

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

MARIA INÉZ FERREIRA

**Impacto na epidemiologia da sepse tardia após a mudança do protocolo de
antimicrobianos em uma UTIN de um serviço universitário**

Uberlândia

2016

MARIA INÊZ FERREIRA

**Impacto na epidemiologia da sepse tardia após a mudança do protocolo de
antimicrobianos em uma UTIN de um serviço universitário**

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 Röder

Uberlândia

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

F383i

2016

Ferreira, Maria Inêz, 1964

Impacto na epidemiologia da sepse tardia após a mudança do protocolo de antimicrobianos em uma UTIN de um serviço universitário / Maria Inêz Ferreira. - 2016.

89 f. : il.

Orientadora: Denise von Dollinger de Brito Röder.

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

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Septicemia - Teses. 3. Estafilococos - Teses. 4. Unidade de tratamento intensivo - Teses. I. Röder, Denise von Dollinger de Brito, . II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

FICHA DE APROVAÇÃO



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 020/PPCSA

Área de concentração: Ciências da Saúde

Linha de Pesquisa: EPIDEMIOLOGIA DA OCORRÊNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE

Projeto de vinculação: EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES HOSPITALARES

Discente: MARIA INEZ FERREIRA Matrícula nº 11412CSD016

Título do Trabalho: "Impacto na epidemiologia da sepse tardia após a mudança do protocolo de uso de antimicrobianos em uma UTIN de um serviço universitário."

Às 14:00 horas do dia 24 de junho do ano de 2016, no anfiteatro do Bloco 8B - Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Profa. Dra. Karine Cristine de Almeida (UNIPAM), Profa. Dra. Helisângela de Almeida Silva (UFU) e Profa. Dra. Denise von Dolinger de Brito Röder (UFU) orientadora da discente. Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa Profa. Dra. Denise von Dolinger de Brito Röder apresentou a Comissão Examinadora e a discente, agradeceu a presença do público e concedeu à discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A seguir a presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a argüir a candidata. Ultimada a argüição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata aprovada. Esta defesa Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 12:00 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

PROFA. DRA. DENISE VON DOLINGER DE BRITO RÖDER _____

PROFA. DRA. KARINE CRISTINE DE ALMEIDA _____

PROFA. DRA. HELISÂNGELA DE ALMEIDA SILVA _____

Aos meus pais Gilda (*in memoriam*) e Moacir, pelo amor e acolhimento. Especialmente à minha Mãe, pelos valores que me deixou. A saudade é enorme, mas em todos os momentos de alegria e de felicidades lembro-me de você com muito amor.

Ao Leonel, meu companheiro e as minhas filhas Isabela e Gabriela, pelo amor e apoio, sempre compartilhando comigo as expectativas pelo resultado deste trabalho. A convivência com vocês traz alegrias e felicidades. Amo muito vocês.

As minhas irmãs Gilda e Elvira e sobrinhas Camila, Mariana e Luiza pela presença e dedicação.

AGRADECIMENTOS

A Deus por sua onipresença, com muita luz e equilíbrio. “Combati o bom combate, terminei a carreira, guardei a Fé” (**2 Timóteo 4:7**);

A Professora Doutora Denise Von Dolinger de Brito Röder, orientadora deste trabalho, especialmente por ter acreditado em mim e em minha capacidade na realização do projeto. Sua paciência, confiança, disposição e competência deram o tom para que tudo ocorresse em bom termo;

A Doutora Cláudia, pelo exemplo e incentivo, demonstrando não somente a mim, mas a todos, que é preciso estudo e dedicação constante, sempre pautando as nossas atitudes e condutas nos “três C’s”: Compromisso, compaixão e competência. Com ela aprendi a amar, a respeitar e a acreditar na recuperação dos pacientes (Bebês);

A Professora Doutora Vânia Olivetti Steffen Abdallah, co-orientadora do projeto, pelo incentivo a realização do mesmo;

Aos meus colegas e amigos do Serviço de Neonatologia, pelas palavras de apoio e trocas de experiências, especialmente ao Hélio, pela paciência e auxílio na confecção de tabelas e gráficos, e a Magda pelo compartilhamento de artigos e vivências;

A equipe de enfermeiras e técnicas de enfermagem, em cujas anotações precisas e exatas nos prontuários busquei e colestei dados importantes e fundamentais ao projeto;

Ao Professor Doutor Lúcio da Faculdade de Matemática - UFU, pela colaboração na análise estatísticas dos dados;

Aos professores do Programa de Pós-Graduação, pelos ensinamentos durante o curso;

A Ralciane de Paula Menezes pela auxílio, sugestões e contribuições na realização do trabalho;

A equipe do setor de arquivo, em especial a Elvira, pela disposição e empenho na localização de documentos e prontuários dos pacientes;

Agradeço também a Jane e Astrídia (CCIH), a Aglai e ao Dr. Orlando (UTI pediátrica), por todo conhecimento, ensinamentos e informações compartilhadas. Muito importantes para a execução do projeto;

A Lilian (Fisioterapeuta UTIN), Shirley (Biblioteca do Hospital) e Clesnan (CEPEP), pelo auxílio com as pesquisas bibliográficas e banco de dados;

As secretárias do Serviço de Neonatologia e da Pós Graduação pelas orientações prestadas;

As minhas gatinhas Fifi, Bel e Liz Taylor que foram minhas companheiras nas horas de estudo.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram para a realização deste trabalho.

Muito obrigada!

“Nada é permanente, exceto a mudança.”

Heráclito

RESUMO

Os avanços da neonatologia culminaram na redução da taxa de mortalidade e consequente aumento na sobrevida de recém nascidos pré termos (RNPT). Em contrapartida, observou-se também um aumento considerável do risco de desenvolverem infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS), em sua maioria invasivas, com destaque para as de corrente sanguínea. Essa situação é preocupante, e evitar a ocorrência da mesma é um desafio cuja superação passa a ser uma das prioridades nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). A sepse é a principal causa de morte de neonatos críticos, acometendo mais de um milhão de RN todos os anos, correspondendo a 40% de todas as mortes de neonatos. A incidência de sepse tardia pode chegar a 50% em UTIN. Atualmente, o principal responsável pela ocorrência de sepse em países desenvolvidos é o *Staphylococcus coagulase negativa* (SCoN), seguido do *S. aureus*. Os casos de IRAS desencadeadas por isolados resistentes às principais classes de antimicrobianos tem sido cada vez mais frequentes em UTIN. Sendo assim, a Vancomicina passou a ser prescrita com maior frequência, sendo, nos dias atuais, a primeira opção no tratamento de infecções de corrente sanguínea por *Staphylococcus* resistente. Os objetivos do presente estudo foram: avaliar o impacto na epidemiologia de sepse tardia da UTIN III após a mudança do protocolo do uso de antimicrobianos; verificar a frequência de micro-organismos multirresistentes; avaliar o número de neonatos que evoluíram para o óbito. O presente estudo foi realizado na UTIN nível III do HC-UFG. Foram constituídos três grupos de estudo com base na utilização do protocolo de tratamento de sepse tardia proposto, sendo 216 pertencentes ao Período A, 207 ao B e 209 ao C. O trabalho foi dividido em três etapas: Período A: coletados dados de neonatos admitidos na unidade entre setembro de 2010 a agosto de 2011. Utilizava-se para tratamento de sepse tardia: Oxacilina e Gentamicina, Oxacilina e Amicacina, Oxacilina e Cefotaxima. Período B: foram coletados dados no período de março de 2012 a fevereiro de 2013. A coleta dos dados foi iniciada seis meses após mudança do protocolo. Em decorrência da maior prevalência de SCoN, o protocolo inicial foi alterado para vancomicina e cefotaxima. Período C: foram coletados dados dos neonatos internados na unidade no período de setembro de 2013 a agosto de 2014. A coleta dos dados foi iniciada seis meses após a mudança do protocolo, a qual ocorreu em março de 2013. Dos 632 neonatos incluídos no estudo, 511 (80,8%) eram provenientes do setor de ginecologia e obstetrícia do HC-UFG. A idade gestacional média foi de 33 semanas e o sexo prevalente foi o masculino (55,7%). Setenta e nove por cento dos neonatos estudados foram internados na UTIN III do HC-UFG em virtude de complicações relacionadas ao

sistema respiratório. A suspeita de sepse levou a internação na unidade de 1,9% dos neonatos. No geral, a taxa de infecção foi de 34,5%, sendo a sepse a síndrome infecciosa mais frequente 81,2%. Houve uma tendência a redução do número de neonatos que foram a óbito entre os períodos A e C ($p = 0,053$). Dos 176 casos de sepse tardia, 73 foram sepse clínica e 103 apresentaram confirmação laboratorial, com maior representatividade das bactérias Gram positivas, as quais corresponderam a 67,2% dos isolados e o SCoN sendo o micro-organismo mais frequente (91,5%). Houve diferença estatisticamente significativa na redução de isolamento de micro-organismos Gram positivos entre os períodos A e C ($p = 0,0365$), bem como na redução dos SCoN multirresistentes (período A e B $p = 0,0462$ e período A e C $p = 0,0158$). O presente estudo permitiu concluir que: o SCoN foi o principal micro-organismo responsável pela ocorrência de sepse tardia nos neonatos internados na UTIN do HC-UFG; os principais fatores de risco para ocorrência de sepse tardia foram: peso ao nascer < 1500g, uso de PICC e CUV, necessidade de ventilação mecânica e nutrição parenteral, SNAPPE>24 e tempo de internação superior a sete dias; o novo protocolo de tratamento empírico de sepse tardia, baseado na utilização de Vancomicina associada a Cefepime, mostrou-se eficaz, uma vez que promoveu uma redução no isolamento de SCoN de hemoculturas entre os períodos pré e pós implementação do protocolo (A e C, respectivamente); do mesmo modo houve uma redução no número de neonatos que evoluíram para o óbito entre os períodos A e C.

Palavras chave: sepse tardia, UTIN, *Staphylococcus coagulase negativa*, vancomicina.

ABSTRACT

Advances in neonatology resulted in reducing the mortality rate and the consequent increase in survival of newborn pre terms (PTN). On the other hand, there was also a considerable increase in the risk of developing health care-related infection (HAI) in its most invasive, especially for bloodstream. This situation is worrying, and prevent the occurrence of it is a challenge and becomes one of the priorities in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Sepsis is the main cause of death in critical neonates and affects more than one million newborns each year, representing 40% of all deaths in neonates. The incidence of late sepsis can reach 50% in NICUs. Currently the major responsible for the occurrence of sepsis in developed countries is the coagulase negative *Staphylococcus* (CoNS), followed by *S. aureus*. The cases of HAIs caused by resistant isolates for major classes of antimicrobial agents have been increasingly frequent in the NICU. Therefore, vancomycin has to be prescribed more frequently, and, today, the first option in the treatment of bloodstream infections by resistant *Staphylococcus*. The objectives of this study were to assess the impact on late sepsis in epidemiology III NICU after the change of the use of antimicrobials protocol; check the frequency of multiresistant microorganisms; assess the number of neonates who came to death. This study was conducted in NICU Level III HC-UFU. three study groups were formed based on the use of the proposed late sepsis treatment protocol, with 216 belonging to the period A, 207 B and 209 to the C. The work was divided into three stages: Period A: data collected from neonates admitted to the unit between September 2010 to August 2011. was using treatment of late sepsis: with oxacillin and gentamicin, oxacillin and amikacin, oxacillin and cefotaxime. Period B: data were collected from March 2012 to February 2013. Data collection was started six months after protocol change. Due to the higher prevalence of CoNS, the initial protocol was changed to vancomycin and cefotaxime. Period C: data were collected from newborns interne in the unit from September 2013 to August 2014. Data collection was started six months after the protocol change, which occurred in March 2013. From the 632 neonates included in this study, 511 (80,8%) came from the gynecology and obstetrics department of the HC-UFU. The mean gestational age was 33 weeks and the prevailing sex was male (55,7%). Seventy-nine percent of the studied neonates were hospitalized at the NICU HC-UFU III because of complications related to the respiratory system. Suspicion of sepsis took to hospitalization in the unit of 1,9% of newborns. In general, the infection rate was 34,5%, and the most frequent infectious sepsis syndrome 81,2%. There was a tendency to reduce the number of neonates who died between periods A

and C ($p = 0,053$). From the 176 cases of late sepsis, 73 were clinical sepsis and 103 had laboratory confirmation, with greater representation of Gram positive bacteria, which corresponded to 67.2% of the isolates and CoNS the most frequent micro-organism (91,5%). There was a statistically significant difference in the reduction of isolation of Gram positive microorganisms between periods A and C ($p = 0,0365$) as well as in reducing multidrug-resistant CoNS (A and B period $p = 0,0462$ and A and C period, $p = 0,158$). This study concluded that: the CoNS was the main microorganism responsible for the occurrence of late sepsis in neonates in the NICU of HC-UFG; the main risk factors for the occurrence of late sepsis were: birth weight <1500 g, use of PICC and CUV, need for mechanical ventilation and parenteral nutrition, SNAPPE> 24 and length of stay more than seven days; the new empirical treatment protocol late sepsis, based on the use of vancomycin associated cefepime, it was effective, since promoted a reduction in insulation CoNS blood cultures between the pre and post implementation of the Protocol (A and C, respectively); just as there was a reduction in the number of newborns who evolved to death between periods A and C.

Keywords: late-onset sepsis, NICU, coagulase negative *Staphylococcus*, vancomycin.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG – Adequado para Idade Gestacional

ATB - Antibiótico

CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CVC - Cateter Venoso Central

CVU - Cateter Venoso Umbilical

ESBL - Enterobactérias Produtoras de Beta-lactamases

GIG – Grande para Idade Gestacional

HC-UFU – Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

IG - Idade Gestacional

IRAS - Infecção Relacionada à Assistência à Saúde

MR – Multirresistentes

MRSA - *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina

NP – Nutrição Parenteral

NTP – Nutrição Parenteral

PICC - Cateter Venoso Central de Inserção Periférica

PIG – Pequeno para Idade Gestacional

RN – Recém nascido

RNPT - Recém Nascido Pré Termo

RNPTEBP - Recém Nascido Pré Termo de Extremo Baixo Peso

RNPTMBP - Recém Nascido Pré Termo de Muito Baixo Peso

SCoN – *Staphylococcus* Coagulase Negativa

SNAPPE - Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal Extension

SUS - Sistema Único de Saúde

UTIN - Unidades de Terapia Intensiva Neonatal

VM – Ventilação Mecânica

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Gênero dos recém-nascidos internados na UTIN do HC-UFG, que foram incluídos no estudo, no período de 2010 a 2014.....	34
Figura 2: Distribuição dos neonatos internados na UTIN do HC-UFG entre 2010 e 2014 que incluídos no estudo, de acordo com a relação peso e idade gestacional.	35
Figura 3: Evolução dos pacientes internados na UTIN do HC-UFG, incluídos no estudo nos Períodos A, B e C.....	37
Figura 4: Frequência das mães de neonatos incluídos no estudo, internados na UTIN do HC-UFG, que apresentaram ruptura das membranas no ato e momentos antes do parto, nos Períodos A, B e C.....	38
Quadro 1: Valores de neutrófilos (/mm ³) em recém nascidos.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da população nos três períodos de estudo.....	36
Tabela 2 – Ocorrência de sepse tardia, tipos de micro-organismos isolados e uso de antimicrobianos nos três períodos do estudo.....	39
Tabela 3 – Fatores de risco para aquisição de sepse tardia em neonatos internados na UTIN do HC-UFG nos três períodos avaliados.....	41
Tabela 4 – Fatores de risco para ocorrência de sepse tardia em neonatos, com peso inferior a 1500g, internados na UTIN do HC-UFG nos três períodos avaliados.....	45
Tabela 5 - Frequência de micro-organismos isolados de sepse tardia nos três períodos do estudo.....	48

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	OBJETIVOS.....	27
2.1	Objetivo geral.....	27
2.2	Objetivos específicos.....	27
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	28
3.1	Tipo do estudo.....	28
3.2	Local da realização do estudo.....	28
3.3	Desenho do estudo.....	28
3.4	Sujeitos da pesquisa.....	29
3.5	Procedimento para coleta de dados.....	30
3.6	Definições.....	30
3.7	Comitê de Ética.....	33
3.8	Análise estatística.....	33
4	RESULTADOS.....	34
5	DISCUSSÃO.....	49
6	CONCLUSÃO.....	57
	REFERÊNCIAS.....	58
	APÊNDICE A – Ficha de Vigilância Epidemiológica.....	69
	ANEXO A – Classificação UTIN.....	73
	ANEXO B - Protocolo adotado na 2^a Fase – Primeiros 6 meses.....	79
	ANEXO C – Protocolo adotado na 2^a Fase – Últimos 6 meses.....	80
	ANEXO D – Protocolo adotado na 3^a Fase.....	81
	ANEXO E – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFU.....	82

1 INTRODUÇÃO

Os avanços da neonatologia ocorreram principalmente a partir de 1960 com a criação das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e com o aumento significativo dos investimentos em pesquisa envolvendo neonatos extremamente prematuros. Em consequência disso, houve uma redução da taxa de mortalidade e consequente aumento na sobrevida de recém nascidos pré termos (RNPT). Na década de 1970 o principal avanço foi o estabelecimento da ventilação mecânica (SOUZA, 2011). Nos anos 80 ocorreu o aprimoramento do suporte ventilatório e melhora no prognóstico da retinopatia da prematuridade, com utilização da crioterapia no tratamento. A nutrição parenteral ganhou espaço e cateteres venosos especiais foram desenvolvidos. O uso do surfactante mudou a morbimortalidade neonatal. Outras grandes conquistas do século XX foram o rastreio precoce do sofrimento fetal e os progressos na genética. Esses avanços possibilitaram a melhora no atendimento do recém nascido (RN), bem como viabilizaram a sobrevivência de neonatos antes considerados inviáveis, como aqueles com peso ao nascer inferior a 500g e idade gestacional abaixo de 28 semanas. A prematuridade passou a ser a principal causa de internação. O início do século XXI foi um período caracterizado pelo emprego da alta tecnologia na UTIN. A evolução dessa tecnologia modificou o prognostico e a sobrevida de RN de alto risco (SOUZA, 2011).

Décadas atrás os RNPT e de muito ou extremo baixo peso ao nascer tinham poucas possibilidades de sobrevivência em virtude não só da fragilidade apresentada pelos mesmos, como também da precariedade da assistência em saúde (HORNIK et al., 2012).

A prematuridade pode ser consequência do trabalho de parto espontâneo propriamente dito ou da ruptura precoce das membranas, sendo, portanto, considerada espontânea, ou ainda pode ocorrer por indicação médica em virtude de complicações maternas e/ou fetais, sendo chamada então de eletiva (DIAS, 2013).

Entende-se por período perinatal aquele compreendido a partir da 22º semana de gestação completa (quando o peso do RN é em torno de 500g) até o sétimo dia de vida. Um RN é considerado a termo quando seu nascimento ocorre entre a 37^a e 41^a semana e 6 dias de gestação, sendo aqueles que nascem com idade gestacional (IG) inferior a 37 semanas chamados de RNPT e pós termo os neonatos nascidos com 42 ou mais semanas de gestação, independente do peso apresentado ao nascer (DIAS, 2013; FORMIGA; LINHARES, 2009; SCHAEFER, 2014).

Desse modo, os RNPT ainda podem ser classificados em prematuro limítrofe, quando a IG fica entre 36 e 37 semanas, moderadamente prematuro, IG entre 31 e 36 semanas, e extremamente prematuro, quando o nascimento ocorre de 24 a 30 semanas de gestação (SCHAEFER, 2014).

Além disso, de acordo com o peso apresentado ao nascer, o neonato pode ser considerado baixo peso quando ele apresenta menos de 2500g, muito baixo peso (RNPTMBP), RN apresentando menos de 1500g e extremo baixo peso (RNPTEBP) ao nascer, quando o neonato tem peso inferior a 1000g ao nascer (até 999g, inclusive) (KOPELMAN et al., 2004). Aqueles com peso inferior a 1500g são os que apresentam maiores riscos de desenvolvimento de infecções invasivas e outras comorbidades, bem como menores chances de sobrevivência (TSAI et al., 2014A). Um RN é classificado como pequeno para idade gestacional (PIG) quando seu peso ao nascimento está abaixo do percentil 10 da curva de crescimento intrauterina publicada por Battaglia e Lubchenco (1966). É considerado adequado para idade gestacional (AIG) o RN com peso de nascimento entre percentil 10 e 90 e grande para idade gestacional (GIG) o RN que se encontra acima do percentil 90 (LUBCHENCO; HASMAN; BOYD, 1966).

Os avanços ocorridos nas últimas décadas possibilitaram a sobrevivência de neonatos nessas condições. Em contrapartida, observou-se também um aumento considerável do risco de desenvolverem infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS), em sua maioria invasivas, com destaque para as de corrente sanguínea (HORNIK et al., 2012). Essa situação é preocupante, e evitar a ocorrência da mesma é um desafio cuja superação passa a ser uma das prioridades nas UTIN. Isso, porque além de ser responsável por taxas significativas de morbidade e mortalidade nas UTIN, resultam ainda em hospitalização prolongada e aumento nos custos hospitalares (WEI et al., 2005). Na América do Norte, estima-se que a duração de cada episódio de sepse eleva em até duas semanas o tempo de internação do paciente, resultando no aumento de 25.000 dólares no custo do tratamento. Além disso, a sepse é a principal causa de morte de neonatos críticos, acometendo mais de um milhão de RN todos os anos, correspondendo a 40% de todas as mortes de neonatos (CLARK et al., 2006; DEPANI et al., 2011; MARCHANT et al., 2013; TZIALLA et al., 2015).

As sepses em neonatos podem ser classificadas em precoce e tardia, sendo a primeira aquela que ocorre nas primeiras 72 horas após o parto com alterações clínicas e laboratoriais. Considera-se que as sepses precoce são adquiridas no período intraparto, e provavelmente tem origem materna, principalmente das infecções não tratadas nas mães durante a gestação (SHANE; STOLL, 2014).

Em contrapartida, um neonato é diagnosticado com sepse tardia quando ele apresenta sintomas clínicos e laboratoriais após 72 horas de vida. (BENTLIN et al., 2015; SHANE; STOLL, 2014). As sepses tardias estão mais relacionadas com os micro-organismos presentes no ambiente da UTIN, bem como com os procedimentos técnicos realizados nos neonatos, como por exemplo, a inserção de cateter venoso central (CVC), cateterismo arterial e venoso, nutrição parenteral, intubação traqueal, sondagem gástrica ou gastroduodenal, derivações ventrículo-peritoneais, drenagem torácica e ventilação mecânica (CUNHA; MOURA, 2010; TOMAZ et al., 2011).

A sepse precoce representa cerca de 10% nas UTIN (SEALE et al., 2009). Na UTIN do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia foi de aproximadamente 8% em um estudo realizado nos anos 2000 (VON DOLINGER DE BRITO et al., 2007). Já a incidência de sepse tardia pode chegar a 50% em UTIN (COUTO et al., 2007; FREITAS et al., 2012) e a taxa de mortalidade da mesma é relativamente alta, chegando a 27%, dependendo da região onde o estudo é desenvolvido (BASU, 2015; LUTSAR et al., 2011; MEHR et al., 2002; VERGNANO et al., 2011).

A prematuridade por si só é uma condição de risco para ocorrência de infecções invasivas, o sistema imune do neonato ainda é imaturo e as mucosas e pele, que são considerados barreiras contra invasão de micro-organismos patogênicos, ainda não estão totalmente formadas (BOO; CHEAH, 2016; CANTEY; MILSTONE, 2015). Os RN extremamente prematuros frequentemente apresentam complicações em decorrência da sua condição, sendo a displasia broncopulmonar e enterocolite necrotizante as mais corriqueiras, e que estão diretamente relacionadas com a ocorrência de sepse (CANTEY; MILSTONE, 2015; STOLL et al., 1996). Alguns autores mostraram que a taxa de sepse tardia em neonatos que nasceram com menos de 25 semanas gestação foi de 46%, em RN com IG entre 25 e 28 semanas é de 28% e de aproximadamente 10% em RN nascidos com 29 a 32 semanas (CANTEY; MILSTONE, 2015).

O uso de antimicrobianos é frequente em RN, o que é justificável, levando-se em consideração os riscos e a elevada letalidade de infecções bacterianas em recém-nascidos. Pacientes prematuros, na maioria das vezes, necessitam iniciar um antimicrobiano profilático logo nas primeiras horas de vida. Essa terapia empírica e precoce, também é considerada uma condição primordial para a ocorrência de sepse. Isso, porque os antimicrobianos exercem uma pressão seletiva ao impedir a colonização de mucosas, pele e trato gastrointestinal, por exemplo, por micro-organismos comuns dessas regiões, permitindo assim que bactérias ou fungos presentes no ambiente da UTIN, os quais são geralmente patogênicos, se instalem e

colonizem o RN, aumentando as chances do mesmo desenvolver algum tipo de infecção invasiva (BASU, 2015; CANTEY; MILSTONE, 2015; GUILLET et al., 2006; TZIALLA et al., 2015).

Outra condição frequente em quase todos os neonatos que são admitidos na UTIN é a utilização de CVC, em especial o cateter venoso umbilical (CVU) e o cateter venoso central de inserção periférica (PICC). O uso desse dispositivo 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 (PERLMAN et al., 2007).

O diagnóstico de sepse em neonatos críticos é complexo, uma vez que os marcadores laboratoriais de sepse não são específicos, os sinais clínicos são sutis, inespecíficos e podem se assemelhar àqueles de outras comorbidades, como por exemplo: hipoglicemia, hipotermia, dificuldade respiratória e doenças cardíacas. Desse modo, o neonatologista necessita de uma combinação de variáveis clínicas e laboratoriais e particularidades do RN para realizar um diagnóstico precoce o mais preciso possível (BENTLIN et al., 2014; CARVALHO, 2012; GARDNER, 2009; LUTSAR et al., 2011).

Para que uma infecção seja definida como sepse, o neonato deve apresentar pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa reconhecida: instabilidade térmica, apnéia, bradicardia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica e hipoatividade/letargia, associado a todos os seguintes critérios: hemograma apresentando mais de três parâmetros alterados (critérios de Rodwell) e/ou Proteína C Reativa quantitativa alterada, hemocultura não realizada ou negativa, ausência de evidência de infecção em outro sítio e terapia antimicrobiana instituída e mantida pelo médico assistente (ANVISA, 2013; TSAI et al., 2016).

Devido ao fato da hemocultura ser um procedimento relativamente demorado, muitas vezes, em virtude da complexidade e gravidade desse tipo de infecção, o neonatologista inicia o tratamento do RN, optando na maioria dos casos por antimicrobianos de amplo espectro, os quais geralmente apresentam maiores riscos de toxicidade, enquanto aguarda resultado da hemocultura (CARVALHO, 2012).

As IRAS além do impacto na sobrevivência dos RNPT têm consequências também na qualidade de vida, contribuindo para o surgimento de sequelas neurodegenerativas que podem comprometer a vida social do indivíduo com altas taxas de paralisia cerebral, dificultando a inserção de um adulto saudável na sociedade (HUANG et al., 2015; TODRES et al., 2000). Os

efeitos deletérios da infecção sobre o sistema nervoso central é conhecido há mais de 30 anos, com aumento principalmente, da incidência de leucomalácia periventricular, levando a alterações neurológicas em longo prazo. Essas alterações parecem estar relacionadas com a liberação e circulação de moléculas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa - TNF alfa) e interferons tipo I e II (STRUNK et al., 2014). Ela é considerada um grave problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, devido à limitação de recursos humanos e financeiros (ZAIIDI et al., 2005). Pittet (2008) relata que há poucas informações disponíveis sobre a incidência de IRAS em países em desenvolvimento. No Brasil, Couto e colaboradores (2007) apresenta alguns estudos que evidenciam a importância do problema das IRAS em neonatos críticos.

Estudos mostram que a exposição aos antimicrobianos de amplo espectro está associada ao aumento do número de candidíases invasivas. Um estudo multicêntrico realizado com mais de três mil neonatos de extremo baixo peso ao nascer verificou uma associação significativa entre o uso de cefalosporinas ou cabapenemes e o aumento nos casos de infecções nosocomiais por espécies de *Candida*, cuja incidência desse tipo de sepse variou entre 2,4% a 20,3% (COTTON et al., 2006; TZIALLA et al., 2015). Atualmente, o principal responsável pela ocorrência de sepse em países desenvolvidos é o *Staphylococcus coagulase negativa* (SCoN), seguido do *S. aureus* (URZEDO, 2013). Entre os SCoN, *S. epidermidis* se destaca por ser o micro-organismo com maior prevalência na microbiota da pele. O *S. epidermidis* coloniza mucosas, incluindo as do intestino, narina e garganta, podendo translocar desses sítios para a corrente sanguínea. Visto que a pele do RN é mais fina e não é totalmente queratinizada, o SCoN pode penetrar mais facilmente do que nos demais pacientes. Além disso, os RN prematuros apresentam uma maior permeabilidade intestinal que, em associação com a ausência da microbiota, pode culminar na translocação do patógeno do lúmen intestinal para a corrente sanguínea (RESENDE et al., 2015).

O *Staphylococcus aureus* também é problema na maioria dos berçários ao redor do mundo. Lesões cutâneas e procedimentos invasivos predispõem à ocorrência de lesões focais, bacteremia, meningite ou pneumonia. O principal reservatório são os membros da equipe, e as mãos representam o principal modo de disseminação (CAMACHO-GONZALEZ; SPEARMAN; STOLL, 2013).

O *Enterococcus* sp. pode ser adquirido da mãe, mas tem se tornado agente prevalente nas infecções invasivas. A fonte mais comum é o próprio trato gastrintestinal do recém-

nascido, além da possibilidade de haver colonização da boca, trato respiratório, lesões cutâneas e contaminação de objetos e superfícies do ambiente (BASU, 2015).

Os principais agentes Gram negativos responsáveis por sepse tardia são: *Escherichia coli* que é responsável por aproximadamente 19% dos quadros de sepse nosocomial e de mais de 30% das pneumonias nas UTINs. Estas são infecções graves e com elevada taxa de letalidade (40-90%) (BASU, 2015; GAYNES et al., 1996).

O principal reservatório de *Klebsiela* sp. e *Enterobacter* sp. é o trato gastrintestinal do paciente, além de procedimentos invasivos e cateteres. Vários outros bacilos Gram-negativos têm sido associados com surtos de IRAS em unidades neonatais, principalmente associados à contaminação ambiental: *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, entre outros (CAMACHO-GONZALEZ; SPEARMAN; STOLL, 2013; GARDNER, 2009).

Assim como as bactérias Gram-negativas, as infecções fúngicas têm se tornado prevalente em unidades neonatais e também se associam à exposição prolongada a antimicrobianos, à nutrição parenteral, à intubação traqueal e à infusão de emulsão intravenosa de lipídios (CANTEY; MILSTONE, 2015; TZIALLA et al., 2015).

Espécies de *Candida* são as responsáveis pela maioria das infecções fúngicas hospitalares. A apresentação mais comum é a fungemia (quando o sítio de infecção é a corrente sanguínea), mas pode haver disseminação que leva a meningite, abscessos esplênicos ou renais, endoftalmite, osteomielite ou dermatite invasiva, com taxas de mortalidade elevadas (CANTEY; MILSTONE, 2015; GARDNER, 2009; TZIALLA et al., 2015). Alguns serviços utilizam a profilaxia antifúngica, principalmente com fluconazol, em RNPT com peso de nascimento menor que 1500 ou 1000 gramas para redução da infecção fúngica invasiva, devido ao elevado risco de morte ou sequelas permanentes neste grupo especificado, com duração aproximada de seis semanas (BRECHT; CLERIHEW; MCGUIRE, 2009; KAUFMAN et al., 2001; SHANE, STOLL, 2014).

A exposição a antimicrobianos especialmente aqueles de largo espectro tem sido um fator de risco para seleção de microbiota resistente no RN. Os antimicrobianos beta lactâmicos são úteis e frequentemente prescritos, os quais tem em comum uma estrutura e um mecanismo de ação-inibição da síntese da parede celular bacteriana de peptidoglicano. Essa classe de fármacos inclui as penicilinas, cefalosporinas e carbapenems (TZIALLA et al., 2015).

As cefalosporinas são classificadas por geração: fármacos de primeira geração têm excelente atividade contra micro-organismos Gram positivos e atividade modesta contra

Gram negativos; os fármacos da segunda geração têm atividade um pouco melhor contra os micro-organismos Gram negativos e inclui algumas cefalosporinas com atividade anti-anaeróbica; os fármacos de terceira geração demonstram atividade contra micro-organismos Gram positivos e atividade muito maior contra as Enterobacteriaceae, com um subgrupo ativo contra *P. aeruginosa*; e as cefalosporinas de quarta geração possuem um espectro antimicrobiano de todos os fármacos de terceira geração, com aumento da estabilidade e da hidrólise por beta lactamases cromossômicas induzíveis (CARNEIRO; SANTOS, 2011; HUANG et al., 2015).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos beta lactâmicos continua aumentando em uma velocidade assustadora. Os mecanismos de resistência incluem a produção de beta lactamase que destrói os antimicrobianos, como também alterações das proteínas de ligação das penicilinas ou aquisição de novas proteínas de ligação (PLPs) e redução da penetração e ou efluxo ativo do antibiótico. O uso amplo de cefalosporina de terceira geração tem sido associado à emergência de enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), que hidrolisam cefotaxima, ceftriaxona e ceftazidima, como *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp. Bacilos Gram negativos não fermentadores como *P. aeruginosa* e *A. baumannii* multirresistentes (MR) vêm trazendo um grande dilema terapêutico para as UTIN, muitas vezes, com cepas só sensíveis aos carbapenêmicos, e mais recentemente suscetíveis apenas às polimixinas. Recomenda-se restringir o uso destas cefalosporinas, principalmente as de 3^a geração, no formulário terapêutico das UTIN, reservando-as para o tratamento das meningites neonatais por bactérias Gram negativas (CARNEIRO; SANTOS, 2011; HUANG et al., 2015).

A vancomicina passou a ser a droga de escolha no tratamento de infecções por *Staphylococcus* sp. nos anos 1950, quando os isolados desse gênero começaram a desenvolver resistência à penicilina. Entretanto, a mesma foi substituída em 1960 pela meticilina, mas com o aumento dos casos de sepse tardia desencadeadas por SCoN e por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA), a vancomicina passou a ser prescrita com maior frequência, sendo, nos dias atuais, a primeira opção no tratamento de infecções de corrente sanguínea por *Staphylococcus* resistente (BUTIN, et al., 2015; HOLZMANN-PAZGAL et al., 2015; JACQZ-AIGRAIN et al., 2013; ROMANELLI et al., 2016). Desse modo, o uso rotineiro de vancomicina nos esquemas empíricos utilizados no tratamento de sepse neonatal tem sido justificado pela maior prevalência de SCoN nas sepses tardias, particularmente nas infecções primárias da corrente sanguínea associada a cateter. Mas seu uso pode resultar no aparecimento de infecção por *E. faecalis* ou mesmo *E. faecium* resistentes a vancomicina ou

ainda cepas de *S. aureus* com sensibilidade intermediária ou mesmo resistente à vancomicina em UTIN. A vancomicina deve ser suspensa quando hemocultura revelar crescimento de um micro-organismo com sensibilidade a outras drogas (CARNEIRO; SANTOS, 2011).

Apesar de ser um antimicrobiano de amplo espectro e eficaz contra SCoN, alguns autores não orientam a escolha da vancomicina no tratamento empírico de sepse tardia em neonatos críticos. Isso, porque esse antibiótico apresenta vários efeitos adversos, sendo a nefrotoxicidade o mais comum deles, a qual muitas vezes ocorre em consequência da administração de concentrações elevadas da vancomicina por um período prolongado, tratamento concomitante com outras drogas nefrotóxicas, tais como: anfotericina B, aminoglicosídeos e anti-inflamatórios. Situações essas que são rotineiras em UTIN em virtude da gravidade dos pacientes internados (SANDOVAL et al., 2015).

Por ser um antimicrobiano de amplo espectro, o uso da vancomicina pode promover alteração na colonização intestinal, no surgimento de isolados resistentes ou com sensibilidade reduzida, aumentar os riscos de colonização por espécies de *Candida* e, consequentemente, a ocorrência de candidíase invasiva (TZIALLA et al., 2015).

Estudos mostram que o tempo de duração da sepse tardia bem como as taxas de mortalidade foi semelhante em grupos de neonatos tratados com oxacilina associada a um aminoglicosídeo quando comparadas com grupos em uso de vancomicina para o tratamento empírico de sepse por SCoN (CHIU et al., 2011; SANDOVAL et al., 2015). Desse modo, apesar de muitas UTIN não terem um protocolo estabelecido para o uso de vancomicina, alguns autores indicam a prescrição da mesma somente quando o neonato não apresenta uma resposta satisfatória ao tratamento de infecções invasivas com oxacilina ou ainda quando essas infecções são desencadeadas por SCoN com susceptibilidade reduzida ao mesmo (CALLI; CALDAS, 2012; CHIU et al., 2011; SANDOVAL et al., 2015; TZIALLA et al., 2015).

Assim, o uso racional de antimicrobianos no período neonatal é fundamental, e na escolha do antimicrobiano deve-se priorizar aqueles que ofereçam segurança para o sucesso da terapêutica ou profilaxia instituída. Em 2002, CDC lançou a campanha “12 Passos para Prevenção de Resistência Antimicrobiana” para educar profissionais sobre a importância da resistência. Recentemente um estudo observacional retrospectivo multicêntrico sobre o uso de antibióticos em UTIN americanas avaliou a aderência aos princípios da Campanha do CDC e mostrou que cerca de 28% dos cursos de antimicrobianos não estavam de acordo com os 12 passos propostos pelo CDC, sendo a manutenção do antimicrobiano na terapia quando a mesma é desnecessária a prática inapropriada mais observada. Cerca de 32% dos dias de uso

da Vancomicina e 43% dos de carbapenêmicos foram considerados como inadequados. Melhorar a prescrição de antimicrobianos nas primeiras 72 horas do início da terapia, enfatizando a escolha de drogas de espectro reduzido e evitando uso profilático desnecessário são recomendações importantes para reduzir os riscos de sepse tardia (CDC, 2004).

Uma condição que tem sido muito defendida na prevenção de sepse em neonatos é o inicio precoce da nutrição enteral, principalmente com leite materno, para evitar a atrofia da mucosa do trato gastrointestinal, permitir o estabelecimento mais rápido da microbiota intestinal saudável, reduzir consideravelmente a necessidade de nutrição parenteral e elevar a imunidade da mucosa intestinal (DONG; SPEER, 2015). Além disso, o leite materno possui imunoglobulinas, citocinas, fatores de crescimento, oligossacarídeos que podem auxiliar as defesas do RN e diminuir a probabilidade de infecções invasivas (NEU, 2013).

Em virtude da elevada morbimortalidade em neonatos críticos como consequência da sepse tardia, também se tem investido em estratégias alternativas para a prevenção desse tipo de infecção. Uma alternativa que tem sido avaliada é a complementação das terapias convencionais com a administração, por exemplo, de imunoglobulinas por via intravenosa como forma de propiciar uma melhora no sistema imune do neonato, ainda imaturo, permitindo uma resposta mais eficaz a possíveis patógenos (SHANE; STOLL, 2014).

Outra condição que tem sido empregada com uma frequência cada vez maior é a administração de probióticos aos RN. As vantagens desses, apresentadas por alguns autores, são: propicia um aumento na barreira da mucosa intestinal que previne a translocação de bactérias, permite a administração da nutrição enteral no RN, bem como otimiza a maturação do intestino. Além disso, estimula a produção de substâncias que eliminam os patógenos, modula as reações imunológicas no neonato contra toxinas e produtos bacterianos, reduz a incidência de enterocolite necrotizante. Por fim, estimula o aumento de respostas imunológicas via imunoglobulina A nas mucosas (DONG; SPEER, 2015, RAO et al., 2016; ZHANG et al., 2016).

Entretanto, nenhuma outra estratégia é tão eficaz e de baixo custo para redução ou até mesmo prevenção de sepse tardia em UTIN do que os cuidados com a prática da assistência. Desse modo, a realização de procedimentos invasivos, como a passagem de PICC, sonda ou ventilação mecânica deve ocorrer em campo estéril, com devidas precauções. Além disso, o cuidado na manipulação e higienização dos dispositivos invasivos presentes no neonato é de extrema importância, visto que esses são considerados vias de acesso para entrada de micro-organismos patogênicos e instalação de infecções nosocomiais. Por fim, a prática de lavagem de mãos antes e após o manuseio do RN por parte do profissional de saúde é fundamental para

diminuir consideravelmente as chances de que micro-organismos potencialmente patogênicos do ambiente hospitalar, da microbiota da pele do profissional ou até mesmo de outros pacientes da unidade entrem em contato com o neonato (CANTEY; MILSTONE, 2015; JANOTA et al., 2014; SHANE; STOLL, 2014).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto na epidemiologia de sepse tardia na UTIN III após a mudança do protocolo do uso de antimicrobianos.

2.2 Objetivos específicos

- 1 - Verificar a frequência de micro-organismos multirresistentes;
- 2 – Identificar os fatores de risco para ocorrência de sepse tardia;
- 3 - Avaliar o número de neonatos que evoluíram para o óbito.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

O presente estudo foi classificado como coorte tipo antes e depois de uma intervenção que avaliou o impacto nas taxas de sepse tardia na UTIN III do HC-UFU após a mudança do protocolo do uso de antimicrobianos no tratamento da sepse tardia.

3.2 Local da realização do estudo

O presente estudo foi realizado na UTIN nível III do HC-UFU (Anexo A).

O HC da UFU é o único hospital público de referência para média e alta complexidade da região. É um hospital que mantém convênio de 100% de seus leitos com o Sistema Único de Saúde (SUS) e certificado como Hospital Público de Ensino. Possui capacidade de 520 leitos, sendo 102 destinados à internação de crianças: 60 no serviço de Neonatologia, 34 na enfermaria de Pediatria e oito na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

O serviço de neonatologia abrange vários níveis de atendimento, desde o RN saudável até os gravemente enfermos. É composto por 10 leitos de UTIN tipo III e cinco leitos de UTIN tipo II.

3.3 Desenho do estudo

O presente estudo avaliou o impacto na epidemiologia de sepse tardia na UTIN III do HC-UFU após a mudança do protocolo do uso de antimicrobianos. A mudança foi baseada em revisões bibliográficas discutidas com equipe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HC-UFU e repassadas à equipe médica e de enfermagem da UTIN em reuniões clínicas. O protocolo clínico foi disponibilizado nos computadores da unidade.

O protocolo da UTIN para IRAS precoces não foi alterado durante a realização da pesquisa. Para tratamento de sepse precoce os antimicrobianos utilizados foram: ampicilina e gentamicina. Em casos de falta de ampicilina ou suspeita de Sífilis Congênita iniciava-se com penicilina cristalina.

O trabalho foi dividido em três etapas, as quais são descritas a seguir, bem como os protocolos para tratamento de sepse tardia adotado em cada período:

1º fase: esta etapa foi chamada de Período A. Nesta, foram coletados dados de neonatos admitidos na unidade entre setembro de 2010 a agosto de 2011. Neste período o serviço não utilizava um esquema empírico padrão de antimicrobianos para tratamento de sepses tardia, utilizava-se com maior frequência oxacilina e gentamicina, oxacilina e

amicacina, oxacilina e cefotaxima. Se não houvesse resposta terapêutica satisfatória clínica e/ou laboratorial, o esquema de antimicrobiano era alterado para vancomicina e cefotaxima.

2º fase: esta etapa foi chamada de Período B. Nesta fase foram coletados dados no período de março de 2012 a fevereiro de 2013. A coleta dos dados foi iniciada seis meses após mudança do protocolo (que ocorreu em setembro de 2011). Em decorrência da maior prevalência de *Staphylococcus coagulase negativo* (SCoN), particularmente nas infecções primárias de corrente sanguínea, associadas a cateter central, com alta resistência deste micro-organismo a oxacilina, o protocolo inicial foi alterado para vancomicina e cefotaxima na UTIN III e mantido na UTIN II e unidades intermediárias oxacilina e amicacina. Nos seis últimos meses de coleta dos dados (setembro de 2012 a fevereiro de 2013) ocorreu uma mudança parcial deste protocolo com a troca de cefotaxima por cefepime na UTIN III (Anexo B e C).

3º fase: esta fase foi denominada Período C. Nesta etapa, foram coletados dados dos neonatos internados na unidade no período de setembro de 2013 a agosto de 2014.

A coleta dos dados foi iniciada seis meses após a mudança do protocolo, a qual ocorreu em março de 2013.

Após nova discussão com equipe médica, de enfermagem e da CCIH optou-se pela padronização do protocolo em todas as unidades de internação do serviço de neonatologia, com o uso de vancomicina e cefepime para tratamento empírico da sepse tardia (Anexo D).

Foram incluídos no estudo os RN internados pela primeira vez na UTIN tipo III e que permaneceram internados por período maior ou igual a 72 horas. Desse modo, aqueles pacientes que tiverem tempo de internação inferior a 72 horas, em virtude de alta hospitalar, transferência ou óbito, e aqueles que foram reinternados na UTIN III foram excluídos do estudo.

3.4 Sujeitos da pesquisa

Foram constituídos três grupos de estudo com base na utilização do protocolo de tratamento de sepse tardia proposto.

Inicialmente foram incluídos no estudo 639 neonatos. Entretanto, após avaliação dos prontuários, sete RN do Período C foram excluídos, já que o micro-organismo responsável pela sepse tardia nos mesmos foi a *Pantoea agglomerans*, cuja fonte de contaminação foi a nutrição parenteral utilizada no serviço, a qual era terceirizada. Sendo assim, foram estudados 632 neonatos, sendo 216 pertencentes ao Período A, 207 ao B e 209 ao C.

3.5 Procedimento para coleta de dados

Foram avaliados os prontuários dos neonatos internados na unidade em cada um dos períodos de estudo, que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão, para levantamento de dados. Os prontuários médicos de todos os RN foram disponibilizados pelo setor de Arquivo Médico da Gerência de Gestão de Informações Hospitalares do HC-UFU. Foi elaborada uma ficha para anotação dos dados avaliados nos prontuários dos RN (Apêndice A). Foram coletados dados demográficos e dados de infecção, tais como: sexo, procedência, motivo da internação, peso ao nascimento, ruptura de membranas, tipo de parto, realização de procedimentos cirúrgicos, necessidade de dispositivos invasivos, ocorrência de sepse precoce e tardia, uso de antibióticos antes e depois de 72 horas de internação, nutrição parenteral e dieta enteral.

Os dados dos RN incluídos na pesquisa foram computados desde o momento da internação do mesmo até 48 horas após sua alta da UTIN com objetivo de detectar o surgimento de IRAS.

3.6 Definições

Dispositivos invasivos: Cateter central de inserção periférica (PICC), cateter umbilical venoso (CUV), cateter para dissecação venosa, Intracath e ventilação mecânica (VM).

Infecção Relacionada à Assistência a Saúde (IRAS) tardia de origem hospitalar: é aquela cuja evidência diagnóstica, seja ela clínica, laboratorial ou microbiológica, ocorre após 72 horas de vida. É considerada IRAS neonatal tardia, de origem hospitalar, aquela infecção diagnosticada enquanto o paciente estiver internado em unidade de assistência de neonatal (BENTLIN et al., 2014).

Sepse clínica: para que um RN seja diagnosticado com sepse clínica o mesmo deverá apresentar pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa reconhecida: instabilidade térmica, apneia, bradicardia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica ou hipoatividade, associado a todos os critérios a seguir:

- Hemograma com três ou mais parâmetros alterados e/ou Proteína C Reativa quantitativa alterada;

- Hemocultura não realizada ou negativa;
- Ausência de evidência de infecção em outro sitio;
- Terapia antimicrobiana instituída e mantida pelo médico assistente (ANVISA, 2013). No presente estudo foi considerado o tempo de uso de antimicrobianos maior ou igual a sete dias.

Sepse laboratorial: uma infecção é definida como infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada quando há pelo menos um dos seguintes critérios:

- Uma ou mais hemoculturas positivas por micro-organismos não contaminantes da pele e que o micro-organismo não esteja relacionado à infecção em outro sítio;
- Pelo menos um dos sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa reconhecida e sem relação com infecção em outro local: instabilidade térmica, apneia, bradicardia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica ou hipoatividade.

Além disso, esses fatores precisam estar associados a uma das seguintes condições:

- Micro-organismos contaminantes comuns da pele (SCoN, *Proprionebacterium* spp., *Bacillus* spp. ou micrococos) cultivados em pelo menos duas hemoculturas colhidas em dois locais diferentes, com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas;
- SCoN cultivado em pelo menos 01 hemocultura periférica de paciente com CVC (ANVISA, 2013).

Índice de gravidade: *Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal Extension, version II* (SNAPPE II) (Richardson, 2001).

Este índice é uma medida que investiga a gravidade das doenças em UTIN. O SNAP II é considerado medida de gravidade da doença, ao passo que o SNAPPE II é uma medida de risco de mortalidade. Os dois índices são simples, rápidos e acurados. A simplificação do método permitiu que esse índice fosse utilizado na rotina da UTIN (KOPELMAN et al., 2004).

Os valores variam de 0 a 162.

Boletim de Apgar (APGAR, 1953): O índice descreve as condições do RN no momento de avaliação. O escore geralmente é obtido no primeiro e quinto minuto de vida. Sua pontuação varia de zero a dez.

Escore hematológico (RODWELL et al., 1988): escore desenvolvido com objetivo de melhorar a acurácia diagnóstica de sepse, o qual considera um ponto para cada uma das seguintes características:

Leucocitose: **>25.000** (Nascimento) **>30.000** (12-24h) **>21.000** (>48h)

Leucopenia: **<5.000**

Neutropenia ou Neutrofilia**

Elevação de Neutrofilos imaturos**

Índice Neutrofilico aumentado (I/T)**

Razão dos neutrofilos imaturos/segmentados **>0,3**

Alterações degenerativas

Plaquetopenia **<150.000**

Escore ≥ 3 oferece sensibilidade de 96% e especificidade de 78%.

** Valores Normais de Neutrófilos

Quadro 1: Valores de neutrófilos (/mm³) em recém nascidos.

	Neutropenia		Neutrofilia		\uparrow Neutrófilos Imaturos#*	\uparrow Imaturos/ Totais#*
	PN <1,5kg*	PN>1,5kg#	PN <1,5kg*	PN >1,5kg#		
Nascimento	< 500	< 1.800	> 6.300	> 5.400	> 1.100	> 0,16
12 horas	<1.800	< 7.800	> 12.400	> 14.500	> 1.500	> 0,16
24 horas	< 2.200	< 7.000	> 14.000	> 12.600	> 1.280	> 0,16
36 horas	< 1.800	< 5.400	> 11.600	> 10.600	> 1.100	> 0,15
48 horas	< 1.100	< 3.600	> 9.000	> 8.500	> 850	> 0,13
60 horas	< 1.100	< 3.000	> 6.000	> 7.200	> 600	> 0,13
72 horas	< 1.100	< 1.800	> 6.000	> 7.000	> 550	> 0,13
120 horas	< 1.100	< 1.800	> 6.000	> 5.400	> 500	> 0,12
4º ao 28º dia	< 1.100	< 1.800	> 6.000	> 5.400	> 500	> 0,12

([#]Manroe et al., 1979; *Mouzinho et al., 1994)

Nota: PN – Peso ao nascer

Classificação quanto a Idade Gestacional: avaliação da idade gestacional foi realizada de acordo com a rotina do serviço de neonatologia, do HC-UFU, que utiliza os métodos de Ballard (1991) e Capurro (1978).

Micro-organismos multiresistentes: são aqueles micro-organismos que apresentam resistência a três ou mais classes de antimicrobianos (BASAK; SINGH; RAJURKAR, 2016).

Hemocultura: o espécime de sangue foi obtido por punção arterial ou venosa periférica, sendo coletado de 0,5 a 1,0 mL de sangue em um frasco do sistema comercial automatizado Bactec/Alert (Vitek System). A cultura em caldo positiva foi subcultivada em

placa de Ágar Sangue, incubada a 35°C por 48 horas. Este procedimento é uma rotina na unidade para neonatos que apresentam sintomas clínicos de sepse. Os resultados estão disponibilizados nos computadores do serviço.

3.7 Comitê de Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia sob o protocolo número 33241714.5.0000.5152 (Anexo E).

Não foi solicitado o termo de consentimento livre e esclarecido por se tratar de um estudo de coorte retrospectivo.

3.8 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas, dentro de cada período, através de média, mediana, desvio padrão máximo e mínimo. Além disso, aplicou-se o teste de normalidade Shapiro-Wilk. Para as variáveis que apresentaram distribuição normal aplicou-se ANOVA one-way para a comparação dos grupos, seguido do teste de Tukey para comparação múltipla entre os períodos, quando as varáveis quantitativas não seguiram distribuição normal foi aplicado o teste de Kruskall-Wallis seguindo do teste Dunn.

As variáveis qualitativas foram descritas utilizando tabelas de dupla entradas. As associações das variáveis qualitativas com os períodos foram avaliadas por meio do teste razão de verossimilhança seguindo da comparação múltipla dos períodos com correção de Bonferroni.

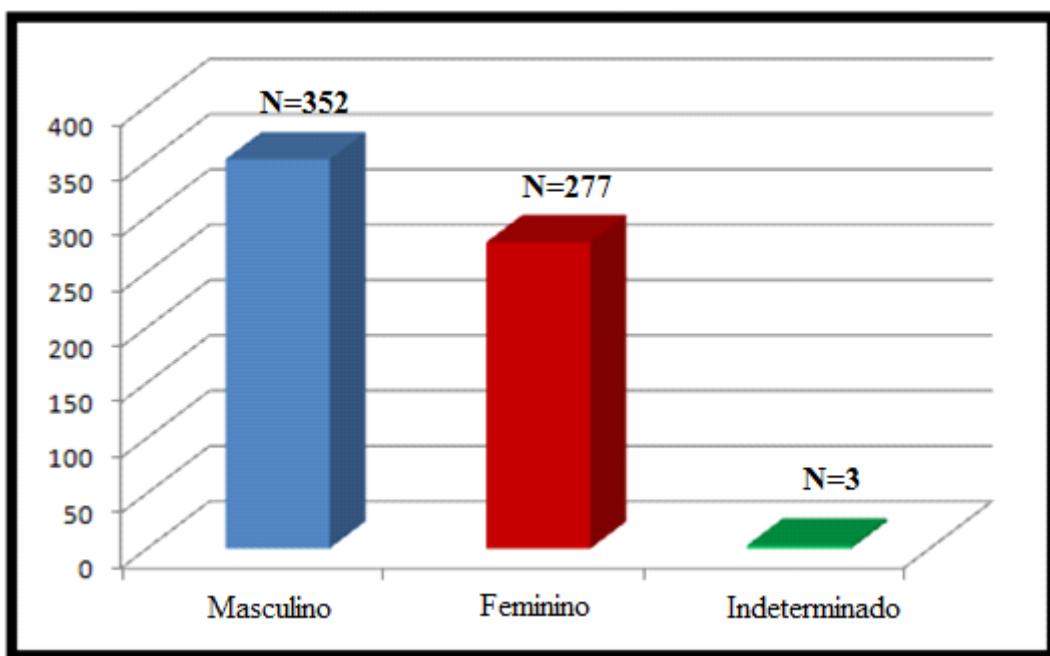
Os fatores de risco para a sepse tardia e peso inferior a 1500g foram avaliadas pela regressão logística univariada, bem como pela regressão logística múltipla seguida da seleção de variáveis pelo método *stepwise*.

Todos os testes foram aplicados utilizando um nível de significância de 5 % ($p<0,05$). Os testes foram realizados utilizando o software SPSS v.20 .

4 RESULTADOS

Dos 632 neonatos incluídos no estudo, 511 (80,8%) eram provenientes do setor de ginecologia e obstetrícia do HC-UFG e os 121 (19,2%) restantes advindos de outros hospitais de Uberlândia e/ou de outras cidades da região. A idade gestacional média foi de 33 semanas e o tipo de parto prevalente foi cesariana, correspondendo a 74,8% do total. Nenhum dos recém-nascidos estudados apresentou necessidade de reinternação em até 48 horas após a alta. Em relação ao gênero, a maior parte era do sexo masculino (55,7%) (Figura1).

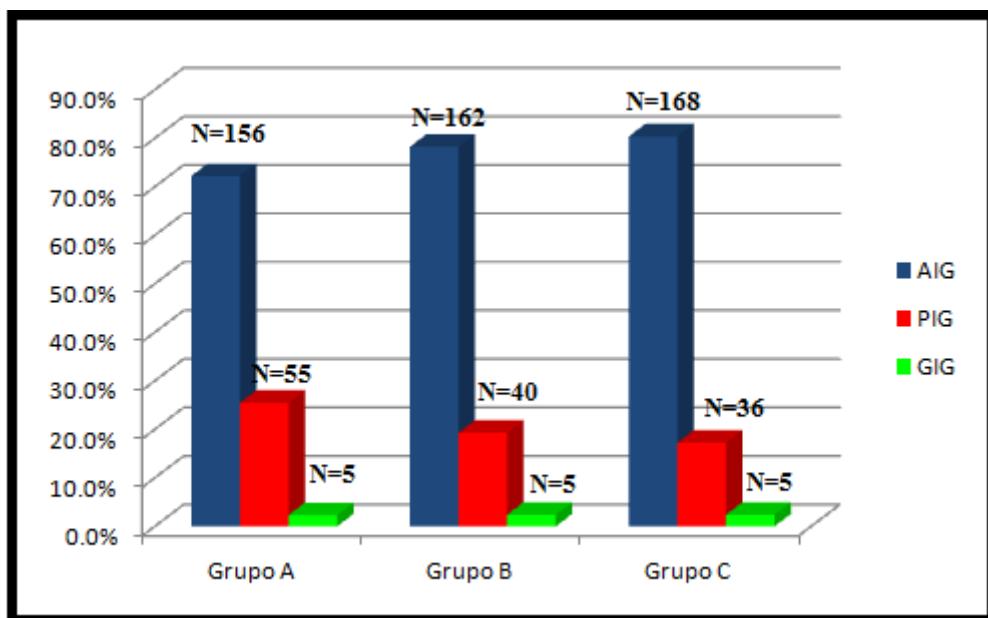
Figura 1: Gênero dos recém-nascidos internados na UTIN III do HC-UFG, que foram incluídos no estudo, no período de 2010 a 2014.



Fonte: A autora.

Quando foi avaliado o peso dos recém-nascidos de acordo com a idade gestacional, 76,9% foram considerados adequados para idade gestacional (AIG), 20,7% pequenos para idade gestacional (PIG) e 2,4% grandes para idade gestacional (GIG). A Figura 2 mostra a classificação dos neonatos de acordo com a relação peso e idade gestacional para cada um dos grupos de estudo.

Figura 2: Distribuição dos neonatos internados na UTIN III do HC-UFG entre 2010 e 2014 que incluídos no estudo, de acordo com a relação peso e idade gestacional.



Fonte: A autora.

Setenta e nove por cento dos neonatos estudados, foram internados na UTIN III do HC-UFG em virtude de complicações relacionadas ao sistema respiratório, sendo que os diagnósticos mais frequentes foram: Síndrome da Membrana Hialina (30,6%), Taquipneia Transitória do RN (40,5%) e Pneumonia (2,6%). Seguido de problemas no sistema digestivo (7,9%), tendo como causa mais frequente as mal formações. Sistema cardiovascular, com ênfase para as cardiopatias congênitas que foi a terceira causa de internação. A suspeita de sepse levou a internação na unidade de 1,9% dos neonatos.

Sobre a realização de procedimentos cirúrgicos, verificou-se que 117 (18,5%) neonatos realizaram algum tipo de cirurgia, sendo a laparotomia o procedimento mais comum, correspondendo a 37,6% do total (44), seguido de drenagem torácica, a qual foi equivalente a 24,8% (29) das cirurgias realizadas. Na Tabela 1 estão descritas as demais características de cada grupo de estudo.

Tabela 1 - Caracterização da população nos três períodos de estudo.

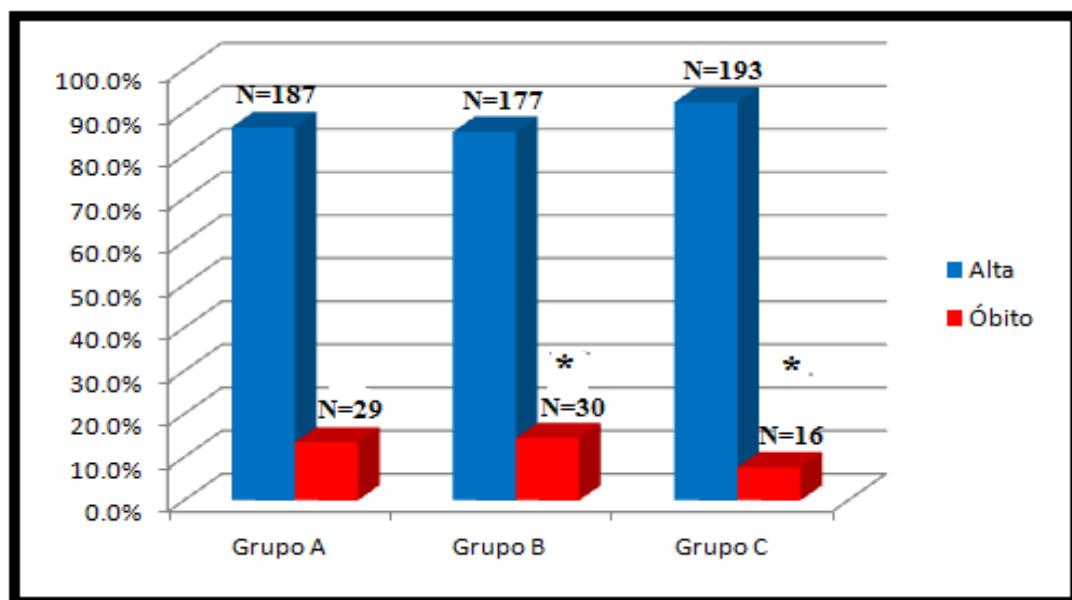
Neonatos	Período A N=216		Período B N=207		Período C N=209		Total N=632	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Peso (g)								
<750g	12	5,6	20	9,7	14	6,7	46	7,5
750-999g	21	9,7	22	10,6	17	8,1	60	9,4
1000-1499g	49	22,6	56	27,1	55	26,3	160	25,3
1500-2499g	75	34,8	58	28	74	35,4	207	32,7
≥2500g	59	27,3	51	24,6	49	23,4	159	25,5
IG (semanas)								
≤ 34	125	57,8	135	65,2	133	63,6	393	62,2
> 34	91	42,2	72	34,8	76	36,4	239	37,8
Apgar 5º min	207	100	203	100	200	100	610	
<7	28	13,5	27	13,3	24	12,0	79	12,5
≥7	179	86,5	176	86,7	176	88,0	531	87,5
Motivo da Internação								
Sistema respiratório	167	77,3	161	77,8	170	81,3	498	78,8
Sistema cardiovascular	13	6,0	7	3,4	8	3,8	28	4,4
Sistema digestivo	13	6,0	21	10,1	16	7,7	50	8,0
Sistema nervoso	10	4,6	9	4,3	9	4,3	28	4,4
Sistema geniturinário	4	1,8	0	0	1	0,5	5	0,8
Sepse	6	2,8	6	2,9	0	0	12	1,9
Outros	3	1,5	3	1,4	5	2,4	11	1,7
Uso de antimicrobianos								
< 72hrs								
Sim	104	48,1	110	53,1	107	51,2	321	50,8
Não	112	51,9	97	46,9	102	48,8	311	49,2
Uso de NPT								
Sim	118	54,6	133	64,3	115	55	366	58
Não	98	45,4	74	35,7	94	45	266	42
Tempo de Internação UTIN								
≤7 dias	87	40,3	65	31,4	63	30,1	215	34
>7 dias	129	59,7	142	68,6	146	69,9	417	66
Uso de CVC	257		249		242		748	
Umbilical Venoso	86	33,4	99	39,8	89	36,8	274	36,6
PICC	150	58,4	139	55,8	139	57,5	428	57,2
Dissecção Venosa	14	5,4	9	3,6	9	3,7	32	4,2
Intracath	7	2,8	2	0,8	5	2	14	2,0
Ocorrência de Infecção	84		62		71		217	34,4
Sepse	68	31,5	50	24,2	58	27,8	176	27,9
Conjuntivite	11	5,1	8	3,9	10	4,8	29	4,6
Urinária	4	1,8	1	0,5	3	1,4	8	1,3
Outras	1	0,5	3	1,4	0	0	4	0,6
Óbito	29	13,4	30	14,5	16	7,7	75	11,8

Fonte: A autora.

Nota: IG: idade gestacional, NPT: nutrição parenteral, CVC: cateter vascular central, PICC: cateter central de inserção periférica.

Comparando as características dos neonatos internados nos três períodos do estudo frente a diferentes variáveis demográficas e clínicas, não houve diferença estatisticamente significativa, o que caracteriza a homogeneidade da população. Observa-se um percentual de neonatos com peso menor que 1500g igual a 38,4%, 47,3% e 41,1% nos períodos A, B e C, respectivamente. No geral, a taxa de infecção foi de 34,5%, sendo a sepse a síndrome infecciosa mais frequente 81,2%. Houve uma redução estatisticamente significativa em relação ao número de neonatos que foram a óbito entre os períodos B e C ($p = 0,026$) e uma tendência em ocorrer essa diferença entre os períodos A e C ($p=0,053$). A Figura 3 mostra a evolução dos pacientes dos três períodos de estudo.

Figura 3: Evolução dos pacientes internados na UTIN III do HC-UFG, incluídos no estudo nos Períodos A, B e C.



Nota: * $p<0,05$.

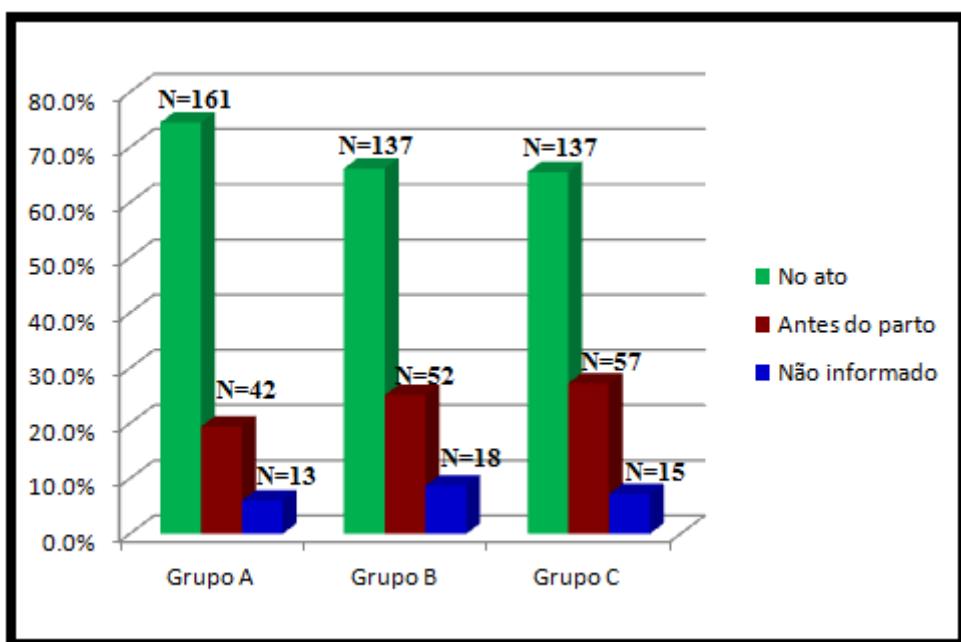
Fonte: A autora.

Quando foi avaliada a ocorrência de sepse, observou-se que 122 (19,3%) recém-nascidos apresentaram sepse precoce, sendo que 50 casos ocorreram no período A, 43 no período B e 29 no período C. Desse total, apenas três amostras provenientes de RN do Período B apresentaram confirmação laboratorial de sepse.

Analizando os resultados das hemoculturas positivas nos casos de sepse precoce, o *Streptococcus* do Grupo B foi o micro-organismo isolado com maior frequência ($n=2$), seguido de *E. coli* ($n=1$).

Como condição que pode ser considerada um fator de risco para a ocorrência de sepse precoce, foi avaliado o tempo entre o momento da ruptura da bolsa rota e a efetivação do parto maior que 18 horas. Desse modo, verificou-se que 23,9% (151) das gestantes apresentaram a ruptura das membranas antes do parto (Figura 4), sendo que 29,8% desse total a bolsa rota rompeu-se mais de 18 horas antes do parto ocorrer. A análise desses dados mostrou que essa condição não foi um fator estatisticamente significativo para o desenvolvimento de sepse precoce ($p = 0,233$).

Figura 4: Frequência da ruptura de bolsa rota de mães de neonatos incluídos no estudo, internados na UTIN III do HC-UFG, nos Períodos A, B e C.



Fonte: A autora.

Já em relação à ocorrência de sepse tardia, observou-se que dos 176 casos, 73 (41,4%) foram sepse clínica e 103 (58,5%) apresentaram confirmação laboratorial, com maior representatividade das bactérias Gram positivas (83 – 69,7%) e o SCoN sendo o micro-organismo mais frequente (60 - 50,4%). Em relação aos agentes multirresistentes, o SCoN foi isolado com maior frequência nos três períodos de estudo (91,5%), sendo que destes 79,2% foram isolados em hemocultura e o restante em secreção ocular e CVC. Houve diferença estatisticamente significativa na redução de isolamento de micro-organismos Gram positivos entre os períodos A e C ($p = 0,0365$), bem como na redução dos SCoN multirresistentes (período A e B $p = 0,0462$ e período A e C $p = 0,0158$). Assim como estabelecido pelo protocolo de uso de antimicrobianos na unidade, foi observado aumento significante do uso

da vancomicina entre os períodos entre os períodos A e C ($p<0,001$), e de cefepime entre os períodos A e B ($p<0,001$) e A e C ($p<0,001$), assim como a redução significativa da Amicacina e Cefotaxima ($p<0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Ocorrência de sepse tardia, tipos de micro-organismos isolados e uso de antimicrobianos nos três períodos do estudo.

Neonatos	Período A N=216		Período B N=207		Período C N=209		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Ocorrência de sepse tardia	68	31,5	50	24,2	58	27,8	176	27,1
Sepse Clínica	25	36,8	23	46	25	42,3	73	41,4
Sepse com diagnóstico laboratorial	43	63,2	27	54	33	55,9	103	58,6
Micro-organismos (hemocultura positiva)	52	100	33	100	34	100	119	
Gram positivos	36	69,2	25	69,6	22	61,8	83	
Gram negativos	9	17,3	80	30,4	8	26,5	25	
Fungos	7	13,5	0	0	4	11,7	11	
Micro-organismos multiresistentes	28	100	17	100	14	100	59	
S coagulase negativo	27	96,4	14	82,3	13	92,8	54	91,5
MRSA	0	0	0	0	1	7,2	01	1,9
Gram negativos	1	3,6	3	17,7	0	0	04	6,6
Uso de antimicrobianos								
Oxacilina	53	21,6	11	5,9	11	5	75	
Amicacina/ Gentamicina	35	14,3	12	6,5	15	6,8	62	
Vancomicina/ Teicoplamina	54	22,3	62	33,3	76	34,5	192	
Cefotaxima	57	23,3	23	12,3	13	5,9	93	
Cefepima	8	3,2	41	22	57	25,9	106	
Meropenem	12	4,8	5	2,7	7	3,3	24	
Metronidazol	5	2	3	1,6	3	1,4	11	
Anfotericina B	4	1,6	0	0	0	0	04	
Fluconazol	11	4,5	13	7	13	5,9	37	
Outros	6	2,4	16	8,7	25	11,3	47	

Fonte: A autora.

Ao avaliar a presença de alguns fatores que são considerados de risco para o desenvolvimento de sepse tardia, constatou-se que 488 (67,7%) dos neonatos fizeram uso de cateter venoso central tipo PICC, dos quais 152 (35,5%) apresentaram sepse, e 274 (43,3%) fizeram uso de CUV. Do total de neonatos em uso de CUV, 223 (81,4%) tinham peso ao nascer menor que 1500 gramas. Além disso, observou-se que dos 86 neonatos em uso de CUV no Período A, 77,9% (67) substituíram o mesmo pelo PICC, enquanto no Período B essa troca ocorreu em todos os 99 neonatos que estavam com CUV, e no Período C essa situação foi observada em 85,3% (76) dos 89 RN em uso de CUV. Já em relação ao uso do

PICC, é valido ressaltar que do total de recém nascidos em uso desse dispositivo, 245 (57,2%) apresentaram necessidade de reposicionamento do mesmo após controle radiológico.

Verificou-se também que 343 (54,2%) dos neonatos necessitaram de ventilação mecânica, 417 (59,8%) tiveram um tempo de internação na UTIN do HC-UFGM superior a sete dias e 264 (41,7%) tinham um peso inferior a 1500g. Por fim, 346 (57,9%) dos recém nascidos receberam nutrição parenteral e 93,5% nutrição enteral, sendo a média de dias em que os neonatos foram submetidos a NTP igual a 14, e o tempo médio para início da nutrição enteral de quatro dias para os RN dos três períodos do estudo. Sendo que mais de 90% dos neonatos iniciaram a dieta enteral com leite da própria mãe pasteurizado ou leite humano de banco.

Desse modo, quando a presença desses e outros fatores de risco para desenvolvimento de sepse tardia nos três períodos do estudo foi avaliada separadamente, pela análise univariada, observou-se que peso <1500g, SNAPPE >24 (exceto no Período B), uso de PICC, uso de CUV (exceto no Período B) dias de uso de PICC, CUV dias (apenas no Período A), uso de nutrição parenteral, uso de ventilação mecânica e internação maior que sete dias foram estatisticamente significativos (Tabela 3).

Já quando foi realizada a análise multivariada por regressão logística múltipla, no período A destacou-se como fatores independentes a idade gestacional, SNAPPE >24, dias de uso de PICC e dias de uso de CUV, no período B destacaram-se dias de PICC e tempo de internação maior do que sete dias, no período C destacaram-se SNAPPE>24, dias de PICC e uso de nutrição parenteral (Tabela 3).

Tabela 3 – Fatores de risco para aquisição de sepse tardia em neonatos internados na UTIN do HC-UFG nos três períodos avaliados.

	Período A		Modelo Univariado				Modelo Multivariado					
			Sem sepse	Com sepse	p valor	OR	OR (95%CI)		p valor	OR	OR (95%CI)	
		N	n(%)	n(%)			Lower	Upper			Lower	Upper
IG ≤ 34		125	81(65)	44(35)	0,169	1,516	0,838	2,745	0,064	7,695	0,889	66,618
Peso < 1500		82	44(54)	38(46)	0,000*	2,994	1,652	5,425	-	-	-	-
APGAR5º min < 7		28	21(75)	7(25)	0,468	1,402	0,563	3,487	-	-	-	-
SNAPPE >24		80	44(55)	36(45)	0,001*	2,939	1,592	5,427	0,003*	7,079	1,971	25,428
PICC		150	93(62)	57(38)	0,003*	3,065	1,482	6,337	-	-	-	-
CUV		86	46(54)	40(46)	0,000*	3,168	1,747	5,745	-	-	-	-
PICC DIAS					0,000*	1,067	1,035	1,099	0,061	1,048	0,998	1,101
CUV DIAS					0,029*	1,251	1,023	1,530	0,015	1,434	1,074	1,915
NP		118	64(55)	54(45)	0,000*	5,062	2,586	9,911	-	-	-	-
IMV		113	62(55)	51(45)	0,000*	4,161	2,197	7,881	-	-	-	-
Tempo Intern > 7 dias		129	71(55)	58(45)	0,000*	6,290	2,987	13,244	-	-	-	-
ATB < 72H		104	72(69)	32(31)	0,793	1,080	0,607	1,646	-	-	-	-

Continua...

Continuação...

Período B	Modelo Univariado						Modelo Multivariado			
	Sem sepse		Com sepse		p valor	OR	OR (95%CI)		p valor	OR
	N	n(%)	n(%)	n(%)			Lower	Upper		
IG ≤34	135	100(74)	35(26)	0,416	1,330	0,669	2,643	-	-	-
Peso < 1500	96	65(67,7)	31(32,3)	0,012*	2,309	1,201	4,439	-	-	-
APGAR5ºmin <7	27	21(78)	6(22)	0,755	1,167	0,443	3,076	-	-	-
SNAPPE >24	66	45(68)	21(32)	0,071	1,867	0,947	3,679	-	-	-
PICC	139	93(66,9)	46(33,1)	0,000*	7,914	2,714	23,076	-	-	-
CUV	99	72(72,7)	27(27,3)	0,222	1,500	0,782	2,877	-	-	-
PICC DIAS				0,000*	1,099	1,052	1,149	0,000*	1,106	1,052
CUV DIAS				0,089	1,163	0,977	1,383	-	-	-
NP	133	89(66,9)	44(33,1)	0,000*	6,625	2,492	17,613	-	-	-
IMV	114	77(67,5)	37(32,5)	0,003*	2,957	1,461	5,985	-	-	-
Tempo Intern > 7 dias	142	93(65,5)	49(34,5)	0,001*	33,720	4,539	250,484	0,069	7,826	,851
ATB < 72H	110	80(72,7)	30(27,3)	0,266	1,444	0,756	2,756	-	-	-

Continua...

Continuação...

Período C	Modelo Univariado						Modelo Multivariado			
	Sem sepse		Com sepse		p valor	OR	OR (95%CI)		p valor	OR
	N	n(%)	n(%)	n(%)			Lower	Upper		
IG ≤ 34	133	90(68)	43(32)	43(32)	0,084	1,792	,926	3,468		
Peso < 1500	86	50(58)	36(42)	36(42)	0,000*	3,130	1,678	5,841		
APGAR5ºmin < 7	24	16(67)	8(33)	8(33)	0,496	0,729	0,293	1,814		
SNAPPE >24	58	33(57)	25(43)	25(43)	0,013*	2,323	1,197	4,509	0,028	2,485
PICC	139	90(65)	49(35)	49(35)	0,002*	3,267	1,536	6,947		
CUV	89	50(56)	39(44)	39(44)	0,000*	3,900	2,063	7,374		
PICC DIAS					0,001*	1,060	1,025	1,096	0,001*	1,058
CUV DIAS					0,176	1,129	0,947	1,347		
NP	115	65(56)	50(44)	50(44)	0,000*	7,265	3,331	15,844	0,016	4,465
IMV	116	70(61)	46(39)	46(39)	0,000*	4,044	2,020	8,096		
Tempo Intern > 7 dias	146	90(61)	56(39)	56(39)	0,000*	12,444	3,724	41,589		
ATB < 72H	107	77(72)	30(28)	30(28)	0,867	1,053	0,572	1,940		

Nota: * diferença estatisticamente significativa (p<0,05).

Fonte: A autora.

Foram avaliados também os mesmos fatores de risco correlacionados ao peso ao nascer menor que 1500g. Os fatores de riscos que foram considerados estatisticamente significativos pela análise univariada foram: SNAPPE>24 (somente no Período A), dias de uso de PICC, IMV (exceto no Período B), tempo de internação maior do que sete dias (exceto no Período C) (Tabela 4).

Já na análise multivariada, no período A destacou-se como fatores independentes SNAPPE >24 e dias de uso de CUV, no período B destacaram-se dias de uso de PICC, no período C destacaram-se dias de uso de PICC e dias de uso de CUV (Tabela 4).

Tabela 4 – Fatores de risco para ocorrência de sepse tardia em neonatos, com peso inferior a 1500g, internados na UTIN do HC-UFG nos três períodos avaliados.

Período A	Modelo Univariado						Modelo Multivariado					
	Sem sepse		Com sepse		p valor	OR	OR (95%CI)		p valor	OR	OR (95%CI)	
	N	n(%)	n(%)				Lower	Upper			Lower	Upper
IG ≤ 34	81	44(55)	37(45)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APGAR5º min < 7	10	6(60)	4(40)	0,644	0,727	0,188	2,807	-	-	-	-	-
SNAPPE > 24	49	20(41)	29(59)	0,005*	3,867	1,488	10,045	0,11	5,28	1,455	18,181	
PICC	70	35(50)	35(50)	0,121	3,000	0,749	12,022	-	-	-	-	-
CUV	68	34(50)	34(50)	0,152	2,500	0,714	8,754	-	-	-	-	-
PICC DIAS				0,019*	1,058	1,010	1,109	-	-	-	-	-
CUV DIAS				0,052	1,269	0,998	1,614	0,042*	1,346	1,010	1,794	
NP	77	39(51)	38(49)	0,999	-	-	-	-	-	-	-	-
IMV	52	21(41)	31(59)	0,002*	4,850	1,764	13,334	-	-	-	-	-
Tempo Intern > 7 dias	62	26(42)	36(58)	0,001*	12,462	2,657	58,449	-	-	-	-	-
ATB < 72H	51	27(53)	24(47)	0,867	1,079	0,441	2,644	-	-	-	-	-

Continua...

Continuação...

Período B	Modelo Univariado							Modelo Multivariado				
	Sem sepse		Com sepse		p valor	OR	OR (95%CI)		p valor	OR	OR (95%CI)	
	N	n(%)	n(%)				Lower	Upper			Lower	Upper
IG≤34	94	63(67)	31(33)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APGAR5º min < 7	17	13(76,5)	4(23,5)	0,381	0,581	0,173	1,957	-	-	-	-	-
SNAPPE > 24	50	32(64)	18(36)	0,406	1,453	0,602	3,510	-	-	-	-	-
PICC	80	51(64)	29(36)	0,081	3,980	0,845	18,756	-	-	-	-	-
CUV	81	55(67)	26(33)	0,925	0,945	0,293	3,048	-	-	-	-	-
PICC DIAS				0,005*	1,088	1,025	1,154	0,033*	1,068	1,005	1,134	
CUV DIAS				0,111	1,155	0,967	1,379	-	-	-	-	-
NP	93	63(67)	30(33)	0,969	0,952	0,083	10,921	-	-	-	-	-
IMV	67	44(65)	23(35)	0,517	1,372	0,527	3,576	-	-	-	-	-
Tempo Intern > 7 dias	80	50(63)	30(37)	0,038*	9,000	1,131	71,626	-	-	-	-	-
ATB < 72H	59	40(67)	19(33)	0,981	0,990	0,411	2,383	-	-	-	-	-

Continua...

Continuação...

Período C	Modelo Univariado							Modelo Multivariado				
	Sem sepse		Com sepse		p valor	OR	OR (95%CI)		p valor	OR	OR (95%CI)	
	N	n(%)	n(%)				Lower	Upper			Lower	Upper
IG ≤ 34	84	48(57,1)	36(42,9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APGAR5º min < 7	15	9(60)	6(40)	0,919	0,943	0,302	2,939	-	-	-	-	-
SNAPPE > 24	43	22(51,2)	21(48,8)	0,238	1,705	0,703	4,136	-	-	-	-	-
PICC	81	47(58)	34(42)	0,931	1,085	0,172	6,852	-	-	-	-	-
CUV	74	42(56,8)	32(43,2)	0,521	1,524	0,421	5,510	-	-	-	-	-
PICC DIAS				0,019*	1,063	1,010	1,120	0,010*	1,099	1,023	1,182	
CUV DIAS				0,141	1,179	0,947	1,468	0,016*	1,412	1,066	1,870	
NP	80	46(57,5)	34(42,5)	0,662	1,478	0,256	8,544	-	-	-	-	-
IMV	54	27(50)	27(50)	0,050*	2,556	1,001	6,524	-	-	-	-	-
Tempo Intern > 7 dias	81	46(56,8)	35(43,2)	0,329	3,043	0,326	28,445	-	-	-	-	-
ATB < 72H	57	33(57,9)	24(42,1)	0,949	1,030	0,416	2,552	-	-	-	-	-

Nota: * diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$).

Fonte: A autora.

Sobre os micro-organismos responsáveis pela ocorrência de sepse tardia, No total, foram isolados 115 micro-organismos das hemoculturas positivas, sendo o SCoN (50,4%) o mais frequente, seguido do *Staphylococcus aureus* (16%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Frequência de micro-organismos isolados de sepse tardia nos três períodos do estudo.

Micro-organismos	Período A		Período B		Período C		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
SCoN	31	59,6	15	45,5	14	41,1	60	50,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	7,8	8	24,3	7	20,6	19	16,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1,9	2	6	1	2,9	4	3,3
<i>Escherichia coli</i>	4	7,8	5	15,2	2	5,9	11	9,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3,8	1	3,0	0	0	3	2,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	1	3,0	1	2,9	2	1,7
<i>Serratia marcescens</i>	2	3,8	0	0	1	2,9	3	2,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1,9	0	0	0	0	1	0,8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	1	3,0	0	0	1	0,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	0	4	11,8	4	3,3
<i>Candida albicans</i>	6	11,5	0	0	3	9,0	9	7,6
<i>Candida</i> não <i>albicans</i>	1	1,9	0	0	1	2,9	2	1,7
Total de hemoculturas	52	100	33	100	34	100	119	100

Fonte: A autora, 2016.

5 DISCUSSÃO

A sepse é considerada a síndrome infecciosa mais frequente em neonatos admitidos na UTIN. Entretanto, seu diagnóstico é difícil, o que pode, em muitos casos, levar a um diagnóstico errôneo (POWERS; WIRTSCHAFTER, 2010).

Esta infecção é considerada um grande entrave na medicina atual e um problema de saúde pública mundial, não só por elevar o tempo de internação do paciente como também por tornar o tratamento mais dispendioso, além da elevada taxa de mortalidade (CANTEY; MILSTONE, 2015; TSAI et al., 2014A).

No presente estudo, quase um terço dos neonatos apresentaram sepse tardia, resultado compatível ao observado por outros pesquisadores que encontraram taxas variando entre 16 e 50% (FREITAS et al., 2012; PINHEIRO et al., 2009; TRAGANTE et al., 2008; WICKER et al., 2011). Do total de casos de sepse, mais da metade teve confirmação laboratorial nos três períodos estudados concordando com outras pesquisas semelhantes, nas quais a positividade de hemoculturas ficou entre 18 e 65% (COHEN-WOLKOWIEZ et al., 2009; FREITAS et al., 2012; GRAHAM et al., 2006; MEIRELES; VIEIRA; COSTA, 2011; PINHEIRO et al., 2009). A frequência relativamente alta deste tipo de infecção é algo preocupante, visto que alguns autores relataram que esta patologia está altamente relacionada com um retard no desenvolvimento neurológico e no crescimento do RN durante a infância (HENTGES et al., 2014; TSAI et al., 2014A; SCHLAPBACH et al., 2011; STOLL et al., 2004). A porcentagem de neonatos que evoluíram para o óbito neste estudo (11,8%) foi um pouco menor do que a encontrada por Dias (15%) em um estudo realizado em 2013, que avaliou a ocorrência de sepse precoce em neonatos de um hospital de Fortaleza. Entretanto, Geffers et al. (2010), em estudo que avaliou fatores de risco para ocorrência de sepse tardia em neonatos de um hospital em Berlin, observaram uma frequência de pacientes que foram a óbito de 7,1%, menor do que a encontrada neste estudo, resultado semelhante encontrado por Freitas et al. (2012) em hospital no sul de Minas Gerais, onde a taxa de mortalidade foi de 8,2%. A idade média de inicio para o primeiro episódio de sepse foi de duas (2) semanas.

Na caracterização da população incluída na pesquisa verificou-se um predomínio de pacientes do sexo masculino. Estudos realizados em outras UTIN encontraram uma porcentagem de RN do sexo masculino bem próximo daquela observada neste estudo, ficando em torno de 57% (ARRUE, et al., 2013; SCHAEFER, 2014). Com relação ao tipo de parto realizado, cerca de três quartos foram cesárias. Proporção semelhante foi observada por Granzotto et al. (2012) e Schaefer (2014) em UTINs da região sul do Brasil. A idade

gestacional média de 33 semanas foi semelhante aquela encontrada por Schaefer (2014) em estudo com neonatos admitidos em um hospital público no sul do país e por Dias (2013) em pesquisa no nordeste brasileiro.

Os avanços na medicina e a melhora na assistência em saúde permitiram um aumento na sobrevida dos RNPT ou que apresentaram alguma complicações no momento do parto. Se por um lado esses avanços elevam as chances de sobrevivência de neonatos críticos, por outro a necessidade de procedimentos invasivos e o prolongamento da internação hospitalar podem ser considerados um condição de risco para o desenvolvimento de IRAS, dentre os quais é importante citar: uso de cateter venoso central, nutrição parenteral, ventilação mecânica, antimicrobianos profilático, dentre outros (DONG; SPEER, 2015). Uma condição observada nos três períodos do estudo e que foi considerada de risco para ocorrência de sepse tardia foi o uso de cateter venoso central, com destaque para o PICC, em que 35,5% dos neonatos dos três períodos de estudo em uso desse dispositivo foram diagnosticados com sepse tardia. Entretanto, tem sido observado um uso cada vez mais frequente deste tipo de cateter nas UTIN em virtude das inúmeras vantagens que este apresenta, dentre as quais se destacam: a maior facilidade de colocação do mesmo, por permitir um acesso venoso durável, menor ocorrência de complicações, facilita o transporte do paciente no ambiente hospitalar, e por apresentar uma menor frequência de associação com infecções de corrente sanguínea, quando comparado com os outros tipos de cateteres centrais (CHOPRA et al., 2014; GIBSON et al., 2013). Estudos têm mostrado que quanto mais dias de uso do PICC, maior o risco de infecções de corrente sanguínea, corroborando os achados desta pesquisa (CHENG et al., 2014; HSU et al, 2010; NJERE et al., 2011). Hsu e colaboradores (2010) encontraram em estudo realizado no Taiwan uma taxa de relação entre uso de PICC e ocorrência de sepse igual a 16,3%, frequência menor do que a observada neste estudo. Uma porcentagem maior de neonatos em uso de PICC que desenvolveram sepse tardia foi encontrada por Freitas et al. (2012) em uma UTIN do hospital de Viçosa, no qual o uso do dispositivo também foi significativo para ocorrência de sepse tardia.

O uso de ventilação mecânica, que é considerado um procedimento invasivo, e exige cuidados para evitar a colonização por germes patogênicos e possível desenvolvimento de infecção invasiva, tem sido considerado por alguns autores como fator predisponente para desenvolvimento de sepse (FREITAS et al., 2012). No presente estudo, 39% dos neonatos com sepse necessitaram de suporte respiratório. Freitas et al. (2012) constataram que 80% dos neonatos que desenvolveram sepse tardia faziam uso de ventilação mecânica, sendo essa condição significativa para ocorrência de sepse tardia, igualmente observado na UTIN do HC-

UFU. Semelhantemente, Tsai et al. (2014A) afirmaram que a necessidade desse procedimento foi um fator de risco para a referidas síndrome infecciosa.

Outro fator considerado de risco para desenvolvimento tardio de sepse nos neonatos estudados foi o uso de nutrição parenteral, visto que 40,4% dos RN que desenvolveram sepse tinham esse tipo de nutrição prescrita. Tsai et al. (2014A) também consideraram essa condição um fator de risco para ocorrência de sepse em uma UTIN no Taiwan, sendo que em 71% dos pacientes esse aporte nutricional estava presente. Semelhantemente, o histórico de nutrição parenteral foi um fator predisponente para a ocorrência da infecção supracitada em neonatos estudados por Boghossian et al. (2013) entre 2002 e 2008.

Em ambiente hospitalar existem inúmeros germes patogênicos, sendo que muitos podem apresentar susceptibilidade reduzida aos diversos antimicrobianos. Desse modo, quanto maior o tempo de internação do paciente maior a sua exposição a esses micro-organismos, que associados a realização de procedimentos invasivos, podem elevar as chances de aquisição de infecção invasiva (SHANE; STOLL, 2014; TRIPATHI; COTTON; SMITH, 2012). Assim sendo, a permanência do neonato por mais de sete dias na UTIN do HC-UFG foi considerado um fator de risco para sepse tardia.

Pesquisas demonstram que o peso do neonato é um fator predisponente para o desenvolvimento de sepse (URZEDO, 2013; URZEDO et al., 2014). Nas UTIN tem-se que a frequência de sepse é inversamente proporcional ao peso de nascimento do recém-nascido, sendo que cerca de 20% dos neonatos prematuros com muito baixo peso (<1500g) apresentam infecção sistêmica durante sua permanência no hospital (LIM et al., 2012; TROTMAN; BELL, 2006). Neste estudo, o peso inferior a 1500g foi considerado um fator de risco para ocorrência de sepse tardia, sendo que 40,1% dos RN nessa condição apresentaram infecção. Quanto ao peso apresentado ao nascer, 7,3% dos neonatos pesavam menos que 750g, 9,5% apresentavam peso na faixa de 750 a 999g, 25,3% encontravam-se entre 1000 e 1499g, 32,8% entre 1500 e 2499g e 25,1% apresentaram peso igual ou maior que 2500g. Esses dados assemelham-se aos achados encontrados por Dias (2013) em um estudo que avaliou a relação entre infecções precoce e a assistência à saúde em uma UTIN de um hospital público de nível terciário no nordeste do Brasil. Um estudo realizado em São Paulo também encontrou uma frequência maior de neonatos com peso inferior a 1500g (PINHEIRO, et al., 2009).

Já que o peso muito baixo ao nascer por si só é considerado uma condição de risco para surgimento de sepse, optou-se por fazer uma avaliação das condições apresentadas pelo grupo de RN nessa situação que poderiam tornar o risco da ocorrência de sepse tardia mais eminentes, com intuito de verificar se esses fatores seriam muito distintos daqueles observados

nos neonatos com peso superior a 1500g. Desse modo, além das condições consideradas significativas para ocorrência de sepse tardia observada quando a avaliação foi feita nos três períodos de estudo incluindo todos os RN, verificou-se que a idade gestacional inferior a 34 semanas, SNAPPE>24, uso de ventilação mecânica, tempo de internação maior que sete dias e dias de uso de PICC e CUV também foram considerados fatores de risco para o desenvolvimento de sepse tardia nos RN dos três períodos.

A prematuridade é uma condição significativa e primordial para ocorrência de sepse confirma o que existe na literatura e chama atenção, não apenas porque quanto menor a idade gestacional menor o peso do neonato, mas também em relação à imaturidade do sistema imunológico dos RN e a formação incompleta das mucosas e pele dos mesmos, condições que configuram como proteção para os neonatos (GOULART et al., 2006). Neste estudo, 62,2% dos RN nasceram com idade gestacional menor que 34 semanas, dos quais 31% apresentaram sepse tardia. Esses achados corroboram os resultados de Hermann, Amaral e Almeida (2008), os quais constataram, em um estudo que avaliou os fatores considerados de risco para ocorrência dessa síndrome infecciosa em uma UTIN no nordeste do Brasil, que um pouco mais da metade dos neonatos com diagnóstico de sepse tardia enquadravam-se na condição de prematuros.

Outra condição considerada de risco para ocorrência de sepse nos neonatos com muito baixo peso ao nascer foi o uso prévio de antimicrobianos, sendo a frequência de prescrição igual a 28,7% entre aqueles RN que apresentaram sepse tardia. Shane e Stoll (2014) afirmam que a utilização rotineira de antimicrobianos em UTIN influencia diretamente no perfil de micro-organismos responsáveis por sepse neonatal, bem como na susceptibilidade desses às classes de antimicrobianos existentes.

Neste estudo foi observado que 98,4% do diagnóstico de sepses precoces foram sepses clínicas, sendo no período A 50 neonatos (23,1%), período B 43 neonatos (20,8%) e o período C 29 RN (13,9%) com diferença estatística significativa entre os períodos A e C ($p < 0,038$). Dados de literatura mostram que a ocorrência de sepse precoce fica em torno de 10% (BENITZ; WYNN; RICHARD, 2015). Isso mostra uma elevada utilização de antibióticos empíricos antes de 72 horas de vida.

Os SCoN são agentes etiológicos de extrema importância das bacteremias em UTIN (KOHLI-KOCHHAR; OMUSE; REVATHI, 2011). Esses são considerados oportunistas, pois compõe a microbiota da pele e podem causar infecções graves em pacientes imunodeprimidos como os neonatos. Os SCoN são os principais responsáveis pela sepse tardia em UTIN estando relacionados com neonatos de baixo peso (CHEUNG; OTTO, 2010; BORGHESSI;

STRONATI, 2008). Na UTIN deste estudo, o SCoN foi o agente etiológico isolado com maior frequência, seguido de *S. aureus*, bactérias Gram negativas e fungos. 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 alta prevalência desses micro-organismos nesta unidade já foi descrita anteriormente por Brito et al. (2009), Urzedo (2013) e Resende et al. (2015). Esse predomínio de infecções de corrente sanguínea desencadeadas por bactérias Gram positivas, seguida de Gram negativas e fungos, revela que o perfil de isolamentos da UTIN do HC-UFG se assemelha aquele observado em unidades de países como Estados Unidos (BOGHOSSIAN et al., 2013), Taiwan (HSU et al., 2010; TSAI et al., 2014A) e Israel (ERGAZ et al., 2013) bem como em UTIN de hospitais brasileiros (RIOS; ROMANELLI, 2014). Um estudo que avaliou a ocorrência de sepse tardia em neonatos na China, Malásia, Hong Kong e Tailândia mostrou que depois de SCoN, *Klebsiella* spp. foi o micro-organismo mais frequente (AL-TAIAR et al., 2013). Entretanto, Patel e colaboradores (2014) verificaram que a maioria das sepses tardia em neonatos de um hospital da Índia foi desencadeada por *Klebsiella pneumoniae*, seguida de SCoN.

A ocorrência de infecções de corrente sanguínea em pacientes críticos se torna ainda mais preocupante quando essa é desencadeada por micro-organismos que apresentam sensibilidade reduzida ou até mesmo resistência a várias classes de antimicrobianos. Neste estudo, SCoN foi o agente multirresistente isolado com maior frequência. Infecções de corrente sanguínea em neonatos críticos provocada por micro-organismos multirresistentes também foi observado por Patel et al. (2014), que encontraram isolados de SCoN resistentes à penicilina, oxacilina e clindamicina, bem como bactérias Gram negativas resistentes à ampicilina, gentamicina e cefalosporinas. Do mesmo modo, Tsai et al. (2014B) observaram que um quinto dos Gram negativos responsáveis pelos casos de sepse tardia eram multirresistentes, e pouco mais de 10% dos casos foram desencadeados por MRSA. É de grande valia para a escolha da terapêutica mais apropriada, conhecer a suscetibilidade de amostras SCoN aos vários antimicrobianos, particularmente perante a oxacilina/meticilina (URZEDO, 2013). Para Archer e Climo (1994) e Jones (1996), existe uma relação entre o aumento da frequência de SCoN na etiologia de bacteremia hospitalar e sua resistência aos agentes antimicrobianos. Sobre a resistência à meticilina, em amostras recuperadas de pacientes críticos, incluindo neonatos, a frequência de SCoN 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) encontraram que grande parte dos isolados de SCoN (94,5%)

foram resistentes à oxacilina em uma UTIN do Hospital de Clínicas de Botucatu. Krediet e colaboradores (2001) relataram que 39% de amostras de SCoN coletadas de profissionais de saúde, 76% de neonatos colonizados e 78% dos casos de sepse apresentaram resistência à oxacilina. Em um estudo realizado na Holanda, que avaliou a ocorrência de sepse tardia ao longo dos anos, foi observado que o isolamento de SCoN aumentou gradativamente, no entanto a sensibilidade desse micro-organismo à oxacilina foi reduzida, ao passo que essa condição não foi observada em relação à vancomicina (VAN DEN HOOGEN et al., 2010). Neste estudo, 91,5% dos isolados de SCoN foram considerados multirresistentes, situação essa que se torna preocupante pelo fato desse agente ter sido o principal responsável pelos casos de sepse tardia na unidade.

Diante do aumento nos casos de sepse tardia desencadeada por micro-organismos com susceptibilidade reduzida a vários antimicrobianos, principalmente aos β lactâmicos, a escolha da terapêutica adequada se torna cada vez mais complexa, para evitar que o paciente venha a óbito, reduzir as chances de sequelas e disseminação da infecção. Por isso, em muitos países desenvolvidos onde SCoN é o principal causador de IRAS, os quais apresentam resistência à oxacilina e gentamicina, a vancomicina passa a ser o antibiótico de primeira escolha para o tratamento empírico de suspeita de sepse tardia em pacientes internados em UTIN (JACQZ-AIGRAIN et al., 2013; LAWRENCE et al., 2005; SANDOVAL et al., 2015; SIVANANDAN et al., 2011). Em virtude da elevada incidência de sepse por SCoN com perfil semelhante ao citado anteriormente, foi proposto a implementação de um protocolo para tratamento de sepse tardia em neonatos internados na UTIN III do HC-UFG, no qual a vancomicina em conjunto com cefepime passou a ser a primeira escolha de antibiótico, em substituição à oxacilina e gentamicina ou amicacina, no tratamento de tal síndrome. Devido essa substituição, houve diferença estatisticamente significativa no uso do mesmo entre os períodos pré e pós-implantação do protocolo, além de uma redução gradativa no uso de oxacilina e amicacina entre os períodos A, B e C. Entretanto, alguns autores ainda defendem o uso da oxacilina associado com gentamicina como primeira escolha no tratamento de sepse tardia, prescrevendo vancomicina associada com cefalosporina de terceira geração, com algumas precauções, apenas quando o paciente não responde positivamente ao tratamento anterior (RUSSEL; SHARLAND; HEATH, 2012). Em aproximadamente 20% das UTINs do Reino Unido eram prescrito cefalosporina de terceira geração para tratamento de sepse tardia (DONG; SPEER, 2015; FERNANDO; HEATH; MENSON, 2008). Todo esse cuidado quanto à utilização da vancomicina ocorre em virtude de relatos que mostram que a população de neonatos podem apresentar febre, neutropenia, trombocitopenia, nefrotoxicidade,

ototoxicidade e reações cutâneas em consequência do uso de tal antimicrobiano. Outro grave problema de seu uso é a emergência de micro-organismos resistentes à vancomicina, como o *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus* sp., além do aumento das taxas de infecção por *Candida* sp., o que levaria a infecções graves e consequentemente ao aumento da morbimortalidade (PATEL et al., 2014; SANDOVAL, 2015). Sendo assim, recomenda-se a suspensão do antimicrobiano após 36 a 48 horas do inicio do tratamento se a hemocultura for negativa ou se o neonato não apresentar sintomatologia de sepse (LINDER et al., 2013; RUSSEL; SHARLAND; HEATH, 2012).

Outra questão que chama a atenção é o aumento da concentração mínima de vancomicina prescrita com intuito de manter a eficácia desse antimicrobiano na terapêutica empírica contra SCoN (DONG; SPEER, 2015; RUSSEL; SHARLAND; HEATH, 2012). Situação essa que é considerada preocupante, pois a utilização de antimicrobianos de amplo espectro pode estimular o surgimento de micro-organismos multirrestentes, sendo recomendado, na terapia empírica, o uso de antimicrobianos com menor espectro de ação possível (DONG; SPEER, 2015).

Apesar de toda a problemática existente quanto a prescrição de vancomicina no tratamento de sepse tardia, pode-se dizer que neste estudo a terapêutica proposta refletiu na redução significativa do isolamento de SCoN de hemoculturas, bem como no número de óbitos de neonatos, o qual passou de 13,4% no período A para 7,7% no período C. Eficácia semelhante no uso de vancomicina foi observado por Rodriguez-Guerineau e colaboradores (2013) que administraram tal antibiótico em conjunto com rifampicina para 10 neonatos com sepse tardia por SCoN e obtiveram 100% de sucesso no tratamento. Já um estudo realizado em Israel que investigou a associação entre o tempo de duração da terapia com vancomicina para sepse tardia e a evolução clínica de pacientes com muito baixo peso ao nascer, não foi observado diferença clinica nos pacientes com antimicrobianos de cinco dias com aquele grupo que recebeu o referido antimicrobiano por ate 30 dias (LINDER et al., 2012).

Entretanto, o uso de antimicrobianos de amplo espectro como tratamento empírico de sepse tardia não é a melhor opção, visto que isso pode culminar na redução da sensibilidade ou até mesmo no aumento da resistência dos patógenos presentes na unidade em questão, agravando ainda mais a condição dos neonatos que porventura sejam acometidos por sepse, por restringir ainda mais as opções de tratamento da mesma, além de elevar as chances do RN vir a óbito. Desse modo, a melhor forma de prevenção que deve ser cada vez mais difundida na unidade são os cuidados na assistência em saúde, com a realização dos procedimentos invasivos com maior rigor asséptico possível e higienização correta das mãos sempre que

manipular um RN. Recomendações essas que são menos dispendiosas e mais eficazes na busca da redução de sepse em neonatos críticos, com ênfase principalmente na prática de lavagem de mãos e criação na unidade de um grupo efetivo de cuidados com CVC, além da monitorização da qualidade na execução das potencias boas práticas no cuidado neonatal.

É sabido que não é possível evitar a ocorrência de prematuridade e IRAS, porém sua incidência deve ser reduzida. Espera-se que os dados deste trabalho possam ser utilizados para a elaboração de estratégias com este objetivo, principalmente na prescrição de antimicrobianos e manuseio adequado de CVC.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu concluir que:

- O perfil de micro-organismos responsáveis pela ocorrência de sepse tardia nos neonatos internados na UTIN do HC-UFGD ainda permanece o mesmo observado em estudos anteriores na mesma unidade, com predomínio de SCoN;
- Os principais fatores de risco para ocorrência de sepse tardia foram: peso ao nascer < 1500g, uso de PICC e CUV, necessidade de ventilação mecânica e nutrição parenteral, SNAPPE>24 e tempo de internação superior a sete dias;
- O novo protocolo de tratamento empírico de sepse tardia, baseado na utilização de vancomicina associada a cefepime, mostrou-se eficaz, uma vez que promoveu uma redução no isolamento de SCoN de hemoculturas entre os períodos pré e pós implementação do protocolo (A e C, respectivamente);
- Houve uma redução no número de neonatos que evoluíram para o óbito entre os períodos A e C.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde Neonatologia.** 1^a ed., 2013. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/a1a48200443f494ab438b64e461d9186/Modulo+3+-+Neonatologia.pdf?MOD=AJPERES>. Acessado em: 20 Abr 2016.
- AL-TAIAR, A.; HAMMOUD, M. S.; CUIQING, L.; LEE, J. K.; LUI, K. M.; NAKWAN, N.; ISAACS, D. Neonatal infections in China, Malaysia, Hong Kong and Thailand. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 98, n. 3, p. F249-55, Maio 2013.
- APGAR, V. A. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. **Anesth Analg**, Cleveland, v. 32, p. 250-259, Jul 1953.
- 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.
- ARRUÉ, A. M.; NEVES, E. T.; SILVEIRA, A.; PIESZAK, G. M. Caracterização da morbimortalidade de recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. **Rev. Enferm. UFSM**, Santa Maria, v. 3, n.1, p.86-92. Jan-Abril. 2013.
- BALLARD, J. L.; KHOURY, J. C.; WEDIG, K.; WANG, I.; EILERS-WALSMAN, B. I.; LLIPP, R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. **J Pediatr**, St. Louis, v. 119, n. 3, p. 417-423, Set 1991.
- BASAK, S.; SINGH, P.; RAJURKAR, M. Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: A Study. **J Pathog**, Cairo, v. 2016, n. 40, Jan 2016.
- BASU, S. Neonatal sepsis: the gut connection. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, Berlin, v. 34, n. 2, p. 215-222, Fev 2015.
- BENITZ, W. E.; WYNN, J. L.; POLIN, R. A. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. **J Pediatr.**, St. Louis, v. 166, n. 4, p. 1070-1074, Jan 2015.
- BENTLIN, M. R.; RUGOLO, L. M.; FERRARI, L. S.; BRAZILIAN NEONATAL RESEARCH NETWORK (REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS). Practices related to late-onset sepsis in very low-birth weight preterm infants. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 2, p. 168-174, Mar-Abr 2015.
- BOGOSSIAN, N. S.; PAGE, G. P.; BELL, E. F.; STOLL, B. J.; MURRAY, J. C.; COTTON, C. M.; SHANKARAN, S.; WALSH, M. C.; LAPTOOK, A. R.; NEWMAN, N. S.; HALE, E. C.; McDONALD, S. A.; DAS A.; HIGGINS, R. D.; EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH NETWORK. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. **J Pediatr.**, St. Louis, v. 162, n. 6, p. 1120-4, Jun 2013.

BOO, N. Y.; CHEAH, I. G. Factors associated with inter institutional variations in sepsis rates of very-low-birth-weight infants in 34 Malaysian neonatal intensive care units. **Singapore Med J**, Singapura, v. 57, n. 3, p. 144-152, Mar 2016.

BORGHESSI, 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.

BRECHT, M.; CLERIHEW, L.; MCGUIRE, W. Prevention and treatment of invasive fungal infection in very low birthweight infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, London, v. 94, n. 1, p. F65-69, Jan 2009.

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.

BUTIN, M.; MARTINS-SIMÕES, P.; PICAUD, J. C.; KEARNS, A.; CLARIS, O.; VANDENESCH, F.; LAURENT, F.; RASIGADE, J. P.

Adaptation to vancomycin pressure of multiresistant *Staphylococcus capitis* NRCS-A involved in neonatal sepsis. **J Antimicrob Chemother**, London, v. 70, n. 11, p. 3027-3031, Nov 2015.

CALLI, R.; CALDAS, J. P. S. Uso racional de antibióticos em neonatologia. **Soc Bras Pediatria**, 2012. Disponível em:

<http://www.sbp.com.br/pdfs/USO_RACIONAL_SEGURO_ANTIBIOTICOS_NEONATOL OGIA2.pdf>. Acesso em: 23 maio 2016.

CAMACHO-GONZALEZ, A.; SPEARMAN, P. W.; STOLL, B. J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. **Pediatr Clin North Am**, Philadelphia, v. 60, n. 2, p. 367-389, Abr 2013.

CANTEY, J. B.; MILSTONE, A. M. Bloodstream Infections Epidemiology and Resistance. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v. 42, n. 1, p. 1-16, Mar 2015.

CAPURRO, H.; KONICHEWSKY, S.; FONSECA, D. A simplified method for diagnosis of gestacional age in the newborn infant. **J Pediatr**, St. Louis, v. 93, n. 1, p. 120-122, Jul 1978.

CARNEIRO, I.C.R. S; SANTOS, R. M. R. Diagnóstico e prevenção de IRAS em neonatologia. Uso racional de antimicrobianose em Neonatologia. Capítulo V, 2º ed. **Associação Paulista de Epidemiologia e Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**, p. 93-100, 2011.

CARVALHO, J. K. **Sepse neonatal: o impacto da diversidade genética na evolução clínica e sua aplicabilidade na prevenção da mortalidade em recém-nascidos vulneráveis**. 2012. 145f. Dissertação (Mestrado em saúde da mulher e criança). Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2012.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare settings 12 steps to prevent antimicrobial resistance among long-term care residents. CDC, 2004.

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.

CHENG, H. Y.; LU, C. Y.; HUANG, L. M.; LEE, P. I.; CHEN, J. M.; CHANG, L. Y. Increased frequency of peripheral venipunctures raises the risk of central-line associated bloodstream infectionin neonates with peripherally inserted central venous cat heters. **J Microbiol Immunol Infect.**, Oxford, Jul 2014.

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.

CHIU, C. H.; MICHELOW, I. C.; CRONIN, J.; RINGER, S. A.; FERRIS, T. G.; PUOPOLI, K. M. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. **Pediatr Infect Dis J**, Baltimore, v. 30, n. 4, p. 273-278, Abr 2011.

CHOPRA, V.; RATZ, D.; KUHN, L.; LOPUS, T.; CHENOWETH, C.; KREIN, S. PICC-associated bloodstream infections: prevalence, patterns, and predictors. **Am J Med.**, New York, v. 127, n. 4, p. 319-28, Abr 2014.

CLARK, R. H.; BLOOM, B. T.; SPITZER, A. R.; GERSTMANN, D. R. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. **Pediatrics**, Springfield, v. 117, n. 1, p. 67-74, Jan 2006.

COHEN-WOLKOWIEZ, M.; MORAN, C.; BENJAMIN, D. K.; COTTON, C. M.; CLARK, R. H.; BENJAMIN, D. K. JR, SMITH, P. B. Early and late onset sepsis in late preterm infants. **Pediatr Infect Dis J**, Baltimore, v. 28, n. 12, p. 1052-6, Dez 2009.

COTTON, C. M.; McDONALD, S.; STOLL, B.; GOLDBERG, R. N.; POOLE, K.; BENJAMIN, JR D. K.; NATIONAL INSTITUTE FOR CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH NETWORK. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. **Pediatrics**, Springfield, v. 118, n. 2, p. 717-722, Ago 2006.

COUTO, R.C.; CARVALHO, E. A.; PEDROSA, T. M.; 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.

CUNHA, K. J. B.; MOURA, M. E. B. Representações sociais da prevenção da infecção neonatal no olhar dos enfermeiros. **Revista Interdisciplinar NOVAFAPI**, Teresina, v.3, n.1, p.34-39, Jan-Mar 2010.

DEPANI, S. J.; LADHANI, S.; HEATH, P. T.; LAMAGNI, T. L.; JOHNSON, A. P.; PEBODY, R. G.; RAMSAY, M. E.; SHARLAND, M. The contribution of infections to neonatal deaths in England and Wales. **Pediatr Infect Dis J**, Baltimore , v. 30, n. 4, p. 345-347, Abr 2011.

- DIAS, V. M. O. **Infecção relacionada à assistência à saúde precoce em unidade neonatal de alto risco.** 2013. 86f. Dissertação (Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, 2013.
- DONG, Y., SPEER, C. P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 100, n. 3, p. F257-63, Maio 2015.
- ERGAZ, Z.; BENENSON, S.; COHEN, M. J.; BRAUNSTEIN, R.; BAR-OZ, B. No change in antibiotic susceptibility patterns in the neonatal ICU over two decades. **Pediatr Crit Care Med.**, Baltimore, v. 14, n. 2, p. 164-70, Fev 2013.
- FERNANDO, A. M.; HEATH, P. T.; MENSON, E. N. Antimicrobial policies in the neonatal units of the United Kingdom and Republic of Ireland. **J Antimicrob Chemother.**, New York, v. 61, n. 1, p. 743-745, Mar 2008.
- FORMIGA, C. K. M. R.; LINHARES, M. B. M. R. Avaliação do desenvolvimento inicial de crianças nascidas pré-termo. **Rev Esc Enf USP**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 472-480, 2009.
- FREITAS, B. A. C.; PELOSO, M.; MANELLA, L. D.; FRANCESCHINI, S. C. C.; LONGO, G. Z.; GOMES, A. P.; SIQUEIRA-BATISTA, R. Sepse tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal: análise de três anos. **Rev Bras Ter Intensiva**, São Paulo, v. 24, n. 1, Jan-Mar 2012.
- GARDNER, S. Sepsis in the Neonate. **Crit Care Nurs Clin N Am**, Philadelphia, v. 21, n. 1, p. 121-141, Mar 2009.
- GAYNES, R. P.; EDWARDS, J. R.; JARVIS, W. R.; CULVER, D. H.; TOLSON, J. S.; MARTONE, W. J. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. **Pediatrics**, Springfield, v. 98, n. 3, p. 357-361, Set 1996.
- GEFFERS, C.; GASTMEIER, A.; SCHWAB, F.; GRONEBERG, K.; RÜDEN, H.; GASTMEIER, P. Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial blood stream infection in very-low-birth-weight infants. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, Cambridge, v. 31, n. 4, p. 395-401, Abr 2010.
- GIBSON, C.; CONNOLLY, B. L.; MOINEDDIN, R.; MAHANT, S.; FILIPESCU, D.; AMARAL, J. G. Peripherally inserted central catheters: use at a tertiary care pediatric center. **J Vasc Interv Radiol.**, Reston, v. 24, n. 9, p. 1323-31, Set 2013.
- GRAHAM, P. L.; BEGG, M. D.; LARSON, E.; DELLA-LATTA, P.; ALLEN, A.; SAIMAN, L. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. **Pediatr Infect Dis J**, Baltimore, v. 25, n. 2, p. 113-117, Fev 2006.
- GRANZOTTO, J. A.; MOTA, D. M.; REAL, R. F.; DIAS, C. M.; TEIXEIRA, R. F.; MENTA FILHO, J. C.; TIECHER, G. B.; ARNALDO PILECCO, A. J. L.; GONÇALVES, E. R. Análise do perfil epidemiológico das internações em uma unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 56, n. 4, p. 304-307, Out-Dez 2012.

GOULART, A. P.; VALLE, C. F.; DAL-PIZZOL, F.; CANCELIER, A. C. L. Fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal precoce em Hospital da Rede Pública do Brasil. **Rev Bras Terapia Int.**, v. 18, n. 2, p. 148-153, Abr-Jun 2006.

GUILLET, R.; STOLL, B. J.; COTTON, C. M.; GANTZ, M.; MCDONALD, S.; POOLE, W. K.; PHELPS, D. L.; NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH NETWORK. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. **Pediatrics**, Springfield, v. 117, n. 2, p. 137-142, Fev 2006.

HENTGES, C. R.; SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S.; CARVALHO, C. G.; FILIPOUSKI, G. R.; FUENTEFRIA, R. N.; MARQUEZOTTI, F.; TERRAZAN, A. C. Association of late onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 1, p. 50-57, Jan-Fev 2014.

HERMANN, D. M. M. L.; AMARAL, L. M. B.; ALMEIDA, S. C. Fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal tardia em uma unidade de terapia intensiva. **Rev Ped**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 228-236, 2008.

HOLZMANN-PAZGAL, G.; KHAN, A. M.; NORTHRUP, T. F.; DOMONOSKE, C.; EICHENWALD, E. C. Decreasing vancomycin utilization in a neonatal intensive care unit. **Am J Infect Control**, St. Louis, v. 43, n. 11, p. 1255-1257, Nov 2015.

HORNIK, C. P.; FORT, P.; CLARK, R. H.; WATT, K.; BENJAMIN, D. K. JR.; SMITH, P. B.; MANZONI, P.; JACQZ-AIGRAIN, E.; KAGUELIDOU, F.; COHEN-WOLKOWIEZ, M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. **Early Hum Dev**, Amsterdam, v. 88, n. 2, p. 69-74, Maio 2012.

HSU, J. F.; TSAI, M. H.; HUANG, H. R.; LIEN, R.; CHU, S. M.; HUANG, C. B. Risk factors of catheter-related bloodstream infection with percutaneously inserted central venous catheters in very low birth weight infants: a center's experience in Taiwan. **Pediatr Neonatol**, Singapore, v. 51, n. 6, p. 336-42, Dez 2010.

HUANG, F. K.; CHEN, H. L.; YANG, P. H.; LIN, H. C. Bird's Eye View of a Neonatologist: Clinical Approach to Emergency Neonatal Infection. **Pediatr Neonatol**, Singapura, v. 72, n. 15, p. 144-148, Out 2015.

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

JACQZ-AIGRAIN, E.; ZHAO, W.; SHARLAND, M.; VAN DEN ANKER, J. N. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. **Semin Fetal Neonatal Med.**, Amsterdam, v. 18, n. 1, p. 28-34, Fev 2013.

JANOTA, J.; ŠEBKOVÁ, S.; VIŠŇOVSKÁ, M.; KUDLÁČKOVÁ, J.; HAMPLOVÁ, D.; ZACH, J. Hand hygiene with alcohol hand rub and gloves reduces the incidence of late onset sepsis in preterm neonates. **Acta Paediatr**, Oslo, v. 103, n. 10, p. 1053-1056, Out 2014.

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.; BOYLE, R.; HAZEN, K. C.; PATRIE, J. T.; ROBINSON, M.; DONOWITZ, L. G.

Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. **N Engl J Med**, Boston, v. 345, n. 23, p. 1660-1666, Dez 2001.

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.

KOPELMAN, B. I.; et al. **Diagnóstico e tratamento em neonatologia**. São Paulo: Atheneu, 2004.

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.

LAWRENCE, S. L.; ROTH, V.; SLINGER, R.; TOYE, B.; GABOURY, I.; LEMYRE, B. Cloxacillin versus vancomycin for presumed late-onset sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit and the impact upon outcome of coagulase negative staphylococcal bacteremia: a retrospective cohort study. **BMC Pediatr.**, London, v. 23, n. 5, p. 49-56, Dez 2005.

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.

LINDER, N.; LUBIN, D.; HERNANDEZ, A.; AMIT, L.; ASHKENAZI, S. Duration of vancomycin treatment for coagulase-negative Staphylococcus sepsis in very low birth weight infants. **Br J Clin Pharmacol.**, London, v. 76, n. 1, p. 58-64, Jul 2013.

LUBCHENCO, L. O.; HASMAN, C.; BOYD, E. Pediatrics. American Academy of Pediatrics, 1966.

LUTSAR, I.; TRAFOJER, U. M.; HEATH, P. T.; METSVAHT, T.; STANDING, J.; ESPOSITO, S.; DE CABRE, V. M.; OESER, C.; ABOULKER, J. P.; NEOMERO CONSORTIUM.

Meropenem vs standard of care for treatment of late onset sepsis in children of less than 90 days of age: study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, London, v. 12, n. 215, Set 2011.

MANROE, B. L.; WEINBERG, A. G, ROSENFIELD, C. R.; BROWNE, R. The neonatal blood count in health and diseases. I Reference values for neutrophilic cells. **J Pediatric**, St Louis, v. 95, n. 1, p. 89-98, Jul 1979.

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 Perionatol**, New York, v. 30, n. 2, p. 81-88, Fev 2013.

MARCHANT, E. A.; et al. Neonatal sepsis due to Coagulase-negative Staphylococci. **Clin Dev Immunol**, Cairo, doi: 10.1155/2013/586076, Mar 2013.

MEHR, S. S.; SADOWSKY, J. L.; DOYLE, L. W.; CARR, J. Sepsis in neonatal intensive care in the late 1990s. **J Paediatr Child Health**, Boston, v. 38, n. 3, p. 246-251, Jun 2002.

MEIRELES, L. A.; VIEIRA, A. A.; COSTA, C. R. Avaliação do diagnóstico da sepse neonatal: uso de parâmetros laboratoriais e clínicos como fatores diagnósticos. **Rev Esc Enferm USP**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 33-39, 2011.

MOUZINHO, A.; ROSENFELD, C. R.; SÁNCHEZ, P. J.; RISSER, R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. **Pediatr**, Springfield, v. 94, n. 1, p. 76-82, Jul 1994.

MULLER-PEBODY, B.; JOHNSON, A. P.; HEATH, P. T.; GILBERT, R. E.; HENDERSON, K. L.; SHARLAND, M.; ICAP GROUP (IMPROVING ANTIBIOTIC PRESCRIBING IN PRIMARY CARE). Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, London, v. 96, n. 1, p. F4-8, Jan 2011.

NEU, J. The microbiome and its impact on disease in the preterm patient. **Curr Pediatr Rep**, Heidelberg, v. 1, n. 4, p. 215-221, Dez 2013.

NJERE, I.; ISLAM, S.; PARISH, D.; KUNA, J.; KESHTGAR, A. S. Outcome of peripherally inserted central venous catheters in surgical and medical neonates. **J Pediatr Surg**, New York, v. 46, n. 5, p. 946-50, Maio 2011.

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

PATEL, D.; NIMBALKAR, A.; SETHI, A.; KUNGWANI, A.; NIMBALKAR, S. Blood culture isolates in neonatal sepsis and their sensitivity in Anand District of India. **Indian J Pediatr.**, New Delhi, v. 81, n. 8, p. 785-90, Ago 2014.

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.

PINHEIRO, M. S. B.; NICOLETTI, C.; BOSZCZOWSK, I.; PUCCINI, D. M. T.; RAMOS, S. R. Infecção hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: há influência do local de nascimento? **Rev Paul Pediatr**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 6-14, 2009.

PITTET, D.; ALLEGRAZZI, B.; STORR, J.; BAGHERI NEJAD, 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. 285-92, 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.

RAO, S. C.; ATHALYE-JAPE, G. K.; DESHPANDE, G. C.; SIMMER, K. N.; PATOLE, S. K. Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis. **Pediatrics**, Springfield, v. 137, n. 3, p. 1-16, Mar 2016.

RESENDE, D. S.; PEPPE, A. L.; DOS REIS, H.; ABDALLAH, V. O.; RIBAS, R. M.; GONTIJO FILHO, P. P. Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. **Braz J Infect Dis.**, Salvador, v. 19, n. 1, p. 52-57, Jan-Fev 2015.

RIOS, J. F. S.; ROMANELL, R. M. C. Sepse tardia laboratorialmente confirmada em neonatos com peso de nascimento menor que 1500g. **Rev Epidemiol Cont Inf Hosp**, v. 4, n. 2, p. 127-131, Abr-Jun 2014.

RODRIGUEZ-GUERINEAU, L.; SALVIA-ROIGÉS, M. D.; LEÓN-LOZANO, M.; RODRÍGUEZ-MIGUÉLEZ, J. M.; FIGUERAS-ALOY, J. Combination of vancomycin and rifampicin for the treatment of persistent coagulase-negative staphylococcal bacteremia in preterm neonates. **Eur J Pediatr.**, New York, v. 172, n. 5, p. 693-697, Maio 2013.

RODWELL, R. L.; LESLIE, A. L.; TUDEHOPE, D. I. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. **J Pediatr**, St. Louis, v. 112, n. 5, p. 761-767, 1988.

ROMANELLI, R. M.; ANCHIETA, L. M.; BUENO SILVA, A. C.; DE JESUS, L. A.; ROSADO, V.; CLEMENTE, W. T. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative *Staphylococcus*. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 7557, n. 16, p. 376-382, Abr 2016.

RUSSELL, A. B.; SHARLAND, M.; HEATH, P. T. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 97, n. 2, p. F141-146, Mar 2012.

SANDOVAL, A.; COFRÉ, F.; DELPIANO, L.; IZQUIERDO, G.; LABRAÑA, Y.; REYES, A. Repositionando la cloxacilina como antibioticoterapia empírica inicial de la sepsis tardía neonatal. **Rev Chilena Infectol**, Santiago, v. 32, n. 2, p. 182-189, Abr 2015.

SCHAFFER, T. I. M. **Avaliação das condições da pele do recém-nascido em terapia intensiva neonatal**. 2014. 78f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2014.

SCHLAPBACH, L. J.; AEBISCHER, M.; ADAMS, M.; NATALUCCI, G.; BONHOEFFER, J.; LATZIN, P.; NELLE, M.; BUCHER, H. U.; LATAL, B.; SWISS NEONATAL NETWORK AND FOLLOW-UP GROUP. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. **Pediatrics**, Springfield, v. 122, n. 2, p. e348-e357, Ago 2011.

- SHANE, A. L.; STOLL, B. J. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. **J Infect.**, London, v. 68, n. 1, p. S24-32, Jan 2014.
- 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.
- SIVANANDAN, S.; SORAISHAM, A. S.; SWARNAM, K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. **Int J Pediatr.**, Cairo, v. 2011, 2011.
- SOUZA, A. B. G., et al. **Enfermagem Neonatal: Cuidado integral ao recém-nascido**. 1. ed., São Paulo: Martinari, 2011.
- STEVENSON, D. K.; WRIGHT, L. L.; LEMONS, J. A.; OH, W.; KORONES, S. B.; PAPILE, L. A.; BAUER, C. R.; STOLL, B. J.; TYSON, J. E.; SHANKARAN, S.; FANAROFF, A. A.; DONOVAN, E. F.; EHRENKRANZ, R. A.; VERTER, J. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. **Am J Obstet Gynecol.**, St. Louis, v. 179, n. 1, p. 1632-9, Dez 1998.
- STOLL, B. J.; GORDON, T.; KORONES, S. B.; SHANKARAN, S.; TYSON, J. E.; BAUER, C. R.; FANAROFF, A. A.; LEMONS, J. A.; DONOVAN, E. F.; OH, W.; STEVENSON, D. K.; EHRENKRANZ, R. A.; PAPILE, L. A.; VERTER, J.; WRIGHT, L. L. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. **J Pediatr**, St. Louis, v. 129, n. 1, p. 63-71, Jul 1996.
- STOLL, B. J.; HANSEN, N. I.; ADAMS-CHAPMAN, I.; FANAROFF, A. A.; HINTZ, S. R.; VOHR, B.; HIGGINS, R. D.; NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH NETWORK. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. **JAMA**, Chicago, v. 292, n. 19, p. 2357-2365, Nov 2004.
- STRUNK, T.; INDER, T.; WANG, X.; BURGNER, D.; MALLARD, C.; LEVY, O. Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants. **Lancet Infect Dis**, New York, v. 14, n. 8, p. 751-762, Ago 2014.
- 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.
- TODRES, I. D.; GUILLEMIN, J.; CATLIN, E. A.; MARLOW, A.; NORDSTROM, A. Moral and ethical dilemmas in critically ill newborns: a 20-year follow-up survey of Massachusetts pediatricians. **J Perinatol**, Philadelphia, v. 20, n. 1, p. 6-12, Jan-Fev 2000.
- TOMAZ, V. S.; CAMPOS NETO, F. H.; ALMEIDA, P. C.; MAIA, R. C. F.; MONTEIRO, W. M. S.; CHAVES, E. M. C. Medidas de prevenção e controle de infecções neonatais: opinião da equipe de enfermagem. **Rev Rene**, Fortaleza, v. 12, n. 2, p. 271-278, abr-jun 2011.
- TRAGANTE, C. R.; CECCON, M. E. J. R.; FALCÃO, M. C.; SEITI, M.; SAKITA, N.; VIEIRA, R. A. Prevalência de sepse por bactérias Gram negativas produtoras de beta-

- lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. **Rev Paul Pediatr**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 59-63, 2008.
- TRIPATHI, N.; COTTON, C. M.; SMITH, P. B. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. **Clin Perinatol.**, Philadelphia, v. 39, n. 1, p. 61-68, Mar 2012.
- 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.
- TSAI, M. H.; CHU, S. M.; LEE, C. W.; HSU, J. F.; HUANG, H. R.; CHIANG, M. C.; FU, R. H.; LIEN, R.; HUANG, Y. C. Recurrent late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit: incidence, clinical characteristics and riskfactors. **Clin Microbiol Infect**, London, v. 20, n. 11, p. O928-935, Nov 2014. A
- TSAI ,M. H.; HSU, J. F.; CHU, S. M.; LIEN, R.; HUANG, H. R.; CHIANG, M. C.; FU, R. H.; LEE, C. W.; HUANG, Y. C. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. **Pediatr Infect Dis J.**, Baltimore, v. 33, n. 1, p. e7-e13, Jan 2014. B
- TSAI, M. H.; WU, I. H.; LEE, C. W.; CHU, S. M.; LIEN, R.; HUANG, H. R.; CHIANG, M. C.; FU, R. H.; HSU, J. F.; HUANG, Y. C. Neonatal gram-negative bacillary late-onset sepsis: A case-control-control study on a prospectively collected database of 5,233 admissions. **Am J Infect Control**, St. Louis, v. 44, n. 2, p. 146-153, Fev 2016.
- TZIALLA, C.; BORGHESI, A.; SERRA, G.; STRONATI, M.; CORSELLO, G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. **Ital J Pediatr**, London, v. 41, n. 27, p. Abr 2015.
- URZEDO, J. E. **Infecções de corrente sanguínea relacionada e associada a cateteres vasculares centrais em neonatos críticos: etiologia, patogenia e fatores de risco.** 2013. 64 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG,2013.
- URZEDO, J. E.; LEVENHAGEN, M. M. M. D.; PEDROSO, R. S.; ABDALLAH, V. O. S.; SABINO, S. S.; BRITO, D. V. D. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. **Rev Soc Bras Med Trop**, Uberaba, v. 47, n. 3, p. 321-326, Maio-Jun 2014.
- VAN DEN HOOGEN, A.; GERARDS, L. J.; VERBOON-MACIOLEK, M. A.; FLEER, A.; KREDIET, T. G. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. **Neonatology.**, Basel, v. 97, n. 1,, p. 22-28, 2010.
- VERGNANO, S.; MENSON, E.; KENNEA, N.; EMBLETON, N.; RUSSELL, A. B.; WATTS, T.; ROBINSON, M. J.; COLLINSON, A.; HEATH, P. T. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, London, v. 96, n. 1, p. F9-F14, Jan 2011.
- 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.

WICKER, L.; SASLOW, J.; SHAH, S.; BHAT, V.; SANNOH, S.; BRANDON, E.; KEMBLE, N.; PYON K STAHL, G.; AGHAI, Z. H. The effect of comprehensive infection control measures on the rate of late-onset bloodstream infections in very low-birth-weight infants. **Am J Perinatol**, New York, v. 28, n. 3, p. 227-32, Mar 2011.

ZAIDI, A. K.; HUSKINS, W. C.; THAVER, D.; BHUTTA, Z. A.; ABBAS, Z.; GOLDMANN, D. A. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. **Lancet**, London, v. 365, n. 9465, p. 1175-88, Mar-Abr 2005.

ZHANG, G. Q.; HU, H. J.; LIU, C. Y.; SHAKYA, S.; LI, Z. Y. Probiotics for Preventing Late-Onset Sepsis in Preterm Neonates: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Medicine**, Baltimore, v. 95, n. 2, p. 2581-2592, Fev 2016.

APÊNDICE A – Ficha de Coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS

FORMULÁRIO Nº:

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

PRONTUÁRIO

DADOS DA INTERNAÇÃO

PROCEDÊNCIA:	<input type="checkbox"/> NASCIDO HCUFU <input type="checkbox"/> NASCIDO OUTRO SERVIÇO
DATA DE NASCIMENTO:	
DATA DE INTERNAÇÃO UTI:	
INDICAÇÃO DE UTI:	

DADOS DO RECÉM-NASCIDO

IDADE GESTACIONAL:	SEMANAS:	DIAS:	<input type="checkbox"/> RNT	<input type="checkbox"/> RNPT	
SEXO:	<input type="checkbox"/> MASCULINO	<input type="checkbox"/> FEMININO	<input type="checkbox"/> INDETERMINADO		
PESO DE NASCIMENTO (GRAMAS):					
CLASSIFICAÇÃO: <input type="checkbox"/> AIG <input type="checkbox"/> PIG <input type="checkbox"/> GIG					
PARTO:		<input type="checkbox"/> VAGINAL	<input type="checkbox"/> CESÁRIA		
BOLSA ROTA: <input type="checkbox"/> NÃO		<input type="checkbox"/> SIM		HORAS:	
APGAR:		<input type="checkbox"/>	1º MIN	<input type="checkbox"/>	5º MIN
SCORE DE GRAVIDADE:					

DADOS DE EVOLUÇÃO DO RN

SISTEMA RESPIRATÓRIO:	CPAP	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> DIAS
	IMV	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> DIAS
ABDÔMEN:	ENTEROCOLITE NECROSANTE	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
	CIRURGIA PARA ECN	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
CIRURGIAS:		<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	
QUAIS:				
ACESSO VASCULAR APÓS ADMISSÃO NA UTIN:				
EPICUTÂNEO REP	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> DIAS	<input type="checkbox"/> NÚMERO <input type="text"/>
ACESSO POR DISSECÇÃO VENOSA: REP	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> DIAS	<input type="checkbox"/> NÚMERO <input type="text"/>
CATETERISMO UMBILICAL VENOSO: REP	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> DIAS	<input type="checkbox"/> NÚMERO <input type="text"/>
INTRACATH: REP	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> DIAS	<input type="checkbox"/> NÚMERO <input type="text"/>
NUTRIÇÃO ENTERAL:	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> IGNORADO	
DATA DE INÍCIO DA VIA ENTERAL:	<input type="checkbox"/> HORAS	<input type="checkbox"/> DIAS		
TIPO DE LEITE:	<input type="checkbox"/> LHB	<input type="checkbox"/> LM	<input type="checkbox"/> FÓRMULA	<input type="checkbox"/> AMAMENTAÇÃO
NUTRIÇÃO PARENTERAL	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> IGNORADO	
DIAS DE NUTRIÇÃO PARENTERAL:				
INFECÇÃO:				
INFECÇÃO EM ALGUM MOMENTO:	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO		
SEPSE PRECOCE:	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO		
AGENTES ISOLADOS:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SITIO:	SANGUE	URINA	LCR	<input type="checkbox"/> CATETER	OUTROS
ATB UTILIZADOS:					
<input type="checkbox"/> TEMPO <input type="checkbox"/> TEMPO					
SEPSE TARDIA:					
<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> TOTAL DE EP.					
AGENTES ISOLADOS:					
SÍTIO:	<input type="checkbox"/> SANGUE	<input type="checkbox"/> URINA	<input type="checkbox"/> LCR	<input type="checkbox"/> CATETER	<input type="checkbox"/> OUTROS
AGENTES ISOLADOS:					
SÍTIO:	<input type="checkbox"/> SANGUE	<input type="checkbox"/> URINA	<input type="checkbox"/> LCR	<input type="checkbox"/> CATETER	<input type="checkbox"/> OUTROS
GERMES MULTIRRESISTENTES:					
<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO					
QUAL:					
ATB UTILIZADOS:					
<input type="checkbox"/> TEMPO <input type="checkbox"/> TEMPO <input type="checkbox"/> TEMPO <input type="checkbox"/> TEMPO <input type="checkbox"/> TEMPO					

DESFECHO

DESFECHO PRINCIPAL UTIN	TEMPO DE INTERNAÇÃO UTIN
<input type="checkbox"/> ALTA	
<input type="checkbox"/> ÓBITO	

RETORNO A UTIN	DATA DO RETORNO	MOTIVO
<input type="checkbox"/> SIM		
<input type="checkbox"/> NÃO		

ANEXO A – Classificação UTIN

CLASSIFICAÇÃO UTIN

PORTEARIA Nº 3.432/MS/GM, DE 12 DE AGOSTO DE 1998

O Ministro de Estado da Saúde, no uso de suas atribuições legais, considerando:

a importância na assistência das unidades que realizam tratamento intensivo nos hospitais do país, e

a necessidade de estabelecer critérios de classificação entre as Unidades de Tratamento Intensivo, de acordo com a incorporação de tecnologia, a especialização dos recursos humanos e a área física disponível, resolve:

Art. 1º - Estabelecer critérios de classificação entre as diferentes Unidades de Tratamento Intensivo - UTI.

Art. 2º - Para as finalidades desta Portaria, as Unidades de tratamento Intensivo serão classificadas em tipo I, II e III.

1º - As unidades atualmente cadastradas pelo SUS, a partir da vigência desta Portaria, serão classificadas como tipo I.

2º - As unidades que comprovarem o cumprimento das especificações do anexo desta Portaria, poderão ser credenciadas pelo gestor nos tipos II ou III, de acordo com a necessidade de assistência da localidade onde estão inseridas.

Art. 3º - A partir da data de publicação desta Portaria, serão cadastradas somente unidades do tipo II ou III.

Art. 4º - Fica revogada a Portaria GM/MS/Nº 2918, de 9 de junho de 1998, publicada no DOU nº 111, de 15 de junho de 1998, e as demais disposições em contrário.

Art 5º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ SERRA

ANEXO

1. Disposições Gerais:

1.1. As Unidades de Tratamento Intensivo devem atender às disposições da Portaria GM/MS nº 1884, de 11 de novembro de 1994, publicada no D.O nº 237, de 15 de dezembro de 1994.

1.2. São unidades hospitalares destinadas ao atendimento de pacientes graves ou de risco que dispõem de assistência médica e de enfermagem ininterruptas, com equipamentos específicos próprios, recursos humanos especializados e que tenham acesso a outras tecnologias destinadas a diagnósticos e terapêutica.

1.3. Estas unidades podem atender grupos etários; a saber:

Neonatal - atendem pacientes de 0 a 28 anos;

Pediátrico - atendem pacientes de 28 dias a 14 ou 18 anos de acordo com as rotinas hospitalares internas;

Adulto - atendem pacientes maiores de 14 ou 18 anos de acordo com as rotinas hospitalares internas;

Especializada - voltada para pacientes atendidos por determinada especialidade ou pertencentes a grupo específico de doenças.

1.4. Todo hospital de nível terciário, com capacidade instalada igual ou superior a 100 leitos, deve dispor de leitos de tratamento intensivo correspondente a no mínimo 6% dos leitos totais.

1.5. Todo hospital que atenda gestante de alto risco deve dispor de leitos de tratamento intensivo adulto e neonatal.

2 - Das Unidades de Tratamento Intensivo do tipo II;

2.1. Deve contar com equipe básica composta por:

- um responsável técnico com título de especialista em medicina intensiva ou com habilitação em medicina intensiva pediátrica;
- um médico diarista com título de especialista em medicina intensiva ou com habilitação em medicina intensiva pediátrica para cada dez leitos ou fração, nos turnos da manhã e da tarde;
- um médico plantonista exclusivo para até dez pacientes ou fração;
- um enfermeiro coordenador, exclusivo da unidade, responsável pela área de enfermagem;
- um enfermeiro, exclusivo da unidade, para cada dez leitos ou fração, por turno de trabalho;
- um fisioterapeuta para cada dez leitos ou fração no turno da manhã e da tarde;
- um auxiliar ou técnico de enfermagem para cada dois leitos ou fração, por turno de trabalho;
- um funcionário exclusivo responsável pelo serviço de limpeza;
- acesso a cirurgião geral(ou pediátrico), torácico, cardiovascular, neocirurgião e ortopedista.

2.2. O hospital deve contar com:

- Laboratórios de análises clínicas disponível nas 24 horas do dia;

- agência transfusional disponível nas 24 horas do dia;

- hemogasômetro;

- ultra-sonógrafo;

- eco-doppler-cardiógrafo;

- laboratório de microbiologia;

- terapia renal substitutiva;

- aparelho de raios-x móvel;

- serviço de Nutrição Parenteral e enteral;

- serviço Social;

- serviço de Psicologia;

- 2.3. O hospital deve contar com acesso a:

- estudo hemodinâmico;

- angiografia seletiva;

- endoscopia digestiva;

- fibrobroncoscopia;

- eletroencefalografia;

2.4. Materiais e Equipamentos necessários:

- cama de Fowler, com grades laterais e rodízio, uma por paciente;

- monitor de beira de leito com visoscópio, um para cada leito;

- carro ressuscitador com monitor, desfibrilador, cardioversor e material para intubação endotraqueal, dois para cada dez leitos ou fração;

- ventilador pulmonar com misturador tipo blender, um para cada dois leitos, devendo um terço dos mesmos ser do tipo microprocessado;

- oxímetro de pulso, um para cada dois leitos;

- bomba de infusão, duas por leito;

- conjunto de nebulização, em máscara, um para cada leito;

- conjunto padronizado de beira de leito, contendo: termômetro(eletrônico, portátil, no caso de UTI neonatal), esfigmomanômetro, estetoscópio, ambu com máscara(ressuscitador manual), um para cada leito;
- bandejas para procedimentos de : diálise peritoneal, drenagem torácica, toracotomia, punção pericárdica, curativos, flebotomia, acesso venoso profundo, punção lombar, sondagem vesical e traqueostomia;
- monitor de pressão invasiva;
- marcapasso cardíaco externo, eletrodos e gerador na unidade;
- eletrocardiógrafo portátil, dois de uso exclusivo da unidade;
- maca para transporte com cilindro de oxigênio, régua tripla com saída para ventilador pulmonar e ventilador pulmonar para transporte;
- máscaras com venturi que permita diferentes concentrações de gases;
- aspirador portátil;
- ne gatoscópio;
- oftalmoscópio;
- otoscópio;
- Pontos de oxigênio e ar comprimido medicinal com válvula reguladoras de pressão e pontos de vácuo para cada leito;
- cilindro de oxigênio e ar comprimido, disponíveis no hospital;
- conjunto CPAP nasal mais umidificador aquecido, um para cada quatro leitos, no caso de UTI neonatal, um para cada dois leitos;
- capacete para oxigenoterapia para UTI pediátrica e neonatal;
- fototerapia, um para cada três leitos de UTI neonatal;
- Incubadora com parede dupla, uma por paciente de UTI neonatal;
- balança eletrônica, uma para cada dez leitos na UTI neonatal;

2.5. Humanização:

- climatização;
- iluminação natural;
- divisórias entre os leitos;

- relógio visíveis para todos os leitos;
- garantia de visitas diárias dos familiares, à beira do leito;
- garantia de informações da evolução diária dos pacientes aos familiares por meio de boletins.

3. As Unidades de Tratamento Intensivo do tipo III, devem, além dos requisitos exigidos para as UTI tipo II, contar com:

3.1. Espaço mínimo individual por leito de 9m², sendo para UTI Neonatal o espaço de 6 m² por leito;

3.2. Avaliação através do APACHE II se for UTI Adulto, o PRISM II se UTI Pediátrica e o PSI modificado se UTI Neonatal.

3.3. Além da equipe básica exigida pela UTI tipo II, devem contar com:

- um médico plantonista para cada dez pacientes, sendo que pelo menos metade da equipe deve ter título de especialista em medicina intensiva reconhecido pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira(AMIB);
- enfermeiro exclusivo da unidade para cada cinco leitos por turno de trabalho;
- fisioterapeuta exclusivo da UTI;
- acesso a serviço de reabilitação;

3.4. Além dos requisitos exigidos para as UTI tipo II, o hospital deve possuir condições de realizar exames de :

- tomografia axial computadorizada;
- anatomia patológica;
- estudo hemodinâmico;
- angiografia seletiva;
- fibrobroncoscopia;
- ultra-sonografia portátil.

3.5. Além materiais e equipamentos necessários para UTI tipo II, o hospital deve contar com:

- Metade dos ventiladores do tipo microprocessado, ou um terço, no caso de UTI neonatal;
- monitor de pressão invasiva, um para cada cinco leitos;

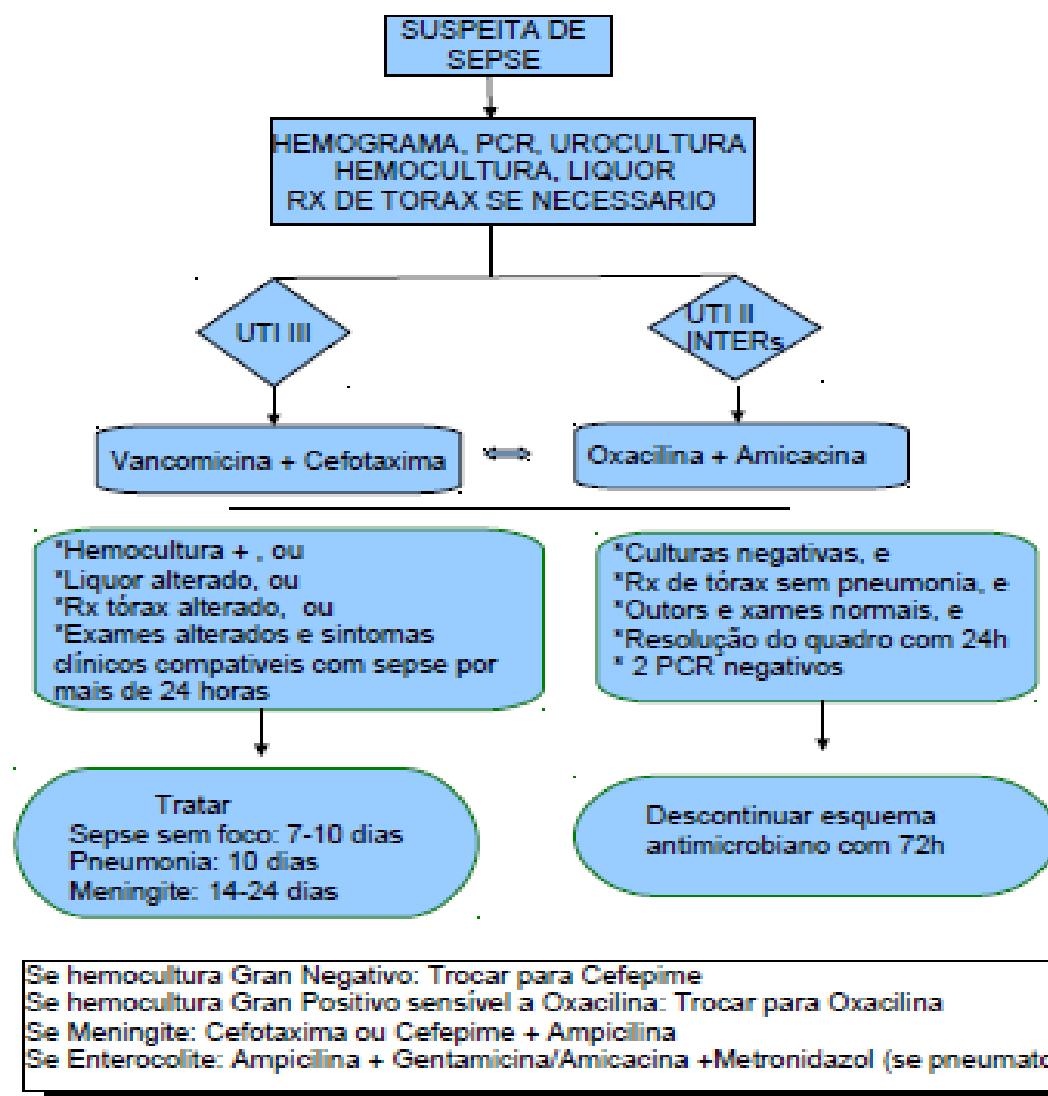
- equipamentos para ventilação pulmonar não invasiva;
- capnógrafo;
- equipamento para fototerapia para UTI Neonatal, um para cada dois leitos;
- marcapasso transcutâneo.

ANEXO B – Protocolo adotado na 2^a Fase – Primeiros 6 meses

PROTOCOLO ADOTADO NA 2^a FASE - PRIMEIROS 6 MESES

 Hospital de Clínicas de Uberlândia	PROTOCOLO CLÍNICO SERVIÇO DE NEONATOLOGIA			
TÍTULO	INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE	DATA 07/09/11	VERSÃO 01	PÁGINA 7 de 7

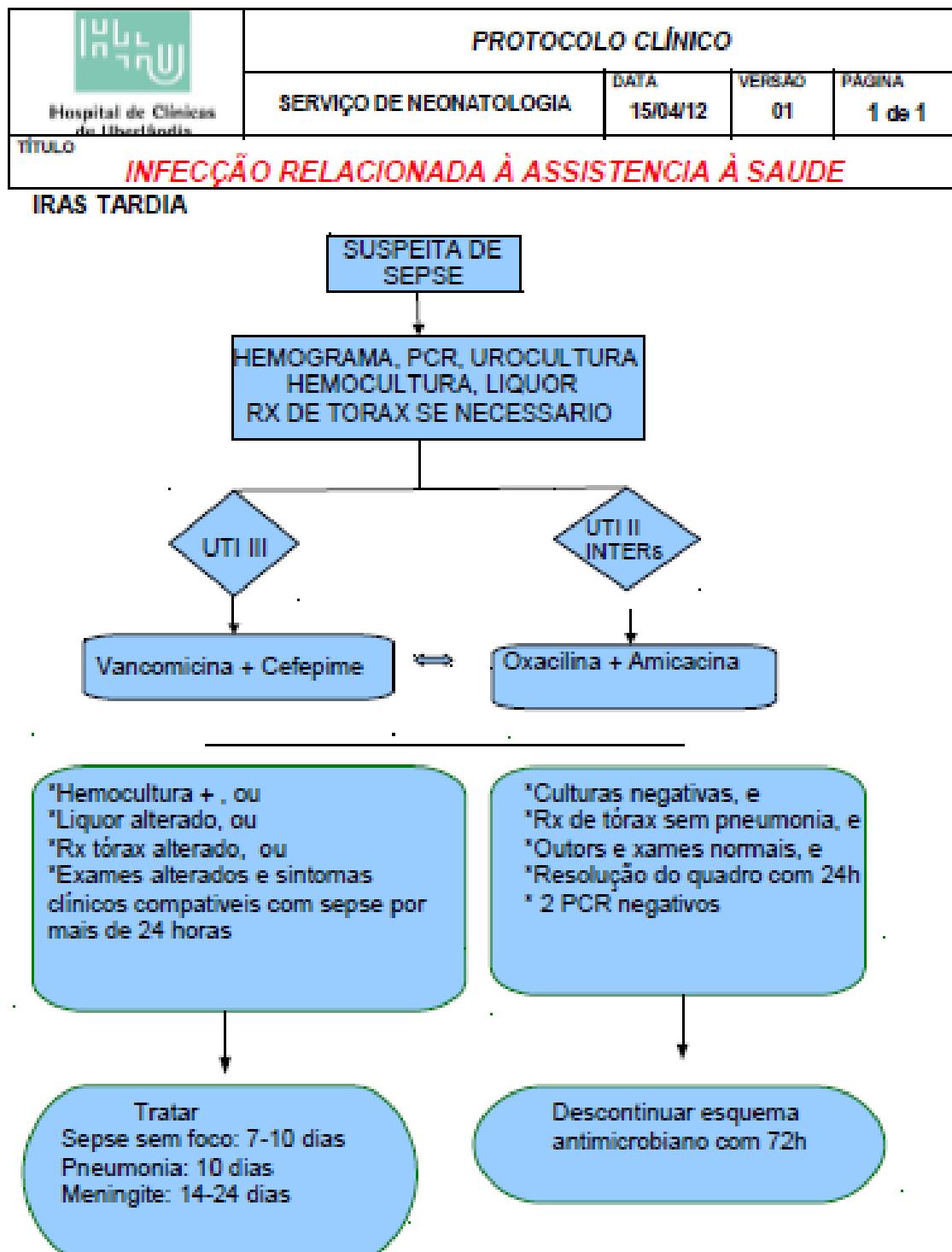
FLUXOGRAMA 3- IRAS TARDIA



Revisado Por	Aprovado Por	Revisado em
Grupo de Controle Interno da Infeção	Equipe da Neonatologia	09/2011
		Próxima Revisão 09/2012

ANEXO C – Protocolo adotado na 2^a Fase – Últimos 6 meses

PROTOCOLO ADOTADO NA 2^a FASE - ÚLTIMOS 6 MESES

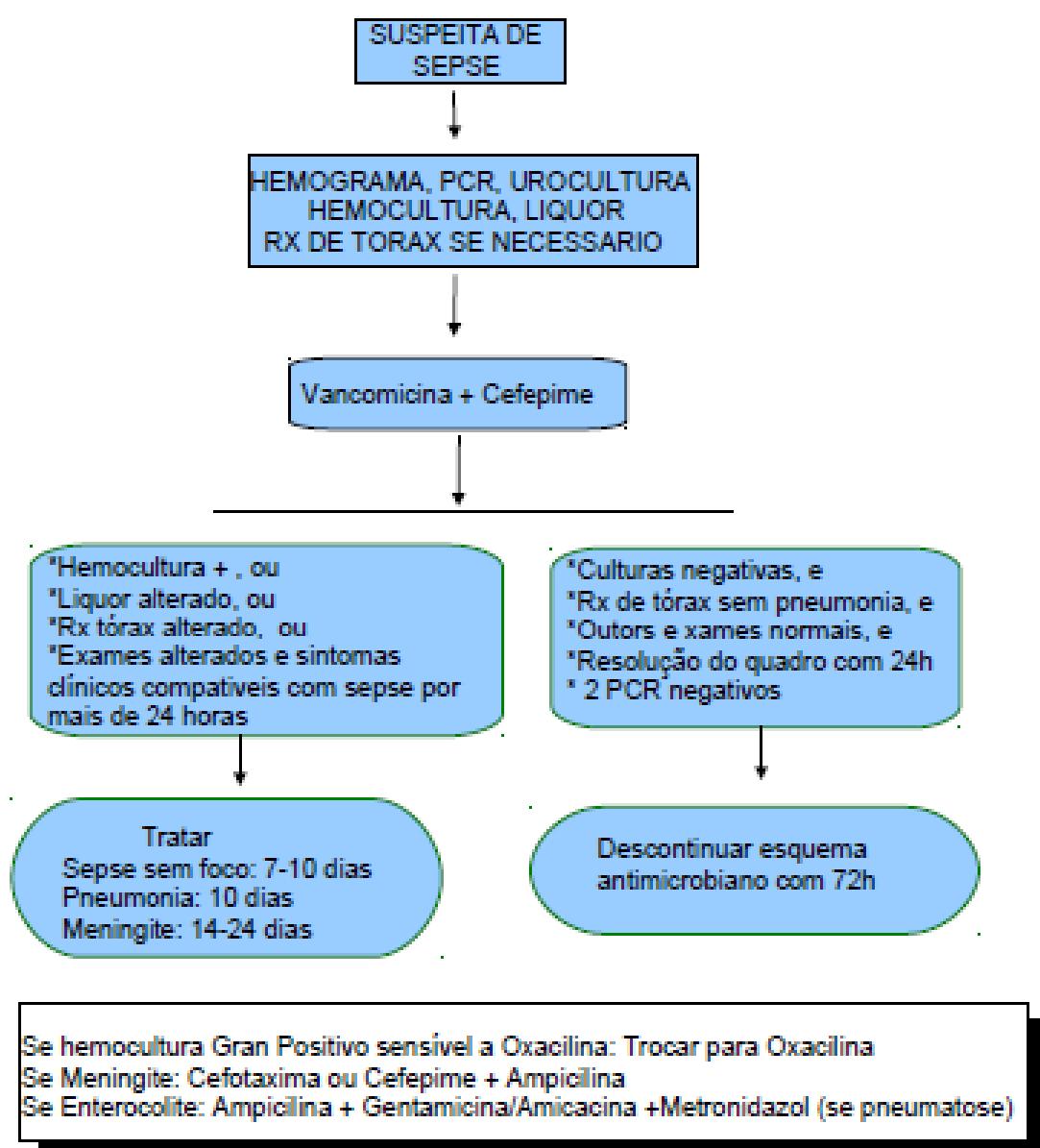


ANEXO D – Protocolo adotado na 3^a Fase

PROTOCOLO ADOTADO NA 3^a FASE

 Hospital de Clínicas de Uberlândia	PROTOCOLO CLÍNICO			
TÍTULO	SERVIÇO DE NEONATOLOGIA	DATA 04/03/13	VERSAO 02	PÁGINA 1 de 1
INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTENCIA À SAUDE				

IRAS TARDIA



ANEXO E – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFU

PARECER DO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFU



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto nas taxas de Infecção hospitalar após a mudança do protocolo de uso de antimicrobianos em uma UTI Neonatal de um serviço universitário

Pesquisador: Maria Inês Ferreira

Area Tematique

Version 02

CANF: 332417145 0000 5152

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Retrocededor Principal: Financiamiento Propio

DANOS NO PARECER

Número do Parecer: 803.818

Data da Relatoria: 05/09/2014

Apresentação do Proletor

Estudo retrospectivo tipo antes e depois que avaliara o impacto nas taxas de IRAS de UTIN apos a mudanca do protocolo do uso de ATB. A mudanca foi baseada em revisoes bibliograficas, discutidas com equipe de CCIH e repassadas a equipe medica e de enfermagem em reunões clinicas. O protocolo clinico foi disponibilizado nos computadores da unidade.O protocolo da UTIN para IRAS precoce nao foi alterado e permanece com a utilizacao dos seguintes antimicrobianos: ampicilina e gentamicina. O trabalho sera dividido em tres fases: 1o fase: serao coletados dados de Setembro de 2010 a Agosto de 2011. Neste periodo o servico utilizava o diagnostico de IRAS tardia quando a manifestacao clinica ou laboratorial ocorria apes de 72 horas de vida. O esquema de antimicrobianos utilizados era oxacilina e amikacina. Se ocorresse plora clinica ou laboratorial, o esquema de antimicrobiano era alterado para Vancomicina e Cefotaxima. Nao havia um protocolo escrito. 2o fase: serao coletados dados no periodo de Dezembro de 2011 a Novembro de 2012. Em decorrencia da maior prevalencia de *Staphylococcus coagulase negativa*, particularmente nas infecoes primarias da corrente sanguinea, associadas a cateter central, com resistencia a oxacilina. O protocolo inicial foi alterado para Vancomicina e cefotaxima na UTIN III e mantido na UTIN II e unidades intermediarias oxacilina e amikacina (protocolo em anexo). 3o fase: coletados dados do periodo de Maio de 2013 a Abril de 2014. Apes nova discussao com equipe medica.

Endereço: Av. João Nogueira da Silva, 2121 - Bloco "A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica CEP: 38.400-144

UF: MG Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34) 3239-4131 **Fax:** (34) 3239-4335 **E-mail:** esp@propp.ufc.br



Continuação do Parecer: 003.010

representam boa parcela dos gastos públicos com saúde, razão pela qual, cada vez mais, se reconhece a necessidade e a importância dos estudos que analisam a adequação destes tratamentos, em especial nos hospitais. O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) é um hospital terciário de ensino, com cerca de 520 leitos, sendo um hospital público de referência para média e alta complexidade nos municípios da região. É um hospital com serviço de neonatologia que dispõe de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal tipos II e III e atende RNPT de muito baixo peso ao nascer, com elevada incidência de IRAS responsáveis pelo aumento da morbidade e mortalidade destes RN.

Metodologia Proposta:

4.1. Aspectos éticos A pesquisa será realizada após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, MG. Como será um estudo retrospectivo através da análise de prontuário, não será solicitado o termo de consentimento livre e esclarecido. 4.2. Local da realização do estudo O presente estudo será realizado na cidade de Uberlândia, MG, na UTI neonatal, nível dois e três do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal de Uberlândia, instituição de alta complexidade, que mantém convênio de 100% de seus leitos com o Sistema Único de Saúde (SUS). Procedimento para coleta de dados Após aprovação do estudo pelo CEP, serão avaliados os prontuários correspondentes aos períodos estudados para levantamento de dados e preenchimento das fichas de anotação. 4.4. Variáveis coletadas As variáveis serão coletadas a partir de observação dos registros de prontuários médicos. - Tempo total de internação na UTIN em dias - Gênero - Idade gestacional (IG) - Avaliação da idade gestacional será realizada de acordo com a rotina do serviço de neonatologia, do HC, UFU, que utiliza os métodos de New Ballard (BALLARD, 1991) e Capurro (CAPURRO, 1978). - Peso ao nascimento - Índice de gravidez Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal Extension, version II (SNAPPE II) (Richardson, 2001) - Tipo de parto - Boletim de Apgar (Apgar 1953) - Dispositivos invasivos: dias de uso de cateter vesical (CV), cateter central de inserção periférica (PICC), cateter umbilical (CU), cateter para dissecação venosa e ventilação mecânica (VM); - Dias de uso de nutrição parenteral total (NPT); - Uso de corticóide pós-natal; - Infecção hospitalar: considerada como qualquer infecção apresentada nos RNs após o nascimento excetuando as infecções congênitas, quando acompanhada de tratamento com antimicrobianos por pelo menos sete dias. Deverão ser anotados os episódios de infecção apresentados por cada paciente, além disso, este diagnóstico deverá considerar as infecções que acometeram os pacientes com mais de 28 dias de vida, mas que ainda permanecem internados na UTIN. As respectivas infecções serão classificadas de acordo com a portaria da ANVISA (2010); - Procedimentos cirúrgicos - Dias de uso e número de esquemas de

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica	
Bairro: Santa Mônica	CEP: 38.405-144
UF: MG	Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131	Fax: (34)3239-4335
	E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 003.010

representam boa parcela dos gastos públicos com saúde, razão pela qual, cada vez mais, se reconhece a necessidade e a importância dos estudos que analisam a adequação destes tratamentos, em especial nos hospitais. O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) é um hospital terciário de ensino, com cerca de 520 leitos, sendo um hospital público de referência para média e alta complexidade nos municípios da região. É um hospital com serviço de neonatologia que dispõe de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal tipos II e III e atende RNPT de muito baixo peso ao nascer, com elevada incidência de IRAS responsáveis pelo aumento da morbidade e mortalidade destes RN.

Metodologia Proposta:

4.1. Aspectos éticos A pesquisa será realizada após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, MG. Como será um estudo retrospectivo através da análise de prontuário, não será solicitado o termo de consentimento livre e esclarecido. 4.2. Local da realização do estudo O presente estudo será realizado na cidade de Uberlândia, MG, na UTI neonatal, nível dois e três do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal de Uberlândia, instituição de alta complexidade, que mantém convênio de 100% de seus leitos com o Sistema Único de Saúde (SUS). Procedimento para coleta de dados Após aprovação do estudo pelo CEP, serão avaliados os prontuários correspondentes aos períodos estudados para levantamento de dados e preenchimento das fichas de anotação. 4.4. Variáveis coletadas As variáveis serão coletadas a partir de observação dos registros de prontuários médicos. - Tempo total de internação na UTIN em dias - Gênero - Idade gestacional (IG) - Avaliação da idade gestacional será realizada de acordo com a rotina do serviço de neonatologia, do HC, UFU, que utiliza os métodos de New Ballard (BALLARD, 1991) e Capurro (CAPURRO, 1978). - Peso ao nascimento - Índice de gravidez Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal Extension, version II (SNAPPE II) (Richardson, 2001) - Tipo de parto - Boletim de Apgar (Apgar 1953) - Dispositivos invasivos: dias de uso de cateter vesical (CV), cateter central de inserção periférica (PICC), cateter umbilical (CU), cateter para dissecação venosa e ventilação mecânica (VM); - Dias de uso de nutrição parenteral total (NPT); - Uso de corticóide pós-natal; - Infecção hospitalar: considerada como qualquer infecção apresentada nos RNs após o nascimento excetuando as infecções congênitas, quando acompanhada de tratamento com antimicrobianos por pelo menos sete dias. Deverão ser anotados os episódios de infecção apresentados por cada paciente, além disso, este diagnóstico deverá considerar as infecções que acometeram os pacientes com mais de 28 dias de vida, mas que ainda permanecem internados na UTIN. As respectivas infecções serão classificadas de acordo com a portaria da ANVISA (2010); - Procedimentos cirúrgicos - Dias de uso e número de esquemas de

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica	
Bairro: Santa Mônica	CEP: 38.405-144
UF: MG	Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131	Fax: (34)3239-4335
	E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 003.010

antimicrobianos. 3. Número de amostras e resultados de hemocultura. 4. Culturas de líquor e urina. 5. Mortalidade total. 4.6. Critérios para suspender ou encerrar a pesquisa Como se trata de um estudo retrospectivo com análise de prontuários, não existe justificativa para suspensão ou encerramento da pesquisa, a não ser em situação de calamidade. 4.7. Responsabilidade do pesquisador É de responsabilidade dos pesquisadores manterem o sigilo das informações coletadas, publicar os resultados sem acarretar constrangimento aos sujeitos participantes do estudo e contribuir para o crescimento da pesquisa científica. 4.8. Análise crítica de riscos e benefícios O único risco estimado é o de quebra de sigilo de informações, contra o qual foram tomadas todas as medidas pertinentes. 4.9. Número de sujeitos da pesquisa Baseado nos dados do setor de estatística e informações hospitalares do HC UFU, a média anual de internação na UTIN II e III é em torno de 300 neonatos. 4.10. Participação dos membros da equipe executora Participaram da elaboração do projeto de pesquisa a aluna Maria Inez Ferreira, a orientadora Profa. Dra. Denise Von Dollinger de Brito e a coorientadora Vanila Olivetti Steffen Abdallah. Os dados serão coletados pela aluna e a seguir analisados e discutidos por todos os membros da equipe executora.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos na pesquisa todos os RNs admitidos na UTIN entre Setembro de 2010 a Abril de 2014. Os dados referentes ao trabalho serão computados desde o momento da internação até 48h após alta da UTIN, com objetivo de detectar o surgimento de IRAS.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo os pacientes que tiverem tempo de internação por alta, transferência ou óbito inferior a 48 horas, tempo mínimo para apresentação clínica e diagnóstica de IRAS.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto na taxa de infecção da UTIN II e III após a mudança do protocolo de uso de antimicrobianos.

Objetivo Secundário:

I. Verificar a frequência de microorganismos resistentes a antimicrobianos e o perfil de resistência; II. Estimar a quantidade de RN que evoluíram para o óbito.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O único risco estimado é o de quebra de sigilo de informações, contra o qual foram tomadas todas as medidas pertinentes.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.405-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4335

E-mail: cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 003.010

Benefícios:

Espera-se com esse estudo obter resultados que comprovem uma redução na incidência de IRAS na UTIN e a não emergência de germes multiresistentes no setor.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O trabalho apresenta relevância científica, a dispensa do TCLE está justificada por se tratar de revisão em prontuários. Não foi apresentado um cálculo amostral todavia os pesquisadores pretendem estudar o universo de pacientes atendidos no período estudado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Protocolo OK

Ficha de rosto OK

Declaração da equipe OK

Autorização da Instituição OK

Currículo Lattes OK

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 456/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: dezembro de 2015.

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

O CEP/UFU lembra que:

Endereço:	Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 234 - Campus Sta. Mônica
Bairro:	Santa Mônica
CEP:	38.408-144
UF:	MG
Município:	UBERLÂNDIA
Telefone:	(34)3239-4131
Fax:	(34)3239-4335
E-mail:	cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 003.010

- a- segundo a Resolução 466/12, 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 CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

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 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na Integra, por ele assinado.
- 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 466/12), 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 que requeram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel do 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).

Endereço:	Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro:	Santa Mônica
UF: MG	Município: UBERLÂNDIA
Telefone:	(34)3239-4131
Fax:	(34)3239-4335
E-mail:	cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Processo: 003.810

UBERLÂNDIA, 24 de Setembro de 2014

Assinado por:
Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br