**. 6^a ed., 1995, p.130-137.

PONCE DE LEON, S. The needs of developing countries and resources required. **Journal of Hospital Infection**, England, v.18, p.376-381, June, 1991.

PRADE, S.S. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. **Revista do Controle de Infecção Hospitalar**, v.2, p.11-25, 1995.

RAAD, I.; DAVIS, S.; BECKER, M.; Low infection rate and long durability of nontunneled silastic catheters. A safe cost-effective alternative for long-term venous access. **Archives of Internal Medicine**, USA, v. 153, p. 1791-1796, August, 1993.

REGEV-YOCHAY, G.; RUBESTEIN, E.; BARZILAI, A.; CARMELI, Y.; KUINT, J.; ETIENE, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Neonatal Intensive Care Unit. **Emerging Infectious diseases**, New York, v.11, n. 3, p.453-456, March, 2005.

RICHARDS, C.; EMORI, T. C.; EDWARDS, J.; FRIDKIN, S.; TOLSON, J.; GAYNES, R. Characteristics of hospital and infection control professionals participating in the National Nosocomial Infections Surveillance System 1999. **American Journal of Infection Control**, USA, v. 29, p. 400-403, December, 2001.

ROBERT, J.; ETIENNE, J.; BERTRAND, X. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin in a retrospective cases series from 12 French hospital laboratories, 2000-2003. **Clinical Microbiology Infect**, France, v.11, p.585-587, July, 2005.

SCHIERHOLZ, J. M.; BEUTH, J.; PULVERER, G.; BACH, A.; FLECK, C. Evidence for a self fulfilling hypothesis: chlorhexidine dressing for reduction microbial colonization of the skin with central venous catheter. **Journal of Hospital Infection**, England, v. 44, p. 241, March, 2000.

SADOYAMA, G; GONTIJOFILHO, PP. Risk factors for methicillin resistant and sensitive *Staphylococcus aureus* infection in a Brazilian university hospital. **Brazilian Journal Infectious Diseases**, Brazil, v. 4, p. 135-143, June, 2000.

SADOYAMA, G; GONTIJOFILHO, PP. Comparison between the jugular and subclavian vein as insertion site for central venous catheters: microbiological aspects and risk factors for colonization and infection. **Brazilian Journal Infectious Diseases**, Brazil, v. 7, p. 142-148, April, 2003.

SAIMAN L.; CRONQUIST, A; WU, F; ZHOU, J., RUBENSTEIN, D.; EISNER, W. et al. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. **Infect Control and Hospital Epidemiology**, USA, v.24, p.317-321, May, 2003.

SARKAR, S; BHAGAT, I; DeCRISTOFARO, J.D.; WISWELL, T.E.; SPITZER. A.R. A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. **Journal of Perinatology**, California, v.26, p.18-22, January, 2006.

SAX, H.; POSFAY-BARBE, K.; HARBATH, S.; FRANÇOIS, P.; TOUVENEAU, S.; PESSOA-SILVA, C. L. SCHERENZEL, J.; DHARAN, S. Control a cluster of

community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatology. **Journal of Hospital Infection**, England, v.6, p. 93-100, March, 2006.

SELLICK Jr, J.A. The use of statistical process control charts in hospital epidemiology. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, USA, v.14, n.11, p.649-656, November, 1993.

SHOPSIN, B.; MATHEMA, B.; MARTINEZ J. H. A.; CAMPO, M. L.; FIERMAN, A. ; KRASINSKI, K. et al. Prevalence of Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* in the community. **The Journal of Infectious Diseases**, USA, v.182, p.359-362, July, 2000.

SIEGEL, J. D. The newborn nursery. In: BENNETT J.V., BRACHMAN P.S. eds. **Hospital Infections**. 4^a ed., Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998, p. 403-420.

SILVA, G.D.I; KANTZANOU, M.; JUSTICE, A.; MASSEY, R.C.; WILKINSON, A. R.; DAY, N.P.J.; PEACOCK, S.J. The ica operon and biofilm production in coagulase-negative Staphylococci associated with carriage and disease in a Neonatal Intensive Care Unit. **Journal of Clinical Microbiology**, USA, v.40, n.2, p.382-388, February, 2002.

SILVA, H.A. **Colonização e infecção por *Staphylococcus aureus* Resistente (MRSA) e Suscetível (MSSA) a meticilina no Berçário de Alto Risco do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia**. Fevereiro, 70 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas). Instituto de Ciências Biomédicas, Uberlândia, 2003.

SILVA, H. A.; ABDALLAH, V. O. S.; CARNEIRO, C. L.; GONTIJO-FILHO, PP. Infection and colonization by *Staphylococcus aureus* in a high risk nursery of a Brazilian teaching hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Brazil, v. 7, p. 381-386, December, 2003.

SINGH-NAZ, N. Risk factors for nosocomial infection in critically ill children: a prospective cohort study. **Pediatric Critical Care**, USA v.24, n.5, p. 875-878, May, 1996.

SRIVASTAVA, S.; SHETTY, N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. **Journal of Hospital Infection**, England, v. 65, p. 292-306, March, 2007.

STARLING, C.E.; PINHEIRO, S. M. C.; COUTO, B. R. M. G. **Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares na Prática Diária** (Ensaio), p. 443-469. Cuatiara, Belo Horizonte, 1993.

STEIN, M.; NAVON-VENEZIA, S.; CHMELNITSKY, I. An outbreak of new, nonmultidrug-resistant, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain (scmec type iii variant-1) in the neonatal intensive care unit transmitted by a staff member. **Pediatric Infectious Diseases Journal**, USA, v. 25, p. 557-559, January, 2006.

STILLMAN R. I.; WENZEL, R. P.; DONOWITZ, L.G. Emergence of coagulase negative staphylococci as major nosocomial bloodstream pathogens. **Infect Control**, USA, v. 8, p. 108-112, March, 1987.

TAPIA-ROMBO, C. A.; UGARTE-TORRES, R. G.; ALVAREZ-VÁSQUEZ, E.; SALAZAR-ACUÑA, A. H. Risk factors for intrahospital infection in newborn. **Archives of Medical Research**, USA, v. 32, p: 304-311, July, 2001.

TEIXEIRA, L. A.; RESENDE, C. A.; ORMOND, L. R. Geographic spread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil. **Journal Clinical Microbiology**, USA, v. 33, p. 2400-2404, September, 1995.

TENOVER, F.C.; ARBEIT, R.; ARCHER, G.; BIDDLE, J. BYRNE, S.; GOERING, R. et al. Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of *Staphylococcus aureus*. **Journal of Clinical Microbiology**, USA, v.32, n.2, p.407-415, February, 1994.

TENOVER, F.C. ARBEIT, R. D.; GOERING, R.V. How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: a review for healyhcare epidemiologists. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, USA, v. 18, p. 426-439, June, 1997.

TENOVER, F.C.; ARBEIT, R.; GOERING, R.V.; MICKELSEN, P. A.; MURRAY, B. E.; PERSING, D. H.; SWAMINATHAN, B. Interpreting Chromosomal DNA restriction patterns produced by Pulsed Field Gel Eletrophoresis: Criteria for bacterial Strain typing. **Journal of Clinical Microbiology**, USA, v. 33, p. 2233-2339, September, 1995.

TILLET, H. E.; THOMAS, M. E. Monitoring infectious diseases using routine microbiology data. **Journal Hygiene Cambridge**, England, v. 86, p. 49-58, February, 1981.

TRINDADE, P. A.; PACHECO, R. L.; COSTA, S. F.; ROSSI, F.; BARONE, A A ; MAMIZUKA, E. M.; LEVIN, A. S. Prevalence of SCCmec type IV in a Nosocomial bloodstream isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of Clinical Microbiology**, USA, v. 43, n. 7, p. 3435-3437, 2005.

TRISTAN, A.; FERRY, T.; DURAND, G.; DAUWALDER, O.; BESS, M.; LINA, G.; VANDENESCH, F.; ETIENNE, J. Virulence determinants in community and hospital meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of Hospital Infection**, England, v. 65, p. 105-109, June, 2007.

VILLARI, P.; SARNATARO, C.; IACUZIO, L. Molecular epidemiology of *Staphylococcus epidermidis* in a neonatal intensive care unit over a three year period. **Journal of Clinical Microbiology**, USA, v.38, n.5, p.1740-1746, 2000.

WAGGONER-FOUNTAIN, L. A.; DONOWITZ, L. G. Infection in the Newborn. In: WENZEL, R. P. (Eds). **Prevention and Control of Nosomial Infections**.3^o ed. Virginia. Williams & Wilkins 1995, p.1019-1031.

WALDOGEL, F. *Staphylococcus aureus*. In: Mandel G, Bennett J, Dolin R, eds. **Principles and practice of Infectious diseases**, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone: 2000: 2069-2089.

WEBER, S.; HERWALDT, L. A.; McNUTT, L. A. An outbreak of *Staphylococcus aureus* in a pediatric cardiothoracic surgery unit. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, USA, v. 23, p. 77-81, February, 2002.

WEINSTEIN, R. A. Controlling Antimicrobial Resistance in Hospitals: Infection Control and Use of Antibiotics. **Emerging Infectious Diseases**, New York, v.7, p. 188-192, 2001.

WELLER, T.M.A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* typing methods: which should be the international standard? **Journal of Hospital Infection**, England, v.44, p.160-172, March, 2000.

ZAIDI, A. K.M.; HUSKINS, W.C.; THAVER, D.; BHUTTA, Z.A.; ABBAS, Z.; GOLDMANN, D.A. Hospital acquired infections in developing countries. **The Lancet**, London, v.365, n. 26, p. 1175-1188, march, 2005.

Anexo 2: Ficha de colonização por *Staphylococcus aureus*.

Data:

Nº da ficha:

Nome do paciente:

Prontuário:

Alta:

Sexo: () M () F

Enfermaria:

idade:

Leito:

Coleta:

IG. . . .

Transferido:

() Sim () Não

Doença

de

base:

Diagnóstico

clínico:

PESO:

Tempo de Internação () >7 dias () <7 dias

Antimicrobianos: () Sim () Não

Início: Quais?

1) _____

2) _____

3) _____

4) _____

5) _____

- "Devices Invasivos": () Sim () Não

Espécimes Clínicos: () Narinas () Reto () Boca
(colonização)

Espécimes Clínicos:
(infecção)

Obs: _____

Anexo 3: Parecer do comitê de ética em pesquisa.



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

**Av. João Naves de Ávila, nº 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
CEP 38400-089 - ☎ (034) 235-2078 FONE/FAX (034) 239-4131**

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Nº 196/03

Uberlândia, 24 de novembro de 2003.

Ilmo(a) Sr.(a).
Prof.(a).Dr.(a). Paulo Pinto Gontijo Filho

Prezado(a). Professor(a),

Informamos-lhe, que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, examinou e **APROVOU** o projeto de pesquisa "**Epidemiologia de *Staphylococcus aureus* em uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) de um Hospital Universitário Brasileiro no período de 2001 – 2006: Impacto da construção de uma nova unidade**", protocolado sob o número **122/2003**, do qual V.Sa. figura como pesquisador responsável, para ser desenvolvido a partir **desta data**.

Em adendo, informamos que o prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma da Res. 196/96 CNS.

Prof. Dr. Alcino Eduardo Bonella
Coordenador do CEP/UFU



Effect of neonatal intensive care unit environment on the incidence of hospital-acquired infection in neonates

D. Von Dolinger de Brito*, H. de Almeida Silva, E. Jose Oliveira, A. Arantes, V.O.S. Abdallah, M. Tannus Jorge, P.P. Gontijo Filho

Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, CEP 38400-902, Uberlândia, MG, Brazil

Received 13 November 2005; accepted 24 January 2006
Available online 12 March 2007

KEYWORDS

Inanimate environment; Neonatal intensive care units; Sepsis; Hospital-acquired infection

Summary The influence of the inanimate hospital environment and hospital design on nosocomial infection is a topic for discussion. This study evaluated the impact of the neonatal intensive care unit (NICU) environment on the risk of hospital-acquired infection (HAI). HAI surveillance was performed during a four-year period when the NICU was moved initially from an old facility to temporary accommodation and then eventually to a new and better-designed facility. The rate of HAI rose significantly from 12.8 to 18.6% ($P < 0.01$) after moving to the temporary unit, which had a lower sink:cot ratio and a higher monthly admission rate. In contrast, the rates of catheter-associated staphylococcal bacteraemia decreased significantly after moving to the new NICU ($P < 0.0001$). Since peripherally inserted central catheters (PICCs) were introduced concomitantly with the move to the new unit, however, the catheter type may have contributed towards this reduction in CVC-related staphylococcal bacteraemias. Moving to a temporary NICU with poor handwashing facilities and higher admission activity resulted in higher rates of HAI.

© 2007 The Hospital Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Critically ill infants receiving care in neonatal intensive care units (NICUs) are at increased risk of hospital-acquired infection (HAI) due to immunological immaturity and a host of invasive diagnostic

* Corresponding author. Address: Avenida Floriano Peixoto, nº 5322, Bloco 09, Apt 302, Residencial Buritis, B. Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38405-184, Brazil. Tel.: +5534 3232 2280; fax: +5534 3218 2333.

E-mail address: denisebrito@terra.com.br

Table I Description of the neonatal intensive care units during the three periods of the neonatal intensive care unit

Period	N	Admissions per month	Admissions per cot per month	No. of nurses/no. of admissions per month	Nurse:cot ratio	Sink:cot ratio
A	795	33	3.3	0.15	0.5	0.2
B	350	38 ^a	3.8 ^a	0.13 ^a	0.5	0.1 ^a
C	666	30	3.0	0.16	0.5	0.4

^a Significant difference: $P < 0.05$.

and therapeutic procedures.¹ Coagulase-negative staphylococci and *Staphylococcus aureus* are the main cause of sepsis in NICUs, including outbreaks, and are associated with a significant increase in morbidity, mortality, length of stay and cost.^{2,3}

The inanimate hospital environment is thought to contribute only negligibly towards endemic nosocomial infections.⁴ Despite major environmental differences between old and new hospitals, the incidence of nosocomial infection in patients remains unchanged.⁵

Understaffing, overcrowding and poor access to sinks have been linked to HAI in NICU patients. Relocation of a NICU to a better-staffed facility with more space, more sinks and more isolation facilities was associated with a decrease in the infection rate.⁶ Conversely, moving from a crowded 18-bed unit to a new, larger 32-bed unit was not accompanied by a reduction in HAI.⁷

Regulatory and professional bodies have issued guidelines for nursery design in terms of adequate space for the infant, equipment and number of sinks.⁸ Increased rates of infection have been associated with facilities that cannot provide care in an organized manner and lack adequate space for equipment, sinks and isolation rooms to house infants with transmissible infections.⁷

The aim of the present study was to evaluate the impact of the NICU built environment on the risk of HAI by surveillance during a four-year period, in which the NICU was moved from an old building to a temporary unit and finally to a new and better-designed unit in the absence of a change in staffing.

Methods

The study was conducted in the NICU of the Uberlândia University Hospital. The new unit has 10 beds, rated level 3, and admits an average of 400 infants each year.

From January to September 2003 the unit was refurbished and the design of the new facility was much more conducive to good infection control practices. Surveillance was performed over three different periods: (A) in the original facilities between January 2001 and December 2002; (B) in temporary accommodation from January to September 2003; (C) in the new unit between October 2003 and July 2005.

The number of beds remained the same during the study ($N = 10$) and 795, 350 and 666 neonates were admitted within the three periods, respectively.

The three periods (A, B, C) were compared in terms of: number of side-rooms to number of yearly admissions; sink:cot ratio; nurse:cot ratio; rate of very low birthweight (VLBW) infants among all admissions; central venous catheter (CVC) utilization rate; and invasive ventilation rate.

All infection rates, including patient, patient-day and central-catheter-related sepsis associated with staphylococcal isolates were calculated according to the National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) high-risk nursery component. Initial central catheter access was usually obtained via umbilical vessels, but most neonates who required prolonged central access received peripherally inserted central venous catheter

Table II Hospital-acquired infection (HAI) rates during the three periods of the neonatal intensive care unit

Period	HAI	Laboratory-confirmed infection	Neonates ≤ 1000 g	Infected neonates ≤ 1000 g
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
A	263 (33.1)	145 (18.2)	82 (10.3)	40 (48.8)
B	149 (42.5) ^a	92 (26.2) ^a	32 (9.1)	29 (90.6) ^a
C	168 (25.2)	97 (14.5)	55 (8.2)	33 (60.0)
Total	580 (32.0)	334 (18.4)	169 (9.3)	102 (60.3)

^a Significant difference: $P < 0.05$.

Table III Localization of hospital-acquired infections

Period	Neonates	Clinical sepsis	Other infections			
			Conjunctivitis	UTI	Pneumonia	Necrotizing enterocolitis
	<i>N</i>	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)
A	795	102 (12.8)	28 (3.5)	10 (1.3)	3 (0.37)	2 (0.25)
B	350	65 (18.6) ^a	19 (5.4)	5 (1.4)	2 (0.57)	1 (0.28)
C	666	64 (9.6)	23 (3.4)	5 (0.75)	3 (0.45)	2 (0.30)
Total	1811	231 (12.8)	70 (3.8)	20 (1.1)	8 (0.44)	5 (0.27)

UTI, urinary tract infection.

^a Significant difference: $P < 0.05$.

(PICC). The following CVC types were in use in period C: PICC (63.7%), phlebotomy (27%), umbilical (7.4%) and intracath (1.9%).

Infections that manifested with suggestive clinical symptoms and/or positive cultures 48 h or more after birth were defined as nosocomial infections, according to the definitions from NNIS.⁹ When only clinical and biological signs (apnoea, bradycardia) suggestive of infection were present without positive cultures, the infection was defined as suspected HAI. In this study we analysed only HAI that developed 48 h or more after the infant's admission to the NICU.

Clinical sepsis was defined as fever $>38^{\circ}\text{C}$ or hypothermia or bradycardia, which usually prompts the clinician to start antibiotics.¹⁰ A laboratory-confirmed bloodstream infection was defined as: isolation of recognized pathogens from blood culture that were not related to an infection at another site; or, as fever $>38^{\circ}\text{C}$; or, common skin contaminants isolated from at least one blood culture in an infant with an intravascular device. Radiological and clinical criteria were used to identify pneumonia.

Blood cultures were collected based on clinical criteria, including: apnoea, bradycardia, temperature instability, feed intolerance, increased oxygen requirement, fever and lethargy. To avoid contamination of blood cultures a specialized nurse drew blood after skin cleaning.

Blood cultures were processed in the Microbiology Laboratory, Uberlândia University Hospital. Bottles were incubated for 5 days (Bactec 9240 System; Becton Dickinson). Plates inoculated from blood cultures were examined visually to identify presumptive staphylococci on the basis of colonial morphology. All strains were identified to species level by conventional tests including Gram's stain, detection of enzyme production (coagulase, catalase, phosphatase, ornithine, urease and pyrrolidonyl arylamidase), haemolytic activity, acid production from mannitol, mannose and trehalose, and resistance to polymyxin and desferrioxamine.¹¹

Oxacillin resistance was determined by growth on media containing 4% NaCl and 6 mg oxacillin/mL.¹²

Parents of neonates in the NICU were given a letter describing the study, which was approved by the Research Ethics Committee of the Uberlândia University Hospital.

We calculated device-associated infection rates by dividing the number of cases of primary bloodstream infection by the total number of respective device-days and then multiplying by 1000. The device utilization ratios for CVCs and ventilators were calculated by dividing the number of days of device use by the number of patient-days. Statistical analyses were performed using Chi-squared or Fisher's exact test, where appropriate. A multivariate analysis was performed using logistic regression (SPSS 10.0 for Windows) to identify risk factors for bacteraemia.

Results

The original (period A) and temporary (period B) units had smaller floor areas than the new (period C) unit with archaic ventilation systems, whereas the new unit had more space and central air conditioning. The average of admissions per month was highest (38 per month) in period B compared to 33 and 30 per month in periods A ($P = 0.00002$) and C ($P = 0.0002$) respectively. Though the number of nurses ($N = 5$) and cots ($N = 10$) remained the same throughout all periods, the ratio of NICU nurses to number of monthly admissions was lower in period B ($P = 0.001$). Sink:cot ratio was also lower in period B (0.1, $P < 0.002$) compared to 0.2 in A and 0.4 in C (Table I). In the new unit, four sinks were installed at the entrance with paper towels, automated faucet and dispensers of 2.0% chlorhexidine. In addition, the new unit had an isolation side-room, with a sink and automatic faucets.

In total, 580 of 1811 neonates (32.0%) developed an HAI from January 2001 to July 2005, of which 334

Table IV Central venous catheter (CVC)-related bacteraemia and incidence of bacteraemia

Periods	UD of CVC	CVC-related bacteraemia/ 1000 CVC-days ^a	Use of CVC >7 days as risk factor for bacteraemia			Bacteraemia with coagulase-negative staphylococci	Bacteraemia with <i>S. aureus</i>	Bacteraemia with other organism
			OR	95% CI	<i>P</i>	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)
A	0.18	77.3	6.0	2.55–9.40	<0.0001	38 (4.78)	21 (2.64)	43 (5.40)
B	0.19	63.3	5.0	2.31–8.35	<0.0001	25 (7.14)	17 (4.86)	23 (6.57)
C	0.55 ^b	18.9 ^b	0.8	0.20–1.48	0.292	28 (4.20)	23 (3.45)	13 (1.95)

UD, utilization density = no. of CVC-days/no. of patient-days; *N*, no. of samples; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^a Number of CVC-related bacteraemia divided by the number of CVC-days and then multiplied by 1000.

^b Significant difference $P < 0.05$.

(18.4%) were laboratory-confirmed. A significant increase in HAIs was noted in unit B ($P = 0.01$) (Table II). During all surveillance periods the rate of newborns weighing <1000 g remained constant at around 9%. In period B, 90% (29/32) of these VLBW infants developed an HAI compared with only 48% (40/82) in period A and 60% (33/55) in period C (B vs A, $P = 0.0009$; B vs C, $P = 0.0005$) (Table II).

Clinical sepsis was the most frequent infection (12.8%), which increased significantly during period B (18.6%) ($P < 0.01$) (Table III). Other infections (5.7%) included conjunctivitis (3.9%), urinary infection (1.1%), pneumonia (0.4%) and necrotizing enterocolitis (0.3%), which also increased in period B (Table III). Bloodstream infections especially increased in period B. The most common blood culture isolates were oxacillin-resistant *S. epidermidis*, although MRSA accounted for only 3.3%. Whilst the CVC utilization density rose from period B to C, the rate of CVC-related bacteraemias decreased significantly ($P < 0.0001$) (Table IV). Multivariate analysis identified the use of CVC for more than seven days as a significant risk factor for bacteraemia in groups A and B ($P < 0.0001$), but not for group C ($P = 0.292$). This change was associated with the increased usage of PICC lines, which were introduced in period C.

The invasive ventilation rate showed no significant differences between the periods and surprisingly had no association with pneumonia rates.

Discussion

During the past decade, advances in intensive care have facilitated survival of critically ill neonates that might well have died in the past. However, nosocomial infection remains a major problem in NICUs.⁶ There are few articles on the impact of the built environment on nosocomial infections.^{3–7} Maki *et al.* found no difference in the rate of nosocomial infections in an old hospital compared

with a new hospital facility.⁵ Another report demonstrated that a new NICU with improved sink:cot ratios was associated with a significant drop in nosocomial infections.⁶ The current study showed that moving to a temporary area with higher activity and lower sink:cot ratio resulted in a significant increase in HAI rates, whereas the improved environment of the new NICU encouraged better infection control practices, particularly handwashing.

Bloodstream infection is one of the most common serious bacterial infections in hospitalized infants.¹³ Coagulase-negative staphylococci have been identified as major cause of late-onset sepsis in NICUs.^{14,15} From our findings, 69.2% of all infections consisted of clinical sepsis and the pathogens most commonly isolated were CoNS.

Central venous catheters are the most important risk factors for late-onset sepsis in NICU patients, particularly in VLBW infants.¹⁶ Though the utilization density of CVC rose from 0.18 to 0.55 during the surveillance periods, we found no increase in bacteraemias caused by CoNS. The CVC utilization rate during the third (C) period was higher because PICC lines were introduced; these have a lower infection risk and may have contributed towards the reduced HAI rate in this period.

It is more difficult to diagnose ventilator-associated pneumonia in neonates than in older children. In our study, increased ventilator use (0.41/1000) was not associated with higher pneumonia rates in contrast to a recent multicentre Brazilian study.¹⁷

The surveillance results have shown that moving to a temporary NICU with poor handwashing facilities and higher admission activity resulted in higher rates of HAI; in addition, the introduction of PICC lines decreased the CVC-related bacteraemia rates.

Acknowledgements

This work was supported by the Brazilian Agency FAPEMIG.

References

1. Auriti C, Maccallini A, Liso GD, *et al.* Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. *J Hosp Infect* 2003;53:25–30.
2. Lally RT, Lanz E, Schrock CG. Rapid control of an outbreak of *Staphylococcus aureus* on a neonatal intensive care department using standard infection control practices and nasal mupirocin. *Am J Infect Control* 2004;32:44–47.
3. Dharan S, Mourouga P, Copin P, *et al.* Routine disinfection of patient's environmental surfaces. Myth or reality? *J Hosp Infect* 1999;42:113–117.
4. Maki DG, Alvarado CJ, Hassemer CA, *et al.* Relation of the inanimate hospital environment to endemic nosocomial infection. *N Engl J Med* 1982;16:1562–1566.
5. Goldmann DA, Durbin WA, Freeman J. Nosocomial infections in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Infect Dis* 1981;5:449–459.
6. Lankford MG, Zembower TR, Trick WE, *et al.* Influence of role models and hospital design on hand hygiene of health care workers. *Emerg Infect Dis* 2003;9:217–223.
7. Vietri NJ, Dooley DP, Davis CE, *et al.* The effect of moving to a new hospital facility on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 2004;32:262–267.
8. Committee on Fetus and Newborn. *Standards and recommendations for hospital care of newborn infants*. Evanston, IL: American Academy of Pediatrics; 1977; 25.
9. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, *et al.* CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128–140.
10. Horan TC, Emori TG. Definitions of key terms used in the NNIS System. *Am J Infect Control* 1997;25:112–116.
11. Kloos WE, Bannerman TL. *Staphylococcus and Micrococcus*. In: Murray PR, Barron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: ASM Press; 1999. p. 264–282.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. Approved Standard. Wayne, PA: NCCLS; 2000. Document M7-A5.
13. Graham PL, Morel AS, Zhou J, *et al.* Epidemiology of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:677–682.
14. Raimundo O, Heussler H, Bruhn JB, *et al.* Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in a newborn intensive care unit. *J Hosp Infect* 2002;51:33–42.
15. Loureiro MM, Moraes BA, Quadra MRR, *et al.* Study of multi-drug resistant microorganisms isolated from blood cultures of hospitalized newborns in Rio de Janeiro city, Brazil. *Braz J Microbiol* 2002;33:73–78.
16. Krediet TG, Jones ME, Janssen K, *et al.* Prevalence of molecular types and *mecA* gene carriage of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: relation to nosocomial bacteraemia. *J Clin Microbiol* 2001;39:3376–3378.
17. Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, *et al.* Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:772–777.