

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE BIOLOGIA  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**Infecções por amostras resistentes e suscetíveis à oxacilina de Estafilococos coagulase negativo em 83 neonatos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) no período de janeiro/2001 a março/2004.**

Daniele Frison de Moraes Rocha

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas

Uberlândia – MG  
Junho – 2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE BIOLOGIA  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**Infecções por amostras resistentes e suscetíveis à oxacilina de Estafilococos coagulase negativo em 83 neonatos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) no período de janeiro/2001 a março/2004.**

**DANIELE FRISON DE MORAES ROCHA**

**ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO P. GONTIJO FILHO**

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas

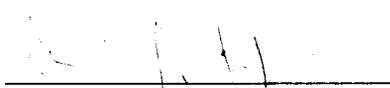
Uberlândia – MG  
Junho – 2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE BIOLOGIA  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

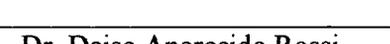
Infecções por amostras resistentes e suscetíveis à oxacilina de Estafilococos coagulase negativo em 83 neonatos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) no período de janeiro/2001 a março/2004.

DANIELE FRISON DE MORAES ROCHA

Aprovada Pela Banca Examinadora Em    /    /    - Nota   9,2  

  
Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho  
Orientador

  
Dr. Denise Von Dolinger de Brito  
Co-orientadora

  
Dr. Daise Aparecida Rossi  
Examinadora

Universidade Federal de Uberlândia  
Prof.ª Dra. Ana Rogênia Barreto Barbosa  
Coordenadora do Curso de Ciências Biológicas

Uberlândia,    de    de 2004.

## **Dedico este trabalho**

**A Deus que amparou-me em todos os momentos, me deu força, sabedoria, permitiu que convivesse com tantas pessoas maravilhosas, me deu a família dos sonhos e uma vida de amor, saúde, paz, felicidade e realizações. OBRIGADA SENHOR.**

**Aos meus amados pais Alberto e Sueli,  
Obrigada por tudo que fizeram e fazem por mim e por minha família e pelo amor incondicional que nos dedicam dia-a-dia, sem vocês eu jamais teria chegado aqui. Obrigada mãe por todos os momentos que cuidou dos meus filhos, você sabe que se não fosse assim eu não teria nem entrado na faculdade.**

**Aos meus adorados filhos, razões de minha vida, Ruan e Laura, agradeço por vocês existirem, serem tão perfeitos e por, apesar de tão pequenos, compreenderem e respeitarem os momentos de ausência, impaciência e correria. Peço desculpas pelas falhas e momentos difíceis que essa conquista ocasionou, mas que hoje é recompensada com a conclusão deste trabalho.**

**Ao homem da minha vida, meu “príncipe encantado” Marlon agradeço o apoio em todos os momentos, a paciência, a compreensão, a dedicação a nossa família e a mim e principalmente pelo amor e felicidade que nos proporciona todos os dias.**

**“Nunca se esqueçam nenhum segundo que eu tenho o amor maior do mundo, como é grande o meu amor por vocês!!”**

# AGRADECIMENTOS

☞ Ao Prof. Dr. Paulo p. Gontijo Filho por ter confiado a mim esse trabalho, por ter aceitado fazer parte deste momento tão importante na minha vida acadêmica, me orientando e me ensinado um pouquinho do que sabe. Obrigada pela ajuda, paciência, compreensão e dedicação.

☞ A Denise que mesmo estando sempre muito atarefada encontrava, quando preciso, tempo para me ajudar. Obrigada pelas fichas dos neonatos, pela amizade, compreensão, dedicação, companheirismo, força e conversas descontraídas. A sua co-orientação foi imprescindível para que este trabalho fosse realizado e concluído.

☞ A Deise por ter aceitado participar da banca examinadora.

☞ A Elias e Helisângela pelas fichas de 2003 e 2004.

☞ A equipe do laboratório, Renata, Rose, Ricardo, Claudete, Karine, enfim todos os que sempre foram muito simpáticos comigo.

☞ Aos neonatos incluídos em meu estudo, extensivo a seus familiares, sem os quais este trabalho não teria sido efetivado. Que Deus ilumine seus passos, protegendo-os sempre.

☞ As babás de coração, Geisa e família, Daniela e família, Albene e Jussara pelo amor e amizade. Amor pela minha filhinha, não tenho palavras para agradecer, e amizade por estarem sempre dispostas a ajudar.

☞ Aos meus queridos avós, Varner e Maria Amélia pelo amor, paciência, ajuda e apoio sempre, Amo vocês!

☞ Aos meus irmãos que tantas vezes se dispuseram a me levar e buscar na faculdade, obrigada por existirem, amo vocês!

☞ A Heliana pela ajuda, amizade maravilhosa durante todos esses anos, carinho, ombro amigo, enfim, obrigada por fazer parte da minha vida.

☞ **Ao Osmar que me ajudou muito esse semestre.**

☞ **A minha sogra pela ajuda.**

☞ **A todos os demais que por ventura não foram listados, mas que fizeram e fazem parte da minha vida, ajudando de alguma forma na construção da mesma, obrigada!**

☞ **“Às vezes não entendemos porque algumas coisas, alguns fatos, são colocados em nosso caminho, e geralmente esses fatos vêm acompanhados de sacrifícios, renúncias, medos, incertezas, aí temos 2 alternativas, aceitar os desafios e tentar vencer a batalha ou ficar parado esperando que outra oportunidade apareça e, muitas vezes, levam-se anos para que isso aconteça, e nesses anos podemos perder a oportunidade única de melhorar nosso destino. Assim aconteceu comigo, posso dizer que estou entre aquelas que não teve medo de lutar, e hoje, para mim a conclusão desse trabalho foi uma vitória, minha, pois não desisti apesar de todas as dificuldades que enfrentei. E continuarei procurando vitórias que tragam tanta satisfação e prazer como essa. Obrigada Jesus.**

**“Não podemos falar tudo o que estamos pensando nem podemos criar no outro uma imagem mentirosa de nós mesmos. Cada um de nós tem um mundo interior onde os acontecimentos adquirem um valor específico para nós. Não é a expressão da “verdade eterna” é a “nossa verdade”.**

**Paulo Lemos**

**“Sonhar  
Mais um sonho impossível  
Lutar  
Quando é fácil ceder  
Vencer o inimigo invencível  
Negar quando a regra é vender  
Sofrer a tortura implacável  
Romper a incabível prisão  
Voar num limite improvável  
Tocar o inacessível chão  
É minha lei, é minha Questão  
Virar esse mundo  
Cravar esse chão  
Não me importa saber  
Se é terrível demais  
Quantas guerras terei que vencer  
Por um pouco de paz  
E amanhã, se esse chão que eu beijei  
For meu leito e perdão  
Vou saber que valeu delirar  
E morrer de paixão  
E assim, seja lá como for  
Vai ter fim a infinita aflição  
E o mundo vai ver uma flor  
Brotar do impossível chão.”**

**Maria Betânia**

**“Não me entrego sem lutar  
Tenho ainda coração  
Sei o que devo defender  
Que caia o inimigo então.”**

**Legião Urbana**

**“Vivo feliz, tenho amor  
Eu tenho um desejo e um coração  
Tenho coragem e sei quem eu sou  
Eu tenho um segredo e uma oração.”**

**Legião Urbana**

## RESUMO

Esta pesquisa teve como objetivo o estudo de infecções hospitalares por *Estafilococos coagulase negativo* (ECN) em neonatos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), considerados em dois subgrupos (infecções por amostras susceptíveis ou resistentes à oxacilina), quanto a frequência, síndromes infecciosas e relação com fatores predisponentes intrínsecos e extrínsecos, no período de janeiro / 2001 a março / 2004. A vigilância de infecções hospitalares foi realizada pelo sistema NNIS (“National Nosocomial Infections Surveillance”). As crianças com infecção por ECN foram incluídas no estudo totalizando 83 neonatos, correspondendo a 34,6% do total daqueles com infecções definidas por critérios microbiológicos. Foram consideradas as características demográficas, clínicas e epidemiológicas como idade gestacional (IG), peso ao nascimento ( $\leq 1500\text{g}$ ), uso de oxacilina e vancomicina, sexo, duração da hospitalização ( $\geq 7$  dias) e cateterização venosa central e periférica de todos os recém-nascidos. Adicionalmente, foi observada a resistência à oxacilina, através do resultado do antibiograma disponível no prontuário do paciente. No total verificou-se um predomínio de infecções por ORECN 63,8% comparado a 36,1% de infecções por OSECN e as síndromes infecciosas mais frequentes foram a sepse e a conjuntivite. Os fatores de risco mais associados com infecções pelo fenótipo resistente foram: o peso ao nascimento ( $p < 0,05$ ) e o uso de cateter vascular central, 71,7% por *Estafilococos Coagulase Negativo Resistente à Oxacilina* (ORECN) x 56,7% por *Estafilococos Coagulase Negativo Sensível à Oxacilina* (OSECN). Esses microrganismos possuem uma baixa virulência, porém devido à alta suscetibilidade dos recém-nascidos prematuros e ao uso de antibióticos tóxicos nos mesmos, faz-se necessária uma maior atenção a esses casos.

## SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO .....	01
2 – MATERIAIS E MÉTODOS .....	05
2.1. Hospital .....	05
2.2. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) .....	05
2.3. Desenho do estudo .....	05
a) Características demográficas, clínicas e epidemiológicas .....	05
b) Resistência à oxacilina .....	05
3 – RESULTADOS .....	06
4 – DISCUSSÃO .....	10
5 – CONCLUSÕES .....	14
6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	15
7 – ANEXO I .....	23

## 1 – INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares (IH) estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade nos hospitais aumentando consideravelmente os custos da hospitalização (SINGH-NAZ, 1996). As IH constituem um sério problema de saúde pública, principalmente em países do terceiro mundo, como o Brasil onde uma minoria dos hospitais possui comissões ativas de controle de infecção (PONCE DE LEON, 1991). A vigilância de IH, normalmente requer profissional treinado e uma sistemática de trabalho que demanda recursos financeiros freqüentemente insuficientes nestes países (PONCE DE LEON, 1984; RABELO, 1995).

Os pacientes neonatos, particularmente os prematuros, são muito suscetíveis às IH em decorrência da imaturidade do sistema imune, anomalias congênitas, hospitalização prolongada e utilização de dispositivos invasivos (ZAIDI *et al.*, 1989). GOLDMANN (1981) relatou que, o risco de infecção está associado com o baixo peso ao nascer, cirurgia e procedimentos invasivos.

No geral as infecções em neonatos são classificadas em: fetais, perinatais e pós-parto, sendo que as IH estão incluídas nas duas últimas. As infecções perinatais ocorrem durante o trabalho de parto e são de aquisição vertical podendo resultar em infecção persistente, seqüela crônica ou doença sistêmica seguida de morte. As IH estão incluídas entre os pós-parto excetuando-se aquelas associadas a bolsa rota superior a 24 horas (BRASIL, 1998).

As taxas de IH em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTINs) são elevadas variando de 7% a 25% (KHAN *et al.*, 1997; HARRIS, 1997). O “National Nosocomial Infections Surveillance System” (NNISS) do “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) registra uma alta taxa de bacteremias hospitalares em Berçários de Alto Risco (BARs) especialmente em neonatos de baixo peso, comparado com outras Unidades de Terapia Intensiva, com exceção de unidade de queimados (SIEGEL, 1998). O BAR é uma das prioridades para vigilância e prevenção de IH pelos Serviços de Controle de Infecção Hospitalar (SCIHs) devido as altas taxas de morbidade e mortalidade (CAVALCANTE *et al.*, 1991).

SIEGEL (1998) em um estudo envolvendo 904 neonatos verificou uma taxa de IH global de 15,3%; com predominância de bacteremias, 29,3% de pneumonias, 8,1% de infecções de sítio cirúrgico, 4,5% de infecções de trato urinário e 4,0% de meningites.

A vigilância ativa é um componente essencial no programa de prevenção das IH (EMORY, GAYNES, 1993; GAYNES, 1998). O resultado de culturas no laboratório de microbiologia também é usado na vigilância de IH pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH). Quando há surtos, o laboratório de microbiologia deve preservar as amostras para análise epidemiológica posterior (JARVIS, 1998; SIEGEL, 1998).

As culturas de rotina realizadas a partir da pele, umbigo, mucosas, secreção traqueal e fezes dos recém-nascidos são valorizadas durante surtos para identificar neonatos colonizados, sobretudo de patógenos como: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) e bacilos Gram negativos multirresistentes (SIEGEL, 1998). Esta colonização é um fator de risco em neonatos críticos, podendo resultar em infecção (PLOTKIN, STARR, 1981; ALFORD, PASS, 1981). Os neonatos são propensos à colonização intestinal por esses germes devido a ausência de uma microbiota normal protetora na mucosa (WAGGONER-FONTAIN, DONOWITZ, 1997).

Os fatores de risco que predispõem a IH em BAR/ UTIN são divididos em: intrínsecos, ou seja, inerentes ao próprio paciente, como idade, sistema imune imaturo, proteção diminuída no que se refere a barreiras naturais como a pele, ausência de microbiota endógena, prematuridade; e, extrínsecos, que incluem intervenções cirúrgicas, presença de dispositivos invasivos representados, sobretudo por cateteres intravasculares periféricos e centrais, respiradores, sondas nasogástricas e vesicais, drenos (SIEGEL, 1998; SINGH-NAZ, 1996).

O uso de antimicrobianos de forma excessiva e indiscriminada, particularmente em países do terceiro mundo, favorece a emergência de microrganismos multirresistentes. As infecções por estes microrganismos aumentam os custos relativos ao tratamento que são, pelo menos, duplicados se comparados com os de tratamento daquelas provocadas por bactérias suscetíveis (DEGENER *et al.*, 1985; CAVALCANTE *et al.*, 1991; AMYES, GEMMEL, 1997; LOPES, AYUB, 1999).

As IH são também classificadas em endêmicas e epidêmicas. Os surtos embora respondam por uma pequena proporção (5,0% a 10,0%) do total de IH, são de grande interesse não apenas pela sua repercussão, mas também por englobar infecções passíveis de serem prevenidas (McGOWAN, METCHOCK, 1995).

A espécie *Staphylococcus aureus* caracterizada por ser coagulase-positiva é a mais expressiva do gênero, representando um dos mais importantes patógenos hospitalares (ANDERSEN *et al.*, 2002). No entanto, em IH em neonatos o principal agente é o grupo de estafilococos coagulase negativo (ECN), onde se destaca o *Staphylococcus epidermidis* (NEAL *et al.*, 1995).

Estes microrganismos são membros da microbiota residente da pele e são de baixa virulência, mas em função da fragilidade da pele e do uso freqüente dos dispositivos invasivos, com destaque para os cateteres vasculares centrais/periféricos estão associados freqüentemente à episódios de bacteremia/sepsé (ISAACS, 2003). Estas IH ocorrem usualmente em recém-nascidos de baixo peso imunologicamente imaturos, e que freqüentemente requerem procedimentos invasivos para administração de substâncias nutritivas e medicamentosas (FREEMAN *et al.*, 1990, HUMODE, FISHER, 2001). O aumento na incidência de bacteremia hospitalar por ECN em neonatos nos últimos 20 anos foi associado a crianças com peso menor que 1500g ao nascimento e à sua longa hospitalização (KACICA *et al.*, 1994, HO, 2001). Eles são responsáveis por cerca de 10% a 27 % de todos os casos de sepsé nas UTINs nos EUA, com taxas de até 55 % em recém-nascidos de baixo peso ( $\leq 1500g$ ) com uma mortalidade usualmente baixa (<15%) (CUNHA *et al.*, 2002). Por outro lado a contaminação do sangue por ECN no momento da coleta não é incomum exigindo na definição de IH por este patógeno o seu isolamento repetido (RAIMUNDO *et al.*, 2002). A cultura que cresce após 48 horas de incubação é considerada como contaminante (KLOOS *et al.*, 1999).

#### Objetivo:

Esta pesquisa visa o estudo de infecções por ECN em neonatos internados na UTIN do HC-UFU, considerados em dois subgrupos (infecções por amostras suscetíveis ou resistentes à oxacilina) quanto a freqüência, principais síndromes infecciosas e

relação com fatores predisponentes intrínsecos e extrínsecos, no período de janeiro/ 2001 a março/ 2004.

## 2- MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 Hospital:

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) oferece assistência a nível terciário e possui 450 leitos.

### 2.2 Unidade de Terapia Intensiva (UTIN):

O estudo foi realizado na UTI neonatal, com 10 leitos que faz parte do Berçário de Alto Risco (BAR) do HC-UFU.

### 2.3. Desenho do estudo:

Foi realizada a vigilância de IH pelo sistema NNISS (“National Nosocomial Infections Surveillance System”) (RICHARD *et al.* 2001) no período de janeiro/ 2001 a março/ 2004 na unidade como parte do projeto de tese de doutorado de Denise Von Dolinger de Brito. As crianças com infecção por ECN foram selecionadas e incluídas no estudo. Além da incidência dessas infecções no período foram considerados:

Características demográficas, clínicas e epidemiológicas\* -

Idade gestacional (IG), peso ao nascimento ( $\leq 1500\text{g}$ ), uso de oxacilina e vancomicina, sexo, duração da hospitalização ( $\geq 7$  dias) e cateterização venosa central e periférica.

Resistência à oxacilina\* -

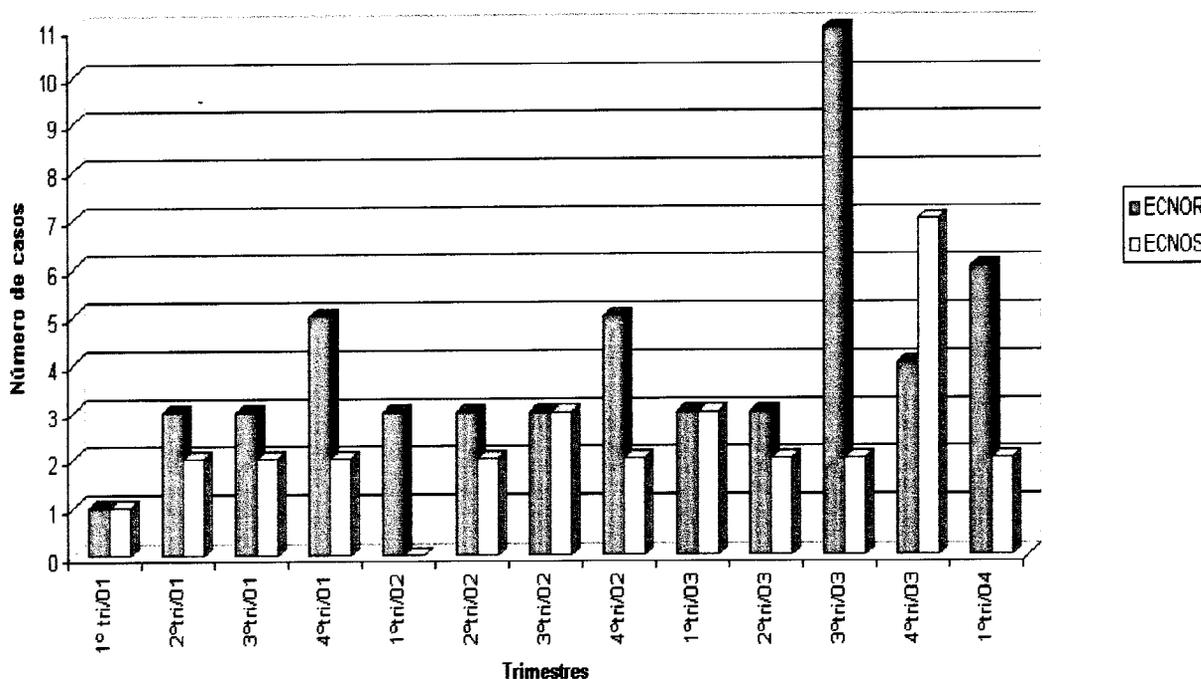
A avaliação de amostras como suscetível/ resistente à oxacilina foi feita pelo resultado do antibiograma disponível no prontuário do paciente.

\*Dados esses registrados na ficha do paciente (Anexo I)

## 3 – RESULTADOS

A busca de casos de infecção hospitalar ECN em neonatos no período de janeiro/ 2001 a março/ 2004 detectou 83 crianças na UTIN. As taxas de incidência trimestral de neonatos infectados por ECN foram consideradas, segundo a etiologia, por Estafilococos Coagulase Negativo Resistente à Oxacilina (ORECN) e Suscetível à Oxacilina (OSECN) (Figura 1). Os dados evidenciam um aumento nos casos, particularmente pelo fenótipo resistente, no período de julho/ 2003 a março/ 2004, quando da transferência para uma área física improvisada, em consequência de obra na unidade.

Figura 1. Distribuição dos casos de IH por ECN resistentes e suscetíveis à oxacilina na UTIN do BAR do HC - UFU, no período de janeiro/ 2001 a março/ 2004



As frequências de IH em neonatos no período investigado é mostrada na Tabela 1, onde pode-se observar um predomínio de infecções por OREC� (63,9 %). As síndromes infecciosas associadas aos agentes (ORECN e OSECN) estão na tabela seguinte (Tabela 2), sendo sepse / 67,8 % por OREC� e 32,2 % por OSECN e conjuntivite / 46,2 % por OREC� e 53,8 % por OSECN os mais frequentes.

Tabela 1. Frequências de infecções hospitalares em neonatos críticos por estafilococos coagulase negativo suscetível ou resistente à oxacilina, no período de janeiro/ 01 a março/ 04

Fenótipo \ ECN	2001		2002		2003		2004		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Resistente	12	22,6	14	26,4	21	39,6	6	11,3	53	63,9
Suscetível	7	23,3	7	23,3	14	46,7	2	6,7	30	36,1
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>22,9</b>	<b>21</b>	<b>25,3</b>	<b>35</b>	<b>42,2</b>	<b>8</b>	<b>9,6</b>	<b>83</b>	<b>100,0</b>

Tabela 2. Síndromes infecciosas associadas à estafilococos coagulase negativo resistentes ou suscetíveis à oxacilina isolados de 83 neonatos prematuros internados na UTIN do HC - UFU no período de janeiro/ 01 a março/ 04

SÍNDROME INFECCIOSA	Resistência		Oxacilina Sensibilidade		Total	
	N	%	N	%	N	%
Sepse	40	67,8	19	32,2	59	71,1
Conjuntivite	6	46,2	7	53,8	13	15,7
Secreção Cutânea	4	66,7	2	33,3	6	7,2
IVAS*	2	66,7	1	33,3	3	3,6
Outras	1	50,0	1	50,0	2	2,4
<b>TOTAL</b>	<b>53</b>	<b>63,9</b>	<b>30</b>	<b>36,1</b>	<b>83</b>	<b>100,0</b>

\* Infecção de Vias Aereas Inferiores ( Otite e Rinite)

As avaliações dos fatores de risco para aquisição de infecção por ECN resistente ou suscetível à oxacilina estão na Tabela 3 onde observa-se que 24 (45,3 %) dos recém-nascidos com infecção por OREC� apresentaram peso ao nascimento  $\leq 1500\text{g}$  diferindo significativamente ( $p < 0,05$ ) nesta variável do grupo dos recém-nascidos com infecção por OSEC� (21 neonatos - 70 %). A frequência de uso de cateter vascular central nas crianças infectadas por ECN foi alta (66,3 %), correspondendo a 71,7 % por OREC� e 56,7 % naqueles por OSEC�.

Tabela 3. Fatores de risco para aquisição de infecção associados à estafilococos coagulase negativo suscetível ou resistente à oxacilina internados na UTIN do HC - UFU, no período de janeiro/ 01 a março/ 04.

Fator de Risco	Infecção por				Total N= 83	p*	OR IC 95	
	Resistente N= 53		Sensível N= 30					
<b>Peso</b>								
>1500g	29	54,7	9	30,0	38	45,8	0,05*	2,82 (0,99-8,17)
$\leq 1500\text{g}$	24	45,3	21	70,0	45	54,2		
<b>Sexo</b>								
Feminino	22	41,5	16	53,3	38	45,8	0,41	0,62 (0,23-1,68)
Masculino	31	58,5	14	46,7	45	54,2		
<b>Gestação</b>								
26 - 29	13	24,5	10	33,3	23	27,7	0,54	0,65 (0,22-1,94)
30 - 33	19	35,8	11	36,7	30	36,1	0,87	0,97 (0,34-2,72)
34 - 36	21	39,6	9	30,0	30	36,1	0,52	1,53 (0,53-4,45)
<b>Duração da Hospitalização</b>								
$\geq 7$ dias	37	69,8	25	83,3	62	74,7	0,27	0,46 (0,13-1,59)
<b>Procedimentos Invasivos</b>								
CVC	38	71,7	17	56,7	55	66,3	0,25	1,94 (0,69-5,50)
CVP	49	92,5	27	90,0	76	91,6	0,69	1,36 (0,22-7,98)

\* $p \leq 0,05$  (Significante)

O uso de oxacilina e vancomicina no tratamento de estafilococos em 60 neonatos é mostrado na Tabela 4 destacando-se uma frequência expressiva (60 %) de prescrição de oxacilina em infecções por OREC�. Adicionalmente a utilização de vancomicina em neonatos infectados por OSEC� foi de 25 %.

Tabela 4. Prescrição de oxacilina e vancomicina em 60 neonatos infectados por OREC� e OSEC�, no período de janeiro/ 2001 a março/ 2004.

ANTIBIÓTICO	INFECÇÃO				TOTAL	
	OREC� N=40	%	OSEC� N=20	%	N=60	%
OXACILINA	24	60,0	15	75	39	65
VANCOMICINA	16	40,0	5	25	21	35

#### 4 – DISCUSSÃO

A definição de infecção hospitalar em neonatologia não é tarefa fácil para os profissionais da área. Os critérios epidemiológicos muitas vezes diferem dos critérios clínicos, causando discordância entre os mesmos. Segundo a portaria de nº 2616, do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998), infecção hospitalar é aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifeste durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares. Quando não há evidência clínica e/ou laboratorial de infecção no momento da internação, convencionou-se como hospitalar toda infecção que se apresenta a partir de 72 horas após a admissão (EMORY *et al.*, 1998). São também convencionadas como IHS aquelas manifestadas antes de 48 horas da internação, desde que associadas a procedimentos invasivos realizados durante este período. Os pacientes provenientes de outro hospital que internam com infecção são considerados portadores de infecção hospitalar do hospital de origem (AURITI *et al.*, 2003).

Entre os agentes de IHS em neonatos destacam-se os Estafilococos coagulase negativo (ECN), com predominância de *Staphylococcus epidermidis* (VERMONT *et al.*, 1998; KLOOS, BANNERMAN, 1994), seguindo-se *Staphylococcus aureus* e bacilos gran negativos (WAGGONER- FONTAIN, DONOWITZ, 1997).

A presença de microrganismos resistentes nestas unidades é preocupante devido à sua disseminação e as infecções resultantes sendo de tratamento mais difícil (BURWEN, BANERJEE, GAYNES, 1994; KAWAGOE *et al.*, 2001). Na nossa investigação a taxa de infecção hospitalar em 1296 neonatos, utilizando critérios microbiológicos foi de 18,5 %, sendo na sua maioria ( 34,6 % ) causadas por ECN correspondendo a 83 episódios

O interesse na suscetibilidade das amostras de ECN aos vários antimicrobianos particularmente a oxacilina é de grande importância quando da adoção de conduta terapêutica (KLOOS, BANNERMAN, 1994). Segundo Archer & Climo (1994) e Jones (1996), há uma associação entre o aumento da frequência de ECN na etiologia de bacteremia hospitalar e sua resistência aos agentes antimicrobianos. No Brasil, CUNHA & LOPES (2002) verificaram que praticamente todos os isolados de ECN (94,5%) foram resistentes à oxacilina em uma UTIN do Hospital de Clínicas de Botucatu.

Krediet e colaboradores (2001) da University Medical Center Utrecht, na Holanda relataram que entre 539 amostras de ECN analisadas 282 (52,32%) foram resistentes à esta penicilina assim como 39% daqueles provenientes de profissionais de saúde, 76% entre os neonatos colonizados e 78% daqueles de casos de sepse.

A síndrome mais freqüente em neonatos internados em UTINs, é a sepse, difícil de ser diagnosticada (KONKEWICZ, 2002). Sua definição deve obedecer aos seguintes critérios:  $\leq 1$  ano de idade e ter pelo menos, um dos seguintes sintomas ou sinais clínicos, sem outra causa conhecida – febre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), hipotermia ( $<37^{\circ}\text{C}$ ), apnéia ou braquicardia (BRASIL, 1994). O sistema NNIS inclui como infecção da corrente sanguínea tanto a sepse clínica como aquela confirmada através de hemocultura (RICHARDS *et al.*, 2001). Atualmente, como referido anteriormente os ECN são considerados como a principal causa de sepse tardia em UTINs (SIDEBOTTOM *et al.*, 1988, PATRICK *et al.*, 1989) estando relacionados sobretudo com neonatos de baixo peso (BECK-SAGUE *et al.*, 1994).

Além da sepse outras infecções freqüentemente associadas ao ECN incluem conjuntivite e infecções de sítio cirúrgico (CUNHA *et al.*, 2002). Entre os 83 episódios de infecção detectados no período do nosso estudo predominaram os casos de sepse (71,1%) e conjuntivite (15,7%).

As infecções em UTINs são mais freqüentes e graves do que em qualquer outra unidade, sendo associadas com elevada mortalidade. O período de internação mais prolongado dos recém-nascidos de baixo peso ( $p < 1000\text{g}$ ), somado ao imunocomprometimento, exigência de ventilação mecânica e cateter intravascular, justificam a maior suscetibilidade aos microrganismos e ocorrência de surtos nestas unidades (MOORE, 1996; PAWA *et al.*, 1997).

Adicionalmente, entre os fatores predisponentes de infecção e surtos em neonatos prematuros estão incluídos o uso de cateter vascular central (CVC) inserido pela técnica de flebotomia e de antibiótico (RAIMUNDO *et al.*, 2002). Conforme documentado por BRITO (2004) na UTIN do HC - UFU e observado na Figura 1 e Tabela 1 a realização simultânea no período de janeiro/ 2003 a outubro/ 2003 de uma reforma na unidade, provavelmente resultou numa maior dificuldade nas práticas de controle de infecção tais como isolamento, lavagem de mãos e outras.

Em nosso estudo os fatores de risco relacionados aos casos de infecção foram: peso  $\leq 1500$ g, hospitalização  $\geq 7$  dias, utilização de cateteres intravasculares. Dos 83 recém-nascidos com infecção por ECN, a maioria (54,2%) possuía peso  $\leq 1500$ g, fator esse que se apresentou como extremamente significativo ( $p = 0,05$ ) no grupo de neonatos que adquiriram IHS.

Dentre os fatores de risco, o uso de cateter foi significativamente mais frequente nos casos de infecção por ORECEN (71,7%). Os cateteres vasculares são fonte de infecção, por serem facilmente colonizados por microrganismos da pele presentes ao longo do local de inserção, especialmente pelos ECN, que são os microrganismos prevalentes como flora normal da pele e mucosas (CUNHA *et al.*, 2002).

Vários são os fatores que contribuem para que o prematuro, especialmente o de muito baixo peso, seja mais suscetível à infecção. A imaturidade do sistema imunológico colabora para a maior gravidade dos quadros infecciosos que se traduz na deficiência da fagocitose, opsonização por anticorpos e funções do complemento (ESHALI *et al.*, 1989).

O uso de antibioticoterapia prévia nos recém nascidos com infecção por ECN pode suprimir a flora normal e selecionar microrganismos resistentes, aumentando não apenas o risco de infecção, mas também sua gravidade e a dificuldade de seu tratamento (NICHOLS *et al.*, 1999).

Apesar da epidemiologia da resistência aos antimicrobianos dentro dos hospitais ser um problema complexo, multifatorial, influenciado por fatores tais como a transmissão de amostras multirresistentes ou de plasmídios e pelas características intrínsecas dos pacientes hospitalizados, o uso de antimicrobianos é considerado o fator mais significativo no desenvolvimento de resistência bacteriana nos hospitais (VATOPOULOS, KALAPOTHAKI, LEGAKIS, 1996; HSUEH *et al.*, 2001; HSUEH *et al.*, 2002).

Embora haja na unidade uma racionalidade na utilização de antibióticos para o tratamento de infecções, iniciado-se com terapêutica empírica seguida de alterações quando do conhecimento do resultado de laboratório verificou-se que 1/4 de infecções por OSECEN foram utilizadas vancomicina bem como cerca de 2/3 (60%) com infecção por ORECEN foram tratadas com oxacilina.

Ao contrário do observado nos países do hemisfério Norte, a assistência materno infantil no Brasil é precária e os berçários de alto risco estão sempre superlotados em função de uma demanda expressiva. Aos procedimentos invasivos e suscetibilidade intrínseca dos neonatos às infecções somam-se o fato de que os profissionais de saúde trabalham em condições muitas vezes inadequadas, contribuindo para que os riscos de infecção e surtos com taxas significativas de morbidade e mortalidade nestas unidades sejam as mais elevadas no ambiente hospitalar (MARIA, 1998).

## 5 – CONCLUSÕES

A vigilância de infecções por ECN em neonatos no período de 27 meses evidenciou a tendência atual nesse grupo de pacientes de serem os principais patógenos nosocomiais, associados particularmente a episódios de sepse em recém-nascidos prematuros.

A frequência de neonatos infectados pelo fenótipo resistente à oxacilina foi mais alto, apresentando como fatores predisponentes mais expressivos o baixo peso ( $p < 0,05$ ) e uso de cateter vascular central, 71,7% infectados por ORECN x 56,7% nos neonatos infectados por OSECN.

Os neonatos prematuros demandam maior atenção por possuírem alta suscetibilidade às infecções por ECN associado à necessidade de antibióticos mais potentes e tóxicos.

## 6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFORD, C. A., PASS, R. F. Epidemiology of chronic congenital and perinatal infections of man. *Clinical Perinatology*, v.8, p. 617-637, 1981.

AMYES, B. G. S., GEMMEL, C. G. Antibiotic resistance. Review article. *Journal of Medicine Microbiology*, v.46, p. 436-470, Brasil, 1997.

ANDERSEN, B. M.; LINDERMANN, R.; BERGH, K.; NESHEIM, B.-I.; SYVERSEN, G.; SOLHEIM, N.; LAUGERUD, F. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive unit associated with understaffing, overcrowding and mixing of patients. *Journal of Hospital Infection*, v.50, p. 18-24, 2002.

ARCHER, G. L.; CLIMO, M. W. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, v.38, p. 2231-2237, 1994.

AURUTI, C.; MACCALLINI, A.; DI LIO, G.; DI CIOMMO, V.; RONCHETTI, M. P.; ORSALESI, M. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, v. 53, p. 25-30, 2003.

BECK-SAGUE, C. M.; AZIMI, P.; FONSECA, S. N.; BALTIMORE, R. S.; POWELL, D. A.; BLAND, L. A.; ARDUINO, M. J.; McALLISTER, S. K.; HUBERMAN, R. S.; SINKOWITZ, R. L. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: result of a multicenter study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v.13, p. 1110-1116, 1994.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de assistência e promoção à saúde. Vigilância epidemiológica por componente NNISS. Brasília, 1994, 75p.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998. Anexo II, Brasília 1998. 3p.

BRITO, D. V. D. *Caracterização de patógenos hospitalares epidemiologicamente importantes associados a surtos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU)*. Uberlândia, 2004. 111p. Dissertação (Doutorado em Patologia Molecular) – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, 2004.

BURWEN, D. R.; BANERJEE, S. N.; GAYNES, R. Ceftazidime resistance among selected nosocomial Gram negative bacilli in the United States. *Journal of Infectious Diseases*, v.170, p. 1622-1625, 1994.

CAVALCANTE, M. D. A., BRAGA O. B., TEOFILO C. H., OLIVEIRA E. N., ALVES, A. Cost improvements through the establishment of prudent infection control practices in a Brazilian general hospital, 1986-1989. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v.12, n.11, p. 649-653, 1991.

CUNHA, M.L.R.S., LOPES, C.A.M., RUGOLO, L.M.S.S., CHALITA, L.V.A.S. Significância clínica de estafilococos coagulase-negativo isolados de recém-nascidos, *Jornal de Pediatria*, v.78, n.4, p. 279-288, 2002.

DEGENER, J. E., MICHEL, M. F., VALKENBURG, H. A., SMIT, A. C. W., MULLER, L., THONUS, I. P. Bacterial drug resistance in the community and in hospitals. *Netherlands Journal of Medicine*, v.28, p. 182-191, 1985.

EMORY, T. G., GAYNES, R. P. An overview of nosocomial infections, including the role of microbiology laboratory. *Clinical Microbiology Review*, v.6, p. 428-442, 1993.

EMORY, T.G.; EDWARDS, J.R.; CULVER, D.H.; SARTOR, C.; STROUD, L.A.; GAUNT, E.E.; HORAN, T.C.; GAYNES, R.P. Accuracy of reporting nosocomial infections in intensive-care-unit patient to the National Nosocomial Infections Surveillance System: a pilot study. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v, 19, p.308-316, 1998.

- ESHALI, H.; RINGERTZ, S.; NYSTROM, S.; FAXELIUS, G. Septicaemia with coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Scand Suppl*, v.360, p.127-134, 1989.
- FREEMAN, J., PLATT, R., EPSTEIN, M.F., SMITH, N.E., SIDEBOTTOM, D.G., GOLDMANN, D.A. Birth weight and length of stay as determinants of nosocomial coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care unit populations: potential for confounding. *American Journal Epidemiology*, v.132, p. 1130-1140, 1990.
- GAYNES, R. P., Surveillance of nosocomial infections. In: Bennett, J.V., Brachman, P.S. (Eds). *Hospital Infections*. 4<sup>th</sup>ed., Philadelphia: Lippincott- Raven, 1998, p. 65-84.
- GOLDMANN, D. Bacterial colonization and infection in the neonate. *The American Journal of Medicine*, v.70, p.417-422, 1981.
- HARRIS, J. S. Pediatric nosocomial infections: children are not little adults. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v.18, n.11, p. 739-742, 1997.
- HO, J. J. Late onset infection in very low birth weight infants in Malaysian Level 3 neonatal nurseries. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v.20, p. 557-560, 2001.
- HSUEH, P. R.; LIU, J. C.; YANG, J. J.; WU, T. L.; HUANG, W. K. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of major bacterial pathogens in intensive care units in 2000 in Taiwan. *Microbial Drug Resistance*, v.7, p. 373-382, 2001.
- HSUEH, P. R.; CHEN, M. L.; SUN, C. C.; CHEN, W. H.; PAN, H. J.; YANG, J. J. Emergence of antimicrobial drug resistance of major pathogens causing nosocomial infections at a university hospital in Taiwan. *Emerging Infectious Diseases*, v.8, p. 63-68, 2002.

HUDOME, S. M., FISHER, M. C. Nosocomial infections in the neonatal intensive care. *Curr Opin Infect Dis*, v.14, p.303-307, 2001.

ISAACS, D. A ten year, multicentre study of coagulase-negative staphylococcal infection in Australasian neonatal unit. *Archives diseases children fetal neonatal*, v.88, p.89-93, 2003.

JARVIS, W. R. Investigating endemic and epidemic nosocomial infections. In: BENNETT, J. V., BRACHMAN, P. S. (Eds). *Hospital Infections*. 4<sup>a</sup>ed., Philadelphia: Lippincott- Raven, 1998, p. 85-102.

JONES, R. N. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *American Journal of Medicine*, v.100, p. 1-12, 1996.

KACICA, M.A., HORGAN, M.J., OCHOA, L., SANDLER, R., LEPOW, M.L., VENEZIA, R. Prevention of gram-positive sepsis in neonates weighting less than 1500 grams. *Journal of Pediatric*, v.129, p. 253-258, 1994.

KAWAGOE, J. Y.; SEGRE, C. A.; PEREIRA, C. R.; CARDOSO, M. F.; SILVA, C. V.; FUKUSHIMA, J. T. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5-year prospective cohort study. *American Journal of Infection Control*, v.29, n.2, p. 109-114, 2001.

KHAN, E. A., WAFELMAN, L. S., GARCIA-PRATS, J. A., TABER, L. H. *Serratia marcescens* pneumonia, empyema and pneumatocele in a preterm neonate. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v.16, n.10, p. 1003-1004, 1997.

KLOOS, W. E.; BANNERMAN, T. L. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews*, v.30, p. 23-27, 1994.

KLOOS, W. E., BANNERMAN, T. L. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In: MURRAY, P. R., BARON, E. J., PFALLER, M. A., TENOVER, F. C., YOLKEN, R. H., editores. *Manual of Clinical Microbiology*. 6ªed., Washington: American Society Microbiology, 1999, p.264-282.

KONKEWICZ, L. R. Definição de infecção hospitalar em neonatologia. In: RICHTMANN, R. (org.). *Diagnóstico em prevenção de infecção hospitalar em neonatologia*. (Ed.). São Paulo: APECIH, 2002. p. 1-19.

KREDIET, T.G.; JONES, M.E.; JANSSENN, 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 septicaemia. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 39, n.9, p. 3376-3378, 2001.

LOPES, H. V., AYUB, E. B. Antibioticoterapia em pediatria. *Pediatria Moderna*, v.35, n.6, p. 345-358, 1999.

MARIA, N. Assistência materno-infantil em crise. *Jornal do conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro, fevereiro/ 1998. p. 8.

McGOWAN, J. E., METCHOCK, B. Infection control epidemiology and clinical microbiology. In: MURRAY, P. R., BARON, E. J., PFALLER, M. A., TENOVER, F. C., YOLKEN, R. H. (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 6ªed., Washington, D.C.: ASM Press, 1995, p. 182-189.

MOORE, D. L. Nosocomial infections in Newborn nurseries and neonatal intensive care units. In: MAYHALL, C. G. *Hospital epidemiology and infection control*. (Ed), Willians & wilkins, Baltimore, 1996, p. 537-564.

NEAL, T.J.; JAWAHEER, G.; SHAW, N.J. Microbial characteristics and severity of coagulase-negative staphylococcal septicaemia in premature neonates. *Early Human Development*, v.42, p.235-239, 1995.

NICHOLS, R. L.; RAAD II. Management of bacterial complications in critically ill patients: surgical wound and catheter-related infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*, v.33, p. 121-130, 1999.

PATRICK, C. C.; KAPLAN, S. L.; BAKER, C. J.; PARISI, J. T.; MASON, E. O. Persistent bacteremia due to coagulase-negative staphylococci in low birth weight neonates. *Pediatrics*, v.84, p. 977-985, 1989.

PAWA, A. K.; RAMJI, S.; PRAKASH, K.; THURUPURAM, S. Neonatal nosocomial infection: prolife and risk factors. *Indian Pediatrics*, v.34, n.4, p. 297-302, 1997.

PLOTKIN, S. A., STARR, S. E. Symposium on perinatal infections. *Clinical Perinatology*, v.8, p. 617-637, 1981.

PONCE DE LEON, S. Nosocomial infection control in Latin América. We have to start now. *Infection Control*, v.5, p. 11-12, 1984.

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

RABELO, L. F. D. *Prevalência de infecções hospitalares e fatores de risco intrínsecos e extrínsecos em pediatria nos Hospitais Universitários de Uberlândia e do Rio de Janeiro*. Uberlândia, 1995. 86p. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) – Centro de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, 1995.

RAIMUNDO,O.,HEUSSLER, H.; BRUHN, J. B.; SUNTRARACHUN, S.; KELLY, N.; DEIGHTON, M. A.; GARLAND, S. M. Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in a newborn intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, v.51, p.33-42, 2002.

RICHARDS, C.; EMORY, T.C.; EDWARDS, J.; FRIDKIN, S.; TOLSON, J.; GAYNES, R. Characteristics of hospitals and infection control professionals participating in the National Nosocomial Infections Surveillance System 1999. *American Journal of Infection Control*, v.29, n.6, p.400-403, 2001.

SIDEBOTTOM, D. G.; FREEMAN, J.; PLATT, R.; EPSTEIN, M. F.; GOLDMANN, D. A. Fifteen-year experience with blood-stream isolates of coagulase-negative staphylococci in neonatal intensive care. *Journal of Clinical Microbiology*, v.26, p. 713-718, 1988.

SIEGEL, J. D. The newborn nursery. In: BENNETT, J. V., BRACHMAN, P. S. (Eds). *Hospital Infections*. 4<sup>ed.</sup>, Philadelphia: Lippincott- Raven, 1998, p. 403-420.

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

VATOPOULOS, A. C.; KALAPOTHAKI, V.; LEGAKIS, N. J. Risk factors for nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. *Journal of Hospital Infection*, v.34, p. 11-22, 1996.

VERMONT, C. L.; HARTWIG, N. G.; FLEER, A.; MAN, P.; VERBRUG, H.; van den ANKER, J.; GROOT, R.; BELKUN, A. Persistence of clones of coagulase-negative staphylococci among premature neonates in neonatal intensive care units: Two center study of bacterial genotyping and patient risk factors. *Journal of Clinical of Microbiology*, v.36, n.9, p. 2485-2490, 1998.

WAGGONER-FONTAIN, L. A., DONOWITZ, L. G. Infection in the newborn. In: WENZEL, R. P. (Eds). *Prevention and Control Nosocomial Infections*. 3<sup>ed.</sup>, Baltimore: Williams & Wilkins, 1997, p. 1019-1040.

ZAI, M., SIFUENTES, J., BOBADILLA, M., MONCADA, D., PONCE DE LEON, S. Epidemic of *Serratia marcescens* bacteremia e meningitis in a neonatal unit in México city. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v.10, n.1, p. 14-20, 1989.

