



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
CURSO DE MESTRADO EM PATOLOGIA DAS DOENÇAS TROPICAIS

Débora Consuelo Santos Macêdo Espínola

Infecções da corrente sanguínea por *Klebsiella spp.* produtora de Beta-lactamase de espectro expandido em unidades de terapia intensiva neonatal de hospital de ensino no Estado do Pará: fatores de risco para letalidade

Belém  
2010

Débora Consuelo Santos Macêdo Espínola

Infecções da corrente sanguínea por *Klebsiella spp.* produtora de Beta-lactamase de espectro expandido em unidades de terapia intensiva neonatal de hospital de ensino no Estado do Pará: fatores de risco para letalidade

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, Área de Concentração: Patologia, como requisito para obtenção do grau de mestre em Patologia das doenças Tropicais.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rita Catarina Medeiros Sousa  
Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Irna Carla do Rosário Carneiro

Belém  
2010

Débora Consuelo Santos Macêdo Espínola

Infecções da corrente sanguínea por *Klebsiella spp.* produtora de Beta-lactamase de espectro expandido em unidades de terapia intensiva neonatal de hospital de ensino no Estado do Pará: fatores de risco para letalidade

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, Área de Concentração: Patologia, como requisito para obtenção do grau de mestre em Patologia das doenças Tropicais.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rita Catarina Medeiros Sousa  
Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Irna Carla do Rosário Carneiro

Data de aprovação:

Banca Examinadora:

\_\_\_\_\_ - Orientadora  
Dr.<sup>a</sup> Rita Catarina Medeiros Sousa  
Doutorado em Virologia  
Universidade de Paris – Instituto Pasteur – França

\_\_\_\_\_ - Avaliadora  
Dr.<sup>a</sup> Aurimery Gomes Chermont  
Doutorado em Saúde Coletiva  
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – Brasil

\_\_\_\_\_ - Avaliadora  
Dr.<sup>a</sup> Karla Valéria Batista Lima  
Doutorado em Genética e Biologia Molecular  
Universidade Federal do Pará – UFPA – Brasil

\_\_\_\_\_ - Avaliadora  
Dr.<sup>a</sup> Rosana Maria Feio Libonatti  
Doutorado em Ciências Biológicas.  
Universidade Federal do Pará – UFPA – Brasil

Dedico esta pesquisa à razão de sua existência: aos recém-nascidos da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará e a Dr.<sup>a</sup> Irna Carla do Rosário Carneiro.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por me fortalecer, ajudar e sustentar com a destra da Sua justiça, por me dar a cada dia a oportunidade de experimentar a verdadeira felicidade.

A Dr.<sup>a</sup> Irna Carneiro por seus ensinamentos, apoio desde os primeiros passos desta pesquisa e pelo exemplo de compromisso e dedicação profissional.

Aos meus pais, Mara e Aldo por me ensinar o significado do amor incondicional.

Ao meu amado Andrei e sua família pelo amor, apoio e compreensão.

As minhas irmãs, Sthefanie, Bárbara e Pollyana pelo amor fraternal, amizade, companheirismo e colaboração.

As amigas Ester e Andressa pela compreensão, carinho e orações.

Aos membros do NBM: Celita, Miriam, Shirley, Patrícia, Regiane, Paulo e Orvalina pela acolhida, carinho e orações.

Aos professores do Núcleo de Medicina Tropical pelos valorosos ensinamentos.

As secretárias e bibliotecárias do Núcleo de Medicina Tropical pela atenção e colaboração.

Aos membros da equipe de neonatologia por sua dedicação e convivência.

Aos membros da equipe da CCIH / FSCMP por sua compreensão e amizade.

## RESUMO

*Klebsiella spp.* produtora de beta-lactamases de espectro expandido (ESBL) tem emergido como um problema comum globalmente. Entretanto, dados relativos às características clínico-epidemiológicas e ao desfecho clínico em neonatos infectados por esta bactéria gram-negativa ESBL são ainda limitados. Estudo descritivo retrospectivo analítico avaliou os fatores de risco associados à letalidade e o perfil epidemiológico das Infecções de corrente sanguínea (ICS) por *Klebsiella spp.* ESBL em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal de hospital de ensino no Estado do Pará, Brasil. Amostra composta por 27 neonatos, a maioria prematuros (77,8%), com a idade gestacional média de 34 semanas, variando de 27 a 41 semanas. Os episódios de ICS foram mais frequentes em recém-nascidos (RN) com peso  $\leq 1500$  g (40,7%), sendo que 14,8% abaixo dos de 1000g. O tempo médio de internação dos pacientes foi 40,51 dias variando de 5 a 101 dias (DP =  $\pm 29,61$ ), com tempo médio de aparecimento da ICS de 12,2 dias após a admissão na UTI neonatal. A maioria das infecções foi provocada por bactérias da espécie *Klebsiella pneumoniae* (52%). A mortalidade geral encontrada foi 66,7%, com uma taxa de letalidade até o 14º dia da bacteremia de 51,8%. O cateter vascular central (CVC) esteve presente em cerca de 60% dos RN e todos os pacientes apresentavam-se sob ventilação mecânica no momento do episódio da ICS. Quanto às variáveis associadas ao óbito até o 14º dia, apenas a inadequação da terapia antimicrobiana apresentou significância estatística ( $P < 0,0017$ ), já que todos os neonatos que receberam antibioticoterapia inapropriada evoluíram desfavoravelmente. As ICS causadas por *Klebsiella* ESBL têm se tornado um problema comum em RN prematuros com elevada mortalidade naqueles que recebem terapia inapropriada.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*, produtora de beta-lactamase de espectro expandido, infecção hospitalar, recém-nascidos, bacteremia, letalidade.

## ABSTRACT

Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella spp.* has emerged as a common problem globally. However, data relative to the clinical and epidemiologic characteristics outcome in infected newborns due to for this ESBL-producing gram-negative bacterium of ESBL are still they are limited. A retrospective descriptive study that examined risk factors associated to letality for examined the analytical epidemiology of ESBL-producing *Klebsiella spp.* bloodstream infections (BSI) in the NICU of a teaching hospital in the state of Pará. A sample of 27 neonates were studied, most of the neonates were premature (77.8%), with mean gestational age 34 weeks, from 27 to 41 weeks. The BSI episodes were more common with infants weighing  $\leq 1500$  g (40.7%), and 14.8% below 1000g. The mean length of hospital stay was 40.51 days ranging from 5 to 101 days (SD =  $\pm 29.61$ ). The average time of onset of BSI was 12.2 days ranging from 5 to 24 days after the date of admission. Most infections were caused by bacteria of the species *Klebsiella pneumoniae* (52%). The overall mortality was found 66.7%, as for mortality related to BSI (up to 14 days of bacteremia), the fatality rate was 51.8% (14/27). The central vascular catheter (CVC) was present in about 60% of the RN and all the patients presented under mechanics ventilation at the moment of the episode of the BSI. Regarding the variables studied until the 14th day after the bacteremia episode, only the inappropriate treatment presented significance statistics ( $P < 0.0017$ ), since all the newborn that had received inappropriate treatment had an unfavorable evolution. The nosocomial BSI due to caused ESBL-producing *Klebsiella* if have become a common problem in premature neonates RN with high raised mortality in those who that they received inappropriate antimicrobial treatment.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, Extended-spectrum beta-lactamase-producing, nosocomial infection, newborn, bacteremia, mortality.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Esquema 1 – Interação microrganismos em meio hospitalar, hospedeiro susceptível e a cadeia e transmissão para a manutenção das infecções hospitalares.	20
Esquema 2 – Fatores de risco para infecção hospitalar.	22
Esquema 3 – Representação esquemática dos fatores de patogenicidade da <i>Klebsiella</i> .	24
Esquema 4 – Representação da resistência adquirida das bactérias multirresistentes	25
Esquema 5 – Exemplificação da metodologia de Aproximação do Disco (Classe A e D de Ambler) (CLSI, 2007).	35

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critério de “Screening” sugerido pelo NCCLS, para evidenciação de ESBL	34
Tabela 2 – Características demográficas e clínicas dos 27 neonatos com ICS por agentes do gênero <i>Klebsiella</i> ESBL (+) no período de 2006 a 2009 na FSCM – PA	50
Tabela 3 – Distribuição de RN com ICS por agentes do gênero <i>Klebsiella</i> ESBL (+) no período de 2006 a 2009 na FSCM – PA quanto à evolução clínica	53
Tabela 4 – Distribuição de RN com ICS por agentes do gênero <i>Klebsiella</i> ESBL (+) no período de 2006 a 2009 na FSCM – PA quanto à evolução clínica	54
Tabela 5 – Valores médios de diversas variáveis clínicas em RN infectados com <i>Klebsiella spp.</i> quanto à evolução clínica	54
Tabela 6 – Comparação da adequação da terapêutica antimicrobiana e a evolução clínica dos RN com ICS por <i>Klebsiella spp.</i> ESBL (+) no período de 2006 a 2009	55

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Casos de IPCS por <i>Klebsiella spp.</i> ESBL no período de 2006 a 2009 na UTI Neonatal da FSCM – PA	48
Gráfico 2 – Proporção de espécies de <i>Klebsiella spp.</i> ESBL (+) encontradas nos resultados de hemoculturas dos neonatos no período de 2006 a 2009 na FSCM-PA.	51
Gráfico 3 – Comparação da adequação da terapêutica antimicrobiana e a evolução clínica dos RN com ICS por <i>Klebsiella spp.</i> ESBL (+) no período de 2006 a 2009.	55

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

FR	Fatores de Risco
IH	Infecção Hospitalar
MS	Ministério da Saúde
VM	Ventiladores Mecânicos

## LISTA DE SIGLAS

BAR	Berçário de Alto Risco
BGN	Bacilo Gram-Negativo
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centers for Disease Control And Prevention
CVC	Cateter Venoso Central
DP	Desvio Padrão
ESBL	Beta-lactamase de Espectro Expandido
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
IH	Infecção (ou infecções) Hospitalar (es)
IPCS	Infecção (ou Infecções) de Corrente Sanguínea
IPCS-CVC	Infecção da Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter Venoso Central
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência em Saúde
FSCM	Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
N	Número
NNIS	National Nosocomial Infection Study
NPP	Nutrição Parenteral Prolongada
PCIH	Programa de Controle de Infecções Hospitalares
PGC	Penicilina G Cristalina
PICC	Cateter Central de Inserção Periférica
RN	Recém-nascidos
RR	Risco Relativo
SCIH	Serviço de Controle De Infecção Hospitalar
SVD	Sonda Vesical de Demora
UTI	Unidade (ou unidade) de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO</b>	14
1.1 – OBJETIVOS	17
<b>2 – REFERENCIAL TEÓRICO</b>	19
2.1 – CONCEITOS SOBRE INFECÇÃO HOSPITALAR	19
2.2 – FATORES DE RISCO PARA AS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA EM SAÚDE (IRAS)	21
2.3 – <i>Klebsiella spp.</i>	23
<b>2.3.1 – Mecanismos de resistência e de defesa da <i>Klebsiella spp.</i></b>	24
2.4 – ICS por <i>Klebsiella spp.</i> em neonatos	28
<b>3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	31
3.1 – TIPO DE ESTUDO	31
3.2 – LOCAL DO ESTUDO	32
3.2.1 – <b>Descrição da FSCM-PA</b>	32
3.3 – PROGRAMA DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR	32
3.3.1 – <b>Racionalização do uso de antimicrobianos</b>	33
3.4 – MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS	33
3.5 – DESENHO DO ESTUDO	35
3.5.1 – <b>Estudo dos fatores de risco e letalidade para Infecção de Corrente Sanguínea nosocomial por <i>Klebsiella spp.</i> produtora de Beta-lactamase</b>	35
3.5.2 – <b>Estudo dos fatores de risco associados à letalidade para Infecção de Corrente Sanguínea nosocomial por <i>Klebsiella spp.</i> produtora de Beta-lactamase</b>	36
3.6 – DEFINIÇÃO DE CASO	36
3.7 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
3.8 – DADOS COLETADOS E EXPOSIÇÃO ÀS VARIÁVEIS	37
3.9 – DEFINIÇÕES EMPREGADAS	38
3.9.1 - <b>Infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) com confirmação microbiológica</b>	38
3.9.2 - <b>Infecção primária da corrente sanguínea sem confirmação microbiológica</b>	39
3.9.3 - <b>Infecção primária da corrente sanguínea associada ou relacionada ao cateter vascular central (CVC)</b>	40
3.9.4 – <b>Infecção da Corrente Sanguínea hospitalar</b>	41
3.9.4.1 – Infecção relacionada à assistência em saúde precoce de origem materna	41
3.9.4.2 – Infecção relacionada à assistência em saúde tardia de origem hospitalar	41
3.9.4.3 – Fonte da Infecção de Corrente Sanguínea	42
3.9.5 – <b>Tempo de internação dos pacientes com Infecção de Corrente Sanguínea</b>	42
3.9.6 – <b>Corticoterapia</b>	43
3.9.7 – <b>Neutropenia</b>	43
3.9.8 – <b>Uso prévio de Antimicrobiano</b>	44
3.9.9 – <b>Adequação da terapêutica antimicrobiana</b>	44
3.9.10 – <b>Letalidade</b>	44
3.10 – ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
3.11 – ASPECTOS ÉTICOS	46
<b>4 – RESULTADOS</b>	48

<b>5 – DISCUSSÃO</b>	
<b>CONCLUSÃO</b>	
<b>REFERÊNCIAS</b>	
<b>ANEXOS</b>	

56
62

## 1 – INTRODUÇÃO

A resistência aos agentes antibacterianos é um problema crescente e bem documentado, restringindo as opções de tratamento e resultando em falhas clínicas mais frequentes (MURRAY, 1994). As bactérias desenvolveram diversos mecanismos que lhe conferem graus variáveis de resistência, algumas vezes contra mais de uma classe de agentes antibacterianos. O primeiro mecanismo de resistência bacteriana foi identificado em 1940, quando Abraham e Chain descreveram a presença de uma enzima (penicilinase), capaz de inativar a penicilina, em uma cepa de *Escherichia coli*. Quatro anos mais tarde, relatou-se a presença de enzima semelhante em uma cepa de *Staphylococcus aureus*. Em seguida, outro autor também observou o aparecimento de resistência bacteriana em outras bactérias Gram-negativas (*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*) (COHEN, 1992).

Resistência antimicrobiana entre Bacilos Gram-Negativos (BGN) tem representado um grande problema nas infecções nosocomiais (PITOUT, 1997). Estudos têm demonstrado um importante aumento da resistência bacteriana entre BGN, principalmente em relação às cefalosporinas de largo espectro (BURWEN, 1994).

A produção de Beta-lactamase em BGN constitui o principal mecanismo de resistência aos antimicrobianos da classe dos beta-lactâmicos.

As Beta-lactamases de espectro expandido (ESBL) são enzimas mediadas por plasmídeos, que hidrolisam antibióticos beta-lactâmicos de amplo espectro (JACOBY e MEDEIROS, 1991). Estas enzimas mutantes conferem níveis diferentes de resistência à cefotaxima, ceftazidima, a outras cefalosporinas de amplo espectro e a monobactâmicos como o aztreonam. Tais enzimas não apresentam atividade contra as cefamicinas ou imipenem (PFALLER, 1998).

A emergência de BGN produtores de ESBL, particularmente a *Klebsiella pneumoniae* tem sido relatada como uma importante causa de infecção nosocomial nos Estados Unidos da América (EUA) e Europa (RAHAL, 1998; SIROT, 1997), particularmente

sendo estas bactérias responsáveis por surtos de infecção em unidades de terapia intensiva (UTI) (DECRE, 1998; SIROT, 1997). Nestas unidades, a prevalência deste tipo de infecção tem aumentado significativamente. Estudo conduzido por Itokazu (1996) observou aumento de 3,6% em 1990 para 14,4% em 1994.

A prevalência de amostras de *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL em hospitais varia 5 a 25% em todo mundo (PATERSON et al, 2001; WINOKUR et al, 2001). Em hospitais brasileiros, a frequência de *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL é maior que aquela observada em muitos centros hospitalares americanos e europeus, correspondendo a 45% das amostras de *Klebsiella pneumoniae* (GALES, 1997).

O aumento da prevalência de resistência tem se mostrado preocupante nos pacientes críticos e imunodeprimidos (LUCET et al, 1996). Dados da literatura internacional mostram que as Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são propícias para o aparecimento e disseminação da resistência microbiana, pela gravidade dos pacientes e pela utilização de procedimentos invasivos e de antibióticos de amplo espectro de ação (NEELY, 1999).

Tem sido documentada uma evolução clínica desfavorável quando pacientes com infecções graves por bactérias produtoras de ESBL, como as infecções da corrente sanguínea, são tratados com antibióticos, aos quais o microrganismo é altamente resistente (SCHIAPPA, 1996). A mortalidade neste grupo de pacientes é significativamente maior do que a observada em pacientes tratados com antibióticos aos quais a bactéria é sensível.

Os fatores de risco associados à aquisição de infecções causadas por BGN produtores de ESBL incluem o cateter venoso central (PENA et al, 2001), traqueostomia (LIN, HUANG, LAI, 2003), e uso de cefalosporinas (LIN, HUANG, LAI, 2003).

A biologia molecular tem sido útil para o melhor entendimento da epidemiologia das infecções por BGN produtores de ESBL. Estudos mostram que a disseminação de ESBL no ambiente hospitalar pode ser clonal (PENA et al, 1998; YUAN et al, 1998), e/ou disseminação plasmidial (BINGEN et al, 1993; D'AGATA et al, 1998; LIU et al, 1998;). A técnica usualmente usada para a investigação de similaridade entre amostras é a Eletroforese

em campo pulsátil variável o Pulsed Field Gel Eletroforese (PFGE) (LUCET, CHEVRET, DECRE, 1996; ESSACK et al, 2001).

As infecções da corrente sanguínea por BGN produtores de ESBL em UTI possuem importância clínica relevante para evolução do quadro clínico de pacientes críticos nestas unidades de assistência, em particular nas unidades neonatais, sendo neste estudo contextualizada a realidade do Estado do Pará, demonstrando a inter-relação dos fatores de risco e letalidade.

Apesar do aprimoramento dos métodos para o tratamento e a profilaxia das infecções – antibióticos potentes, imunizações complexas e saneamento moderno, a infecção continua sendo a causa mais frequente das doenças humanas (BOLICK, 2000).

Trabalhos de incidência e prevalência de infecções hospitalares relatam taxas de incidência entre 5 a 10% (média de 8%) e prevalência entre 6,1 a 12,1% (média de 10%); nos Estados Unidos, 5% a 10% dos pacientes internados contraem infecção hospitalar (MARTINS, 2001).

No Brasil, estima-se que 3% a 15% dos pacientes internados contraem alguma infecção hospitalar (MEDEIROS, 2002). Segundo as informações do CDC em 2007, foi estimado que 1,7 milhões de infecções relacionadas à assistência ocorreram em hospitais americanos cada ano (SIEGEL, 2008).

Inúmeros fatores encontram-se ligados à ocorrência de infecção, devendo ser redobradas as ações de prevenção para o controle de sua incidência. Faz-se necessária a compreensão de tais fatores e dos recursos que podem ser utilizados, de modo a promover ações de precaução e controle, estando o SCIH intimamente relacionado às estas atividades.

A presença de patógenos produtores de ESBL é associada com elevada morbidade e mortalidade em comparação a aqueles não produtores de ESBL (SIEGEL, 2008).

O presente trabalho apresenta a intencionalidade de identificar os fatores de risco relacionados às infecções de corrente sanguínea (ICS) em pacientes internados em UTI neonatal. O interesse de abordar tal temática surgiu durante a vivência no Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), onde foi possível observar a relevância clínica de infecções causadas por BGN em pacientes críticos, os quais requerem atenção no âmbito da terapia antimicrobiana e implementação de ações que denotem o controle das infecções relacionadas à assistência (IRAS).

A importância da realização deste trabalho consiste na identificação de fatores de risco que podem ser relacionados à ICS por *Klebsiella spp.* ESBL, de modo a fundamentar medidas de controle e intervenções que contribuam nas modalidades assistenciais.

## **1.1 – OBJETIVOS**

### **1.1.1 – OBJETIVO GERAL**

Descrever o perfil epidemiológico das ICS por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL em RN da UTI neonatal.

### **1.1.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever a distribuição das ICS por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL em RN de UTI neonatal quanto às suas características clínico-epidemiológicas;

- Determinar a taxa de letalidade associada à ICS por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL em RN de UTI neonatal no período de 2006 a 2009;

- Associar variáveis clínico-epidemiológicas à letalidade em RN de UTI neonatal com ICS por *Klebsiella spp.* produtora ESBL, evidenciando-os como fatores de risco ao óbito;

## **2 – REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 – Conceitos sobre infecção hospitalar**

Infecção é a invasão e multiplicação dos microrganismos dentro dos tecidos do corpo, produzindo sinais e sintomas e também uma resposta imunológica. A diminuição da capacidade de defesa anti-infecciosa, localizada ou sistêmica, predispõe o indivíduo à infecção, onde quer que ele esteja, em casa ou no hospital (SCHECHTER & MARANGONI, 1998). As infecções que acometem os indivíduos internados nas instituições que prestam serviços de saúde podem ser classificadas em hospitalares, adquiridas na comunidade e iatrogênicas (BOLICK, 2000).

As infecções hospitalares (IH) ou nosocomiais (IN) (origem grega: nosos – doença, komeion – tomar cuidado), são infecções adquiridas no hospital, não manifestas ou fora do período de incubação no ato da admissão, a menos que estejam relacionadas à internação prévia no mesmo hospital (OLIVEIRA, 1998). Essa expressão não implica, necessariamente, que o microrganismo responsável seja de origem hospitalar, mas identifica o hospital como lugar onde se contraiu a infecção (PEREIRA, 1994).

Atualmente tem se usado a sinonímia de Infecção relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) para infecção hospitalar, tendo em vista que se faz necessário considerar todos os procedimentos relacionados ao atendimento hospitalar, não apenas durante a internação do paciente.

Para Rodrigues e Richtmann (2008) a infecção hospitalar (IH), atualmente chamada de Infecção relacionada à Assistência à Saúde (IRAS), para maior abrangência, é toda a infecção adquirida após a internação hospitalar num prazo de 48-72 horas e que não esteja no seu período de incubação, sendo também consideradas aquelas adquiridas no hospital, mas que se manifestam apenas após a alta, assim como as infecções em recém-nascidos, exceto as transplacentárias.

Só na primeira metade do século XIX a questão da IH começou a ser enfocada pelos profissionais da saúde (OLIVEIRA, 1998). Até a consolidação de práticas conscientes de controle de infecção hospitalar ocorreram vários eventos históricos que resultaram em estratégias, que vem sendo aprimoradas.

As IH estão relacionadas a alguns fatores, que podem ser vistos de maneira isolada ou associada, de acordo com o tipo de concepção adotada. As concepções acerca das IH tentam explicar os agentes causais ou potenciais das infecções. Segundo a percepção usada existem medidas a serem aplicadas, assim como os objetivos a serem alcançados

A concepção que mais se adéqua e concebe as inúmeras influências que o paciente sofre durante sua permanência em ambiente hospitalar, no qual apresenta o estado de saúde alterado, é a concepção multicausal, visto que considera os aspectos intrínsecos do paciente e orienta a conduta para atividades relacionadas à vigilância dos casos e avaliação das condições de susceptibilidade do paciente.

A seguir observa-se figura ilustrativa (Figura 1) que demonstra a interação que ocorre entre os microrganismos no meio ambiente hospitalar, um hospedeiro susceptível e a cadeia e transmissão para a manutenção das infecções hospitalares.



Esquema 1 - Interação microrganismos em meio hospitalar, hospedeiro susceptível e a cadeia e transmissão para a manutenção das infecções hospitalares.

Fonte: Tortora; Funke; Case (2007, p. 423).

As taxas das IRAS diferem entre os serviços, instituições e países. As variáveis que influenciam esta incidência são: a clientela, no que diz respeito ao estado imunológico, hábitos, costumes e nível socioeconômico. Além destes também há a inter-relação com o sistema de controle e vigilância epidemiológica no tocante de sua eficiência, método e características relativas às instituições de saúde.

Para Schechter e Marangoni os fatores que interferem na taxa de infecção hospitalar são:

[...] 1) gravidade dos pacientes internados; 2) disponibilidade de técnicas invasivas; 3) metodologia de coleta de dados; 4) grau de atuação do serviço ou grupo de controle de IH; 5) qualidade técnica e nível de compromisso da equipe de saúde; e 6) higiene hospitalar, que compreende a lavagem de mãos pela equipe de saúde, os métodos de assepsia e antissepsia usados nos procedimentos invasivos, a limpeza, desinfecção e esterilização de instrumentais e equipamentos, e a limpeza ambiental (SCHECHTER e MARANGONI, 1998, p. 96).

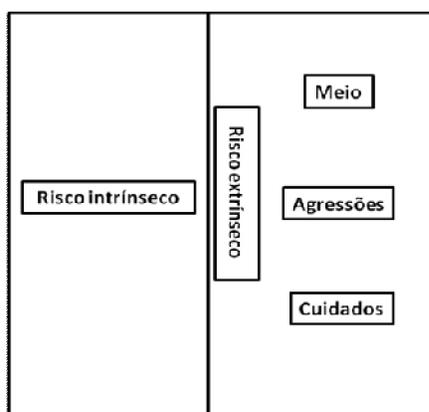
Reunindo dados referentes às frequências das infecções hospitalares nas instituições prestadoras de serviço de saúde, os administradores podem determinar se as infecções hospitalares constituem um problema grave (BOLICK, 2000).

## **2.2 – Fatores de risco para Infecções relacionadas à Assistência em Saúde**

A incidência das IRAS pode estar relacionada aos fatores de risco intrínsecos aos pacientes como: a fisiopatologia da doença, tratamento implementado, fatores maturacionais e hábitos de vida. Há ainda os fatores situacionais, como a longa permanência nos hospitais, imobilidade prolongada, exposição a agentes infecciosos e fatores ambientais, como mudança de temperatura e circulação de ar. Também é observado o risco quanto às intervenções e procedimentos realizados pela equipe durante a assistência, acerca da quebra das técnicas assépticas nos procedimentos invasivos.

Para Couto et al (1997) os fatores de risco (FR) podem ser divididos em FR intrínsecos e FR extrínsecos. O risco intrínseco é a predisposição para a infecção determinada pelo tipo de gravidade da doença de base do hospedeiro e o extrínseco é dividido em: meio, entendido como ambiente inanimado e equipamentos; agressões ao hospedeiro – cateter venoso central (CVC), sonda vesical de demora (SVD) e os ventiladores mecânicos (VM); e a qualidade do cuidado dispensado ao paciente pela equipe da assistência.

Tais fatores encontram-se exemplificados na figura a seguir (Figura 2):



Esquema 2 – Fatores de risco para infecção hospitalar.  
Fonte: Couto (1997, p.7).

Em neonatologia, ainda existem os fatores de risco maternos para infecção neonatal, como pontuam Oliveira (2005) e Tamez e Silva (2009): corioamnionite, infecção do trato urinário, hipertermia materna periparto, bolsa rota mais que 18 horas, colonização por *Streptococcus agalactiae*, filho anterior com doença invasiva por *S. agalactiae*, partos prolongados e condições socioeconômicas.

Existem também os fatores de risco inerentes aos neonatos, que são destacados por Oliveira (2005) como: prematuridade, baixo peso ao nascer (principalmente abaixo de 1500 g), procedimentos invasivos (ventilação mecânica, cateterismo venoso, cateterismo vesical, nutrição parenteral), tempo de permanência prolongada na unidade neonatal, dieta utilizada e uso de antimicrobianos.

Oliveira (2005) ainda apresenta a classificação de RN de alto risco, definida quando o RN apresenta as seguintes condições: peso menor que 1500g, ventilação mecânica, cateter venoso central, infecção potencialmente grave (p. ex. sepse) e procedimentos cirúrgicos.

### 2.3 – *Klebsiella spp.*

Os membros do gênero *Klebsiella* são encontrados comumente no solo ou na água (TORTOGA, 2007). Dentre as espécies de *Klebsiella* conhecidas, além da *Klebsiella pneumoniae*, podem-se citar as seguintes: *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Klebsiella ornithinolytica*, *Klebsiella planticola* e *Klebsiella terrigena* (ESCOBAR *et al*, 1996).

*Klebsiella pneumoniae* é um BGN presente no trato gastrointestinal de indivíduos hígidos, que ocasionalmente causa um tipo grave de pneumonia em humanos (TORTOGA, 2007). Dipersio *et al* (2005 apud CASSETTARI, 2006, p. 313) afirma que é um importante patógeno de infecções hospitalares, causando surtos em unidades de internação de pacientes críticos, e são descritas situações em que sua presença se tornou endêmica.

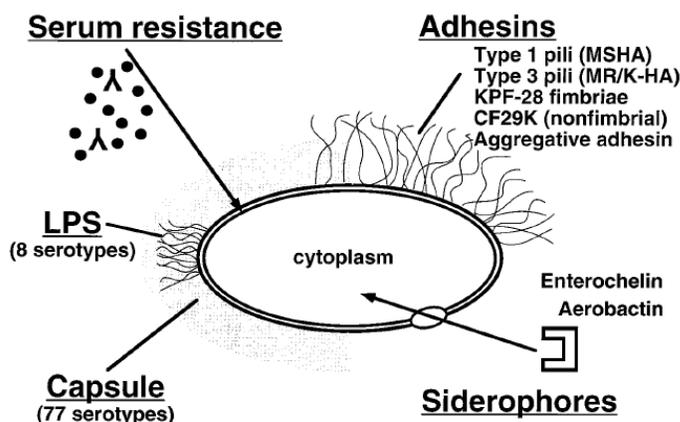
Segundo Podshun e Ullmann:

*Klebsiella pneumoniae* é um importante patógeno que causa infecções do trato urinário, pneumonia, e infecções abdominais em pacientes imunocomprometidos com doenças subjacentes graves. Das bactérias gram-negativas relacionadas às infecções de corrente sanguínea, a *Klebsiella pneumoniae* é o segundo após a *Escherichia coli* (PODSHUN e ULLMANN, 1998, p. 589).

Em pediatria, as infecções hospitalares por *Klebsiella* são problemáticas, particularmente em prematuros e em UTI. As espécies de *Klebsiella* são frequentemente os agentes patogênicos envolvidos na sepse neonatal precoce e tardia (PODSHUN e ULLMANN, 1998).

### 2.3.1 – Mecanismos de resistência e de defesa da *Klebsiella spp.*

O principal fator de virulência de *Klebsiella pneumoniae* é o polissacarídeo capsular, que apresenta mais de 70 variedades antigênicas. Acredita-se que o mecanismo de virulência do polissacaríde seja a inibição da fagocitose (CHIARATTO, 2009). Contribui para a patogenicidade da *Klebsiella pneumoniae* sua grande variedade de fímbrias, que estão envolvidas no mecanismo de adesão às células do hospedeiro. (PODSHUN e ULLMANN, 1998). A seguir observa-se uma representação dos fatores de patogenicidade da *Klebsiella spp.* (Figura 3).



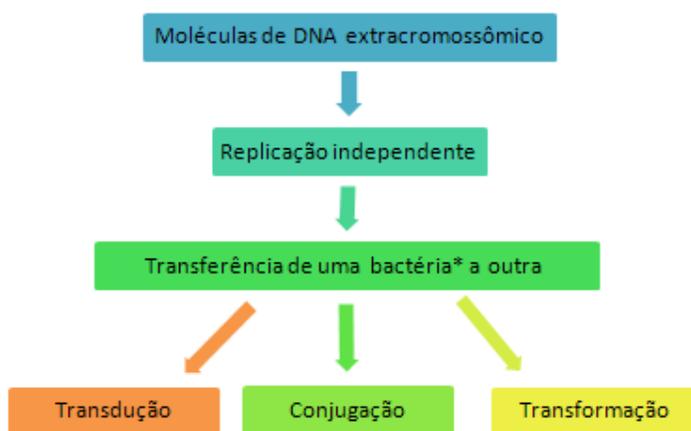
Esquema 3 – Representação esquemática dos fatores de patogenicidade da *Klebsiella*.  
Fonte: Podschun e Ullmann (1998, p. 588)

Para Black (2004 apud CASSETTARI, 2006, p. 313) a progressão da resistência de *Klebsiella pneumoniae* aos antibióticos tem causado grande preocupação desde a década de 1980, com o aparecimento da *Klebsiella* produtora de beta-lactamase de espectro estendido, classe de enzimas que conferem resistência a todas as cefalosporinas, sendo mais alarmante a situação com a expressão concomitante de metalano-beta-lactamase IMP-1 e beta-lactamase de espectro estendido CTX-M, pois a produção conjunta dessas enzimas resultou na resistência desta bactéria a todos os antibióticos disponíveis para tratamento, inclusive os carbapenêmicos (CASSETTARI, 2006).

As bactérias possuem inúmeros mecanismos de resistência e de defesa a serem aplicados quando se encontram diante da ação de agentes antimicrobianos. Dentre estes mecanismos é observada a ocorrência de mutação ou aquisição de material genético de resistência através de plasmídeos e transposons.

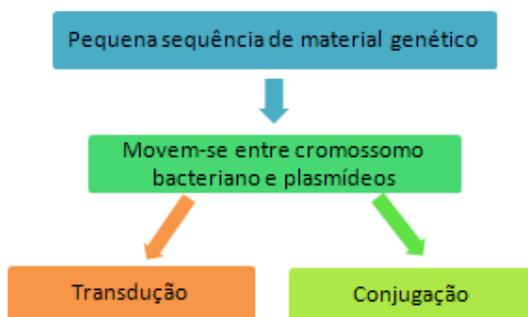
Almeida (2004) retrata o desencadeamento da resistência adquirida:

- Plasmídeos:



\* Bactérias da mesma espécie ou de gêneros distintos gram-positivos não compartilham com gram-negativos

- Transposons



Esquema 4 – Representação da resistência adquirida das bactérias multirresistentes.  
Fonte: Couto e Pedrosa (2004, p. 234).

Ainda para Almeida (2004), além dos mecanismos de resistência, existem os mecanismos de defesa antimicrobiana, dentre os quais observamos:

- Inativação enzimática da droga;
- Alteração da permeabilidade;
- Retirada ativa da droga do meio intracelular (através de plasmídeos e transposons);
- Alteração do receptor celular do antibiótico (geralmente por mutação cromossômica);
- Alteração do sistema metabólico ativo para a droga e síntese de vias metabólicas alternativas.

Como mecanismo de interesse, destacamos a inativação enzimática da droga, que no agente abordado na pesquisa é representada pela produção bacteriana de beta-lactamases.

O mecanismo mais comum de resistência entre os patógenos gram-negativos para beta-lactâmicos envolve a síntese de beta-lactamases, especialmente espectro estendido (ESBL). A emergência de organismos produtores de ESBL é uma preocupação no mundo todo e isto é cada vez mais relacionado às infecções hospitalares (SANTOS, 2008).

Os organismos produtores de ESBL foram primeiramente detectados na Europa e informados aos Estados Unidos em 1988 (SIEGEL, 2008).

As beta-lactamases catalisam a hidrólise do anel beta-lactâmico, impedindo a ação antimicrobiana. A resistência ao antimicrobiano beta-lactâmico está relacionada à quantidade de enzima produzida, a capacidade de hidrólise enzimática do antibiótico e eficiência na penetração do beta-lactâmico pela membrana externa.

As beta-lactamases de espectro estendido são enzimas capazes de hidrolisar eficientemente cefalosporinas de espectro estendido (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, entre outras) e monobactâmicos (aztreonam) e é inibida por inibidores de beta-lactamase, como o ácido clavulânico (GAITÁN, 2009; FREITAS, 2003; CHIARATTO, 2009).

A propagação destes microrganismos multirresistentes é associada à pressão seletiva causada pelo uso excessivo de cefalosporinas de largo do espectro, principalmente ceftazidima (SANTOS et al, 2008), mecanismos imunes do hospedeiro (p. ex. fibrose cística) e substituição das floras faríngea e intestinal do paciente pela flora prevalente na instituição (ALMEIDA, 2004).

A prolongada ou inapropriada terapia antimicrobiana permite a mutação dos microrganismos em novas formas, que auxiliam os sobreviventes aos antimicrobianos, e rapidamente formam uma nova seleção resistente (NIAID, 2008).

Para Jacoby e Stewart (1997 apud FREITAS, 2003, p. 344) interessante, as mutações que expandem o espectro de ação destas beta-lactamases aumentam a sensibilidade para os inibidores para beta-lactamases (clavulanato e sulbactam).

Os membros das *Enterobacteriaceae* produtores de ESBL constituem uma séria ameaça à atual terapia beta-lactâmica, porque a detecção *in vitro* da expressão das ESBL provou ser incômodo, não havendo um consenso sobre o melhor método de detecção (FREITAS et al, 2003), além de que o tratamento das infecções por produtores de ESBL ser um interesse porque poucos agentes antimicrobianos permanecem ativos quando as encontram (SANTOS et al, 2007).

O CDC informou que mais de 70% das bactérias que causam infecção relacionada à assistência é resistente a pelo menos um dos antibióticos comumente usados selecionados para tratá-las (NIAID, 2008).

As beta-lactamases são classificadas de acordo com dois esquemas principais: a classificação de Ambler e a classificação funcional de Bush-Jacoby-Medeiros. Na classificação de Ambler as beta-lactamases são divididas em 4 categorias de acordo com a composição de aminoácidos, enquanto a classificação de Bush-Jacoby-Medeiros as segmenta também em 4 categorias, segundo a similaridade funcional, subdividindo-as ainda em vários subgrupos (vide Anexo B)

Lucet (1996 apud FREITAS, 2003, p. 345) pontuou fatores de risco para a aquisição de ESBL que estão associados com a gravidade das doenças, que exige uma longa permanência dos pacientes nas UTI e a presença de cateteres.

O maior fator de risco para emergência de patógenos produtores de ESBL é o uso intensivo de cefalosporinas de terceira geração. Outros fatores de risco incluem exposição prolongada a antimicrobianos, doenças crônicas graves, infecções prévias, longa permanência hospitalar, residência por longo período em casa de cuidados (asilos), e cateteres invasivos (SIEGEL, 2008).

#### **2.4 - ICS por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL em neonatos**

Em pediatria as infecções nosocomiais por *Klebsiella* são notavelmente problemáticas, principalmente em prematuros e nas unidades de cuidados intensivos. Os neonatos são colonizados facilmente por *Klebsiella spp.* (PODSCHUN et al, 1998). A colonização intestinal e orofaríngea age como o reservatório principal para manifestações nosocomiais (PODSCHUN et al, 1998; ROYLE, 1999). Em estudo de análise de 10 anos de vigilância prospectiva em 6 UTI neonatais observou-se que as bactérias gram-negativas, principalmente a *Klebsiella spp.* e *Escherichia coli*, são responsáveis por 51,6% das ICS (COUTO et al, 2007).

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria patogênica nosocomial importante que tem o potencial de causar morbidade severa e mortalidade, particularmente nas unidades de cuidados intensivos e entre pacientes pediátricos, e igualmente em divisões médicas e cirúrgicas (PODSCHUN e ULLMANN, 1998). A produção de ESBL tem um impacto na sobrevivência de bebês recém-nascidos com as infecções causadas por *Klebsiella spp.* (KRISTÓF et al, 2007).

Os bebês colonizados são a fonte de infecção relatada mais comum, embora muitos reservatórios ambientais preliminares das bactérias gram-negativas sejam relatados em epidemias, incluindo em recipientes de água destilada, instrumentos da ressuscitação, escova de lavagem das mãos e frascos do sabão do clorexidina a 1% (ROYLE et al, 1999; REISS et al, 2000).

Como a maioria dos BGN hospitalares, a *Klebsiella spp.* pode ser resistente a múltiplos antimicrobianos e representam uma fonte importante de disseminação bacteriana no ambiente hospitalar (SANTOS, 2006).

Em estudo de surto de infecção e colonização por *Klebsiella pneumoniae* ESBL em UTI neonatal brasileira no período de agosto de 1997 a maio de 1999, foi documentado que cada dia na UTI esteve associado a um aumento de 26% do risco para colonização por esta bactéria (OR=1.26; IC 95%: 1.16-1.37). O fato do RN já estar colonizado anteriormente (OR=5.19; IC de 95%: 1.58-17.08) e uso de CVC (OR=13.89; IC de 95%: 2.71-71.3) constituíram-se fatores de risco independentes para a infecção neste grupo de neonatos (PESSOA et al, 2003).

Outros estudos apresentaram como fatores de risco neonatais para bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* a cateterização, hiperalimentação e a ventilação mecânica (GHOTASLOU et al, 2006). A longa permanência em UTI foi, por outro lado, o único fator de risco independente encontrado por Shakil et al (2010) associado à aquisição dos *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* ESBL em neonatos.

Como fator de risco para ICS por BGN ESBL foi observado por Zaoutis et al (2005) que o uso de cefalosporinas até 30 dias antes do episódio de ICS aumentou o risco para esta infecção em 5,8 vezes (IC de 95% = 1,9 – 17,7).

Cassetari et al (2009) observou que a terapia empírica ou uso prévio de antimicrobianos em neonatos pode ser um fator de risco significativo para a aquisição de infecção por *Klebsiella pneumoniae* ESBL. O uso indiscriminado de antimicrobianos de amplo

espectro, principalmente cefalosporinas de terceira geração, produz pressão seletiva que favorece a proliferação de isolados produtores de beta-lactamases de espectro ampliado (SANTOS, 2006).

Crivaro et al (2007) investigou a epidemiologia molecular dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* e de *Serratia marcescens* ESBL e os fatores de risco associados com sua aquisição em uma UTI neonatal. O peso ao nascer, a idade gestacional e o uso de dispositivos invasivos foram associados significativamente com a aquisição da *Serratia marcescens* e da *Klebsiella pneumoniae* na análise univariada, enquanto o tratamento antimicrobiano empírico com ampicilina e gentamicina, e tempo de internação, provaram ser os únicos fatores de risco independentes, tendo concluído que a transferência conjugal do plasmídeo e a terapia antimicrobiana empírica com ampicilina e gentamicina puderam ter contribuído à seleção e à propagação de Enterobacteriaceae ESBL resistente a gentamicina na UTI.

As medidas descritas de controle dos casos de ICS por *Klebsiella* ESBL incluem a implementação da redução da pressão antimicrobiana, mudando a política antibiótica, introduzindo métodos de promoção da higienização rigorosa das mãos, coorte de RN colonizados e infectados e vigilância de culturas para detectar contaminação ambiental (ESCOBAR; 1996; ROYLE et al, 1999).

SIU et al (1999) em seu estudo acerca da bacteremia por *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* ESBL em uma divisão de oncologia pediátrica evidenciou a mortalidade de 25% relacionada à ocorrência de septicemia neonatal por *Klebsiella pneumoniae* ESBL.

A infecção nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* é associada a uma mortalidade elevada em neonatos e a terapia antimicrobiana nas infecções é complicada devido à emergência de tensões dos agentes multiresistentes (SANTOS, 2006; SHANMUGANATHAN et al, 2004). Estes organismos permanecem suscetíveis somente a alguns agentes antimicrobianos, sendo destes alguns não recomendados para o uso em crianças.

### 3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 – Tipo de estudo

Esta pesquisa teve como proposta a metodologia que contempla os estudos observacionais descritivos retrospectivos analíticos, de modo a apresentar o perfil das ICS por BGN produtor de beta-lactamase de espectro estendido (*Klebsiella spp.*) em UTI neonatal de um hospital de ensino do Estado do Pará, enfocando nos fatores associados à letalidade do evento.

Foi observada a distribuição do evento (ICS), características dos indivíduos acometidos na UTI no período de 2006 a 2009, utilizando-se como fonte de dados as estatísticas produzidas pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) e fichas de acompanhamento da instituição em que foi realizado o estudo, bem como resultados laboratoriais positivos para os agentes pesquisados.

Além destas fontes, foram obtidas informações através da revisão de prontuários dos pacientes que apresentaram ICS por *Klebsiella spp.* produtores de beta-lactamases de espectro expandido, internados na UTI neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP).

Dado o caráter da metodologia empregada e o tema proposto, acrescentaremos a este capítulo a descrição da FSCMP, bem como de seu Programa de Controle de Infecção (PCIH), com suas respectivas rotinas, visando à contextualização do local onde foi desenvolvido o estudo e caracterização da amostras e dados.

## **3.2 – O Local de estudo**

### **3.2.1 – Descrição da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará**

A Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP) é um hospital público geral de ensino, de caráter terciário localizado no Estado do Pará. A demanda de pacientes provém do Sistema Único de Saúde (SUS) de forma espontânea ou referenciada. Presta assistência médica tanto à população local quanto à de outros municípios do Estado e de Estados vizinhos (Amapá, Maranhão), na Região Norte e Nordeste. Sua capacidade é de aproximadamente quatrocentos (400) leitos, distribuídos em vinte e duas (22) unidades de internação, das seguintes especialidades: Clínica Médica, Cirurgia, Tocoginecologia e Obstetrícia, Pediatria e Neonatologia, incluindo serviços de Nefropediatria e Neurocirurgia Pediátrica. Apresenta atualmente cinquenta e cinco (55) leitos para tratamento de pacientes críticos, assim distribuídos: UTI Médico-Cirúrgica adulto dez (10) leitos, Pediatria cinco (05) leitos, e duas UTI neonatais, compreendendo quarenta (40) leitos.

## **3.3 – Programa de controle de infecção hospitalar**

Dentro das instituições hospitalares, o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) é o braço executor das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), e possui várias frentes de atuação, com a finalidade de, em conjunto com outros profissionais da instituição, buscar a melhoria da qualidade dos serviços prestados, por intermédio da criação de padrões, treinamento dos executores das ações dentro dos padrões institucionalizados e inspeção final das ações (MONZACHI, 2007).

O controle de infecção hospitalar da FSCMP passou a ser realizado de forma efetiva, a partir da criação, por iniciativa da direção clínica, da CCIH e do SCIH em 1994, sendo responsável, desde então, pela vigilância epidemiológica ativa e prospectiva.

### **3.3.1 – Racionalização do uso de antimicrobianos**

O Serviço de Racionalização do Uso de Antimicrobianos da FSCMP tem como objetivo promover a adequação do uso de antimicrobianos no hospital. A dinâmica é fundamentada no preenchimento de fichas nas quais o médico responsável pelo paciente solicita o respectivo antibiótico. As solicitações são enviadas à farmácia que libera a medicação para o uso nas primeiras 24 horas de tratamento. Posteriormente, a solicitação do antibiótico é avaliada pelo médico do serviço de racionalização até 24 horas após sua prescrição. Ocorrerá a discussão do caso com o médico assistente do paciente, em caso de discordância quanto à sua indicação clínica, sendo sugerida ou não alteração na conduta antimicrobiana.

### **3.4 – Métodos Microbiológicos**

A indicação e a solicitação das hemoculturas são realizadas pelo médico assistente, na presença ou suspeita clínica de quadro infeccioso, sendo em média uma a duas amostras de hemocultura.

Em cada coleta, é obtido 1 ml de sangue do neonato, sendo inoculado em frasco de hemocultura, contendo meios apropriados para microrganismos aeróbios (BACTEC Plus Aerobic/FR e BACTEC Plus Anaerobic/F durante o período de 2006 a 2008 e PROBAC no período de 2009 a 2010). A identificação e os testes de sensibilidade são realizados de forma automatizada pelo sistema *VITEK*.

Como “screening” para ESBL, são utilizados os seguintes “breakpoints” sugeridos pelo NCCLS (NCCLS, 2004) para o método de difusão do disco para cada isolamento de *Klebsiella spp.* (Tabela 1).

Tabela 1 – Critério de “Screening” sugerido pelo NCCLS, para evidenciação de ESBL.

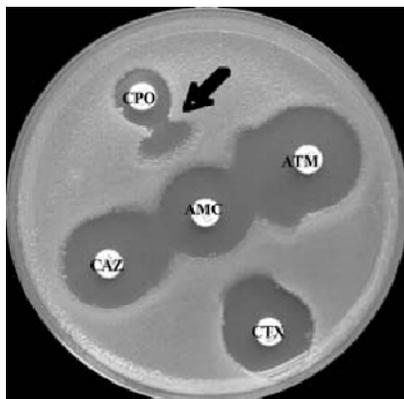
<b>Antimicrobiano</b>	<b>Halo de difusão do disco</b>	<b>Concentração Inibitória Mínima</b>
Cefpodoxima	≤22 mm	≥ 2 µg/ml
Ceftazidima	≤22 mm	≥ 2 µg/ml
Aztreonam	≤ 27	≥ 2 µg/ml
Cefotaxima	≤ 27	≥ 2 µg/ml
Ceftriaxona	≤ 25	≥ 2 µg/ml
Resultado	= Pode indicar a produção de ESBL, necessita confirmação	

Fonte: Esta Tabela foi adaptada do documento M100-S14 (NCCLS, 2004).

Esta seleção pode ser feita na realização do antibiograma de rotina incluindo-se os antibióticos “marcadores”. Qualquer halo menor que o descrito na Tabela 1 é indicativo da produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL).

O fenótipo ESBL é confirmado através do método de aproximação de disco conhecido como “*Double-disc synergism*”, neste teste utiliza-se no centro de uma placa (150 mm) de Ágar Müller-Hinton, previamente inoculada com a cepa estudada ajustada para a escala 0.5 de Mac Farland (108 UFC/ml) e coloca-se no centro do ágar um disco de amoxicilina / ácido clavulânico e, ao redor deste, os antimicrobianos marcadores (cefoxitina, aztreonam, ceftazidima e cefpodoxina) na distância de 20 a 30 mm de centro a centro, em relação ao disco central.

Após permanecer sob incubação por 18 a 20 horas de 33 a 35°C é realizada a leitura dos halos. Em caso de observação de uma zona fantasma “*Ghost Zone*” entre o antimicrobiano marcador e o disco contendo ácido clavulânico é positiva a presença de *ESBL* (CLSI, 2007). Ressalta-se que este teste pode ser integrado ao antibiograma de rotina, atentando-se a disposição dos antibióticos marcadores próximos ao disco de amoxicilina / ácido clavulânico, com o intento de observar a formação da Zona Fantasma como é exemplificado na figura a seguir (Esquema 5).



Esquema 5 – Exemplificação da metodologia de Aproximação do Disco (Classe A e D de Ambler) (CLSI, 2007).

Fonte: documento M100-S14 (NCCLS, 2004).

\* *Escherichia coli* produtora da ESBL. AMC = Amoxicilina + Ácido Clavulânico; CTX = Cefotaxima; ATM = Aztreonam; CAZ = Ceftazidima; CPO = Cefpodoxima. A seta negra demonstra o aparecimento do fenômeno conhecido como Zona Fantasma “Ghost Zone”, que caracteriza a produção de ESBL pela cepa bacteriana isolada.

### 3.5 – Desenho do estudo

#### 3.5.1 – Estudo das características clínico-epidemiológicas de ICS nosocomial por *Klebsiella spp.* produtora de Beta-lactamase de espectro expandido

Para estudar as características clínico-epidemiológicas das ICS hospitalar por *Klebsiella spp.* produtores ESBL +, foi realizado um estudo do tipo retrospectivo transversal.

### **3.5.2 – Estudo dos fatores de risco associados à letalidade de ICS nosocomial por *Klebsiella spp.* produtora de Beta-lactamase de espectro expandido**

Para estudar os fatores associados à letalidade de ICS hospitalar por *Klebsiella spp.* produtores ESBL +, foi realizado um estudo retrospectivo, do tipo “nested-case” entre os pacientes que sobreviveram e aqueles que evoluíram ao óbito.

### **3.6 – Definição de caso**

Foram considerados caso do estudo, os neonatos com mais de 48 horas de admissão em UTI, com pelo menos uma hemocultura positiva para *Klebsiella spp.* produtores ESBL +, identificada pelo setor de Microbiologia do Laboratório da FSCMP, durante o período do estudo, acompanhada de evidência clínica de ICS. Em pacientes com mais de um episódio de ICS por *Klebsiella spp.* produtores ESBL + em uma ou mais internações, foi considerado somente o primeiro episódio.

Para a seleção dos prontuários que foram analisados primeiramente analisaram-se resultados de hemoculturas no período de 2006 a 2009 arquivados na CCIH da instituição na qual foi realizada a pesquisa. Após esta seleção, foram solicitados os prontuários ao arquivo e efetuada assim a leitura criteriosa dos prontuários sendo preenchida a ficha de coleta de dados.

### 3.7 – Critérios de exclusão

Foram considerados como critérios de exclusão do estudo:

- Hemocultura positiva para outro agente bacteriano ou fungo até 72 horas antes da colheita da primeira amostra positiva para BGN ESBL +
- Pacientes que adquiriram infecção em outras alas da Unidade de Neonatologia;
- Procedência de outro serviço hospitalar;
- Prontuários com dados incompletos;
- Prontuários não localizados no Arquivo Médico da FSCMP;

### 3.8 – Dados coletados e exposição às variáveis

Foi elaborado para o estudo roteiro para coleta de dados, sendo aplicado na análise de prontuários de recém-nascidos com diagnóstico de ICS para os agentes de interesse da pesquisa na UTI neonatal (anexo A). Foram coletados os seguintes dados: data de nascimento, idade gestacional, peso ao nascimento, data de admissão na UTI, sexo, data do episódio da ICS nosocomial, procedimento cirúrgico e para os fatores de risco: uso prévio de antimicrobiano e uso de cefalosporinas de 3ª geração, presença e tempo de cateter vascular central, presença e tempo de sonda vesical, presença e tempo de ventilação mecânica, tempo de internação prévio à bacteremia, corticoterapia, granulocitopenia, adequação da terapia antimicrobiana e data da saída e tipo de evolução (alta ou óbito).

Foram ainda coletados dados específicos como peso ao nascer, escore de APGAR (1º e 5º minuto) e dados referentes aos fatores de risco para IRAS, como: febre materna em menos de 48 horas, ITU em curso ou não tratada, realização de cerclagem, IG inferior a 35 semanas, bolsa amniótica rota há mais e 18 horas.

Os casos foram estudados em relação à exposição das variáveis, consideradas como fatores de risco do evento da bacteremia por BGN ESBL + após admissão. As variáveis: uso prévio de antimicrobiano, cateter vascular central, sonda vesical, ventilação mecânica, corticoterapia, neutropenia, foram consideradas presentes, até 48 horas antes do evento da bacteremia.

### **3.9 – Definições empregadas**

Para os neonatos foram utilizados alguns critérios específicos, dadas as peculiaridades fisiopatológicas dos quadros infecciosos. Abaixo segue os critérios propostos pela ANVISA (2008) nos Critérios Nacionais de Infecção Relacionadas à Assistência à Saúde em Neonatologia, com base em definições utilizadas pelo CDC (2008).

#### **3.9.1 - Infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) com confirmação microbiológica**

Em relação às infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) com confirmação microbiológica são considerados os critérios que apresentamos a seguir (CDC, 2008):

**CRITÉRIO 01:** Uma ou mais hemoculturas positivas por microrganismos não contaminantes da pele em que o microrganismo não esteja relacionado à infecção em outro sítio;

**CRITÉRIO 02:** Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa reconhecidas em relação com infecção em outro local: instabilidade térmica, bradicardia, apnéia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, alteração de níveis glicêmicos (hipoglicemia e hiperglicemia), instabilidade hemodinâmica, hipoatividade / letargia.

E pelo menos um dos seguintes:

a. Microrganismos contaminantes comuns da pele (difteróides, *Propriosebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, Estafilococos coagulase negativo ou micrococcos) cultivados em pelo menos duas hemoculturas colhidas em dois locais diferentes, com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas;

b. Estafilococo coagulase negativo cultivado em pelo menos 01 hemocultura periférica de paciente com cateter vascular central (CVC);

Obs. 1: Em caso de isolamento de estafilococo coagulase-negativo em somente 01 hemocultura, valorizar a evolução clínica, exames complementares (hemograma e Proteína C reativa – valor preditivo negativo destes exames é de 99%) e crescimento do microrganismo nas primeiras 48 horas de incubação. O crescimento após este período sugere contaminação. Se a amostra positiva colhida for somente de CVC não valorizar como agente etiológico da infecção.

### **3.9.2 - Infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) sem confirmação microbiológica**

Para reconhecer uma IPCS sem confirmação microbiológica, ou seja, uma sepse clínica, deve-se encontrar um dos seguintes critérios:

**CRITÉRIO 01** - Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa reconhecida: instabilidade térmica, apnéia, bradicardia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, alteração de níveis glicêmicos (hipoglicemia ou hiperglicemia), instabilidade hemodinâmica e hipoatividade / letargia.

E todos os seguintes critérios:

- a. Hemograma com  $\geq 3$  (três) parâmetros alterados (vide escore hematológico em anexo) e/ou Proteína C Reativa quantitativa alterada
- b. Hemocultura não realizada ou negativa;
- c. Ausência de evidência de infecção em outro sítio;
- d. Terapia antimicrobiana instituída e mantida pelo médico assistente.

### **3.9.3 - Infecção primária da corrente sanguínea associada ou relacionada ao CVC**

Foi considerada IPCS associada ao CVC, se CVC presente no momento do diagnóstico ou até 48 horas após a sua remoção. Não há tempo mínimo de permanência do CVC para considerá-lo como associado à IPCS.

De acordo com as novas diretrizes de vigilância epidemiológica dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) e Rede Nacional de Segurança na assistência à Saúde (NHSN, *National Healthcare Safety Network*) as IPCS só são classificadas como associadas aos CVC (umbilical, PICC, etc.) se os mesmos estiverem presentes no momento do diagnóstico da infecção ou até 48 horas após a sua remoção (CDC, 2008).

São consideradas IPCS relacionada ao CVC uma das seguintes situações:

- a. hemocultura central e periférica com o mesmo microrganismo, espécie e antibiograma e crescimento na amostra central com diferença de tempo de positividade maior que 2 horas (crescimento mais precoce) que a amostra periférica. Este método só pode ser realizado quando forem utilizados métodos automatizados para hemocultura. Este critério da diferença do tempo de positividade da hemocultura ainda não está validado para o recém-nascido;

- b. Ponta do CVC com o mesmo microrganismo da hemocultura periférica (crescimento  $\geq$  a 15 UFC/campo pela técnica semi-quantitativa);
- c. Presença de IPCS e purulência no sítio de inserção do CVC

### **3.9.4 – Infecção da corrente sanguínea hospitalar**

#### **3.9.4.1 – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde precoce de provável origem materna**

Segundo a definição dos critérios nacionais de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) em neonatologia, IRAS precoce materna é a infecção cuja evidência diagnóstica (clínica / laboratorial / microbiológica) ocorreu nas primeiras 48 horas de vida com fator de risco materno para infecção, sendo os fatores de risco materno: bolsa rota maior que 18h, cerclagem, trabalho de parto em gestação menor que 35 semanas, procedimentos de medicina fetal nas últimas 72 horas, infecção do trato urinário (ITU) materna sem tratamento ou em tratamento a menos de 72 horas, febre materna nas últimas 48 horas, corioamnionite e colonização pelo estreptococo B em gestante, sem quimioprofilaxia intraparto, quando indicada.

#### **3.9.4.2 – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde tardia de origem hospitalar**

Infecção cuja evidência diagnóstica (clínica / laboratorial / microbiológica) ocorre após as primeiras 48 horas de vida. Será considerada como IRAS neonatal tardia de origem hospitalar aquela infecção diagnosticada enquanto o paciente estiver internado em Unidade de Assistência Neonatal.

Nesta pesquisa foram considerados os episódios de ICS tardia de origem hospitalar que apresentavam como agente etiológico do agravo o BGN *Klebsiella spp.* ESBL.

#### **3.9.4.3 – Fonte da infecção da corrente sanguínea**

As ICS serão classificadas quanto a fonte em (PITTET, 1993):

**-Infecção Primária da Corrente Sanguínea-** define IPCS a infecção em que não foi evidenciada a fonte da infecção. Estão incluídas neste grupo as infecções relacionadas aos cateteres vasculares (venosos ou arteriais). Neste caso, a evidência clínica utilizada foi a presença de secreção purulenta no local da punção.

**-Infecção da Corrente Sanguínea Secundária** - refere-se àquelas ICS que se desenvolvem subsequentemente a uma infecção clinicamente documentada ou com isolamento do mesmo agente, em outro sítio do organismo.

#### **3.9.5 – Tempo de internação dos pacientes com ICS**

O período decorrido desde a internação do paciente até a alta, óbito ou transferência para outro hospital foi denominado tempo total de internação. O tempo de internação prévia à ICS ou tempo de aparecimento da bacteremia compreenderá o período desde a internação até o dia da coleta da hemocultura representativa da ICS.

### 3.9.6 – Corticoterapia

É considerada presente quando houver o uso de qualquer droga deste grupo de fármacos por pelo menos uma semana precedendo o episódio de bacteremia.

### 3.9.7 – Neutropenia

A presença de granulocitopenia foi definida como a contagem do número de neutrófilos em hematimetria realizada 24 horas antes ou após a colheita da hemocultura em que for isolado *Klebsiella spp.* produtores ESBL +.

Com o objetivo de otimizar o diagnóstico da sepse, Rodwell *et al* (1988, apud ANVISA, 2008), desenvolveram um escore hematológico que considera um ponto para cada uma das seguintes características:

- leucocitose ou leucopenia (considerar leucocitose  $\geq 25.000$  ao nascimento ou  $\geq 30.000$  entre 12 e 24 horas ou acima de  $21.000 \geq 48$  horas. Considerar leucopenia  $\leq 5.000$ )
- neutrofilia ou neutropenia;
- elevação de neutrófilos imaturos;
- índice neutrofílico aumentado;
- razão dos neutrófilos imaturos sobre os segmentados  $\geq 0,3$ ;
- alterações degenerativas nos neutrófilos com vacuolização e granulação tóxica;
- plaquetopenia ( $<150.000/mm^3$ ).

Nesta metodologia um escore  $\geq 3$  oferece sensibilidade de 96% e especificidade de 78%, e um escore de 0, 1 ou 2 fornece valor preditivo negativo de 99%. Ressalta-se que

este método não se constitui isoladamente um teste definitivo para diagnosticar sepse, já que não identifica todos os neonatos sépticos com as mesmas características.

Os valores de neutrófilos em recém-nascidos para a definição do escore descrito encontram-se discriminados ao final desta pesquisa (Anexo C)

### **3.9.8 – Uso prévio de Antimicrobiano**

É considerada antibioticoterapia **prévia** quando um antimicrobiano sistêmico for usado até 48 horas antes do episódio de ICS.

### **3.9.9 – Adequação da terapêutica antimicrobiana**

A terapia antimicrobiana é considerada **adequada** quando pelo menos um dos antimicrobianos, ao qual a bactéria identificada for sensível "in vitro", estiver sendo utilizado nas 48 horas após a colheita da hemocultura. A terapia foi designada **corrigida**, se um dos antibióticos ao qual o microrganismo apresentar sensibilidade "in vitro", for introduzido somente após 48 horas da obtenção da primeira hemocultura positiva. Se o agente bacteriano isolado não for sensível "in vitro" a nenhum dos antimicrobianos empregados no tratamento do paciente ou se este não estiver usando nenhum antibiótico, a terapêutica foi considerada **inadequada**.

### **3.9.10 – Letalidade**

O óbito foi considerado relacionado à ICS, se ocorrer sem nenhuma outra causa

documentada, até o 14º dia após a primeira hemocultura positiva para BGN ESBL +.

A morte foi considerada como não relacionada à ICS, diante da presença de outra causa definida ou se ocorreu após 14 dias de ICS ter sido evidenciada.

### **3.10 – Análise Estatística**

As variáveis coletadas dos casos foram armazenadas em um banco de dados, no programa EXCEL. Foi utilizado para análise dos dados o programa *Biostat* versão 5.0 (AYRES, 2007).

A distribuição das ICS por BGN (*Klebsiella spp.*) ESBL em RN de UTI neonatal quanto aos dados clínico-epidemiológicos e fatores de risco para a letalidade foi descrita na forma de percentual (variáveis categóricas), média e desvio padrão (variáveis contínuas). Estas estimativas foram descritas também separadamente entre casos que receberam alta por melhora e casos que foram a óbito.

A taxa de letalidade foi calculada partindo-se da divisão entre o número de óbitos relacionados à Infecção relacionada à Assistência em Saúde (IRAS) pelo número total de indivíduos da amostra.

Os indivíduos que foram a óbito relacionado a IRAS e os indivíduos que receberam alta por melhora foram comparados quanto às variáveis categóricas através do teste Exato de Fisher.

As variáveis categóricas usadas foram: sexo, classificação da idade gestacional, execução de pré-natal, classificação de peso ao nascer, bolsa rota, ITU, cirurgia prévia, uso de cateter, tipo de cateter utilizado, execução de sondagem vesicular, neutropenia, NPP,

síndrome séptica, choque séptico, espécie infecciosa, fonte primária, fonte secundária e adequação terapêutica.

As variáveis contínuas foram: período entre nascimento e internação (dias), idade gestacional (semanas), índice de APGAR no 1º minuto, índice de APGAR no 5º minuto, índice de APGAR médio (média de APGAR do 1º e 5º minuto), tempo de internação (dias), peso ao nascer (gramas), número de consultas, tempo de uso de cateter umbilical, número de antibióticos utilizados, tempo de administração de antimicrobianos.

Para a análise univariada dos fatores de risco estudados, para aquisição e para letalidade, foi utilizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Em todos os testes foram aceitos como significantes os resultados com risco inferior à 0,05 ou 5%.

### **3.11 – Aspectos Éticos**

Considerando as diretrizes e normas regulamentadoras, contidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que trata das pesquisas envolvendo seres humanos, informamos que o presente estudo analisou prontuários de pacientes internados em UTI neonatal com diagnóstico de ICS por *Klebsiella spp.* produtora de Beta-lactamase de espectro expandido, respeitando o sigilo médico e proteção à identidade dos pacientes.

A análise de hemoculturas de diagnóstico etiológico das ICS já compõe a rotina do manejo clínico dos pacientes internados nas UTI participantes do estudo, e tal procedimento não acarreta riscos à saúde dos pacientes.

Foi elaborado termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para autorização da instituição na qual foi realizada a pesquisa (Anexo D). Não foi necessária a

elaboração de Termo de consentimento livre e esclarecido aos pacientes tendo em vista que este estudo foi de base retrospectiva. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição para sua realização (Anexo E).

#### 4 – RESULTADOS

Foram identificados durante o período de 01 de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2009, 70 pacientes com episódio de ICS hospitalar por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL internados na instituição, sendo destes 49 de pacientes da neonatologia. Dos 49 prontuários analisados da neonatologia, 22 foram descartados devido à falta de dados ou por não se enquadrarem nos critérios de inclusão da amostra. Abaixo segue gráfico demonstrativo da amostra com o número de casos de ICS por *Klebsiella spp.* ESBL analisados no estudo no período de 01 de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2009 (Gráfico 1).

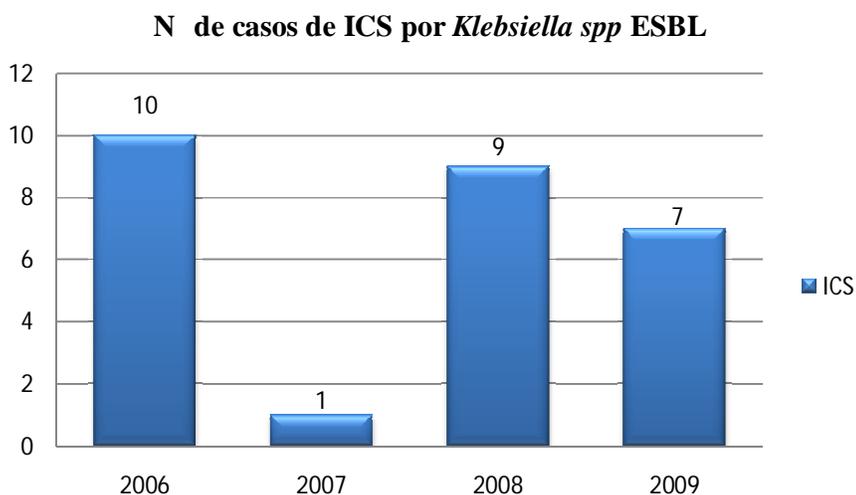


Gráfico 1 – Casos de IPCS por *Klebsiella spp.* ESBL no período de 2006 a 2009 na UTI neonatal da FSCM – PA

#### **4.1 – Características clínico-epidemiológicas das ICS associadas à Assistência a saúde por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL**

A amostra final foi composta por 27 (vinte e sete) casos de ICS relacionada à assistência à saúde hospitalar por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL. A maioria dos RN era de prematuros (21/27), com a idade gestacional média de 34 semanas variando de 27 a 41 semanas. Os episódios de ICS foram mais frequentes em neonatos com peso ao nascimento  $\leq 1500$  g, 40,7 % (11/27) dos casos, sendo que 14,8% (4/27) abaixo de 1000g. Cerca de 44,4% (12/27) são do sexo feminino, 55,6% (14/27) do sexo masculino e um RN apresentava sexo indeterminado (genitália ambígua).

O tempo médio de internação dos pacientes com episódios de ICS por *Klebsiella spp.* ESBL + foi de 40,51 dias, variando de 5 a 101 dias (DP =  $\pm 29,61$ ). O tempo médio de aparecimento da ICS foi de 12,2 dias, variando de 5 a 24 dias após a data de admissão na UTI Neonatal (nascimento).

Na Tabela a seguir são apresentados os dados demográficos e características clínicas descritas dos 27 pacientes analisados na amostra (Tabela 2)

Tabela 2 – Características demográficas e clínicas dos 27 neonatos com ICS por agentes do gênero *Klebsiella* ESBL (+) no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2009 na FSCM-PA

Variáveis	N	%	Média	Desvio padrão
<b>Sexo</b>				
Masculino	14	55,6	-	-
Feminino	12	44,4	-	-
<b>Peso ao nascer</b>				
≤1000 g	4	16,7	-	-
1001-1500g	7	29	-	-
1501-2000g	6	25	-	-
2001 -2500 g	4	16,7	-	-
>2500 g	3	12,5	-	-
<b>Idade Gestacional</b>				
<34 semanas	9	7,5	-	-
≥34 semanas	15	2,5	-	-
<b>Número de consultas</b>				
< 7	14	60,8	-	-
> ou = 7	9	39	-	-
<b>Apgar 1º min</b>				
≤3	8	32	-	-
≥4 e <7	9	36	-	-
≥7	8	32	-	-
<b>Apgar 5º min</b>				
≥4 e <7	1	4,5	-	-
≥7	21	95,5	-	-
<b>Tempo de permanência em UTI (dias)</b>				
			40,51	± 29,61
<b>Cateter vascular central</b>				
Sim	16	59,3	-	-
Não	11	40,7	-	-
<b>Ventilação mecânica</b>				
Sim	27	100	-	-
Não	0	0	-	-
<b>Sonda vesical de demora</b>				
Sim	2	7,4	-	-
Não	25	92,6	-	-
<b>Nutrição parenteral</b>				
Sim	17	2,9	-	-
Não	0	7,0	-	-
<b>Neutropenia</b>				
Sim	8	6,6	-	-
Não	9	3,3	-	-
<b>Antibioticoterapia</b>				
Adequada	14	51,8	-	-
Inadequada	12	44,4	-	-
Corrigida	1	3,70	-	-
<b>Antibioticoterapia prévia a ICS</b>				
Sim	27	100	-	-
Não	0	0	-	-
<b>Evolução</b>				
Alta por melhora	9	3,3	-	-
Óbito IRAS	14	1,8	-	-
Óbito não IRAS	4	4,8	-	-

A maioria das infecções foi provocada por bactérias da espécie *Klebsiella pneumoniae* (52%) seguida de *Klebsiella oxytoca* e em 15% não houve identificação da espécie de *Klebsiella spp.* (Figura 6).

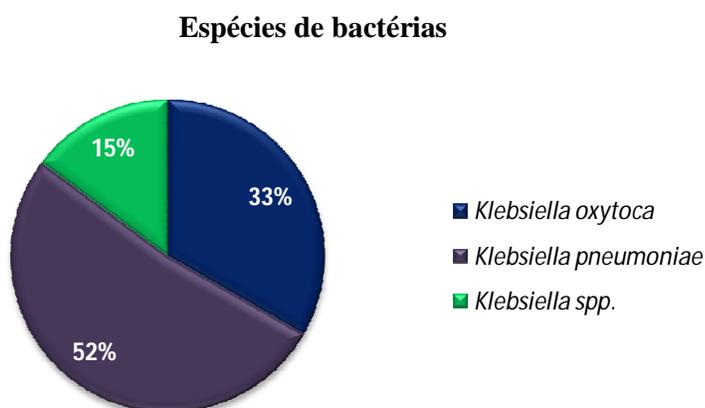


Gráfico 2 – Proporção de espécies de *Klebsiella spp.* ESBL (+) encontradas nos resultados de hemoculturas dos neonatos no período de 2006 a 2009 na FSCM-PA.

#### 4.2 – Fatores de risco associados à letalidade por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL

A mortalidade geral encontrada nos pacientes com ICS por *Klebsiella spp.* ESBL + foi 66,7 % (18/27). Considerando a mortalidade relacionada ao episódio de infecção, ou seja, até o 14º dia da bacteremia, a letalidade foi de 51,8 % (14/27). Cerca de 44% dos RN que desenvolveram ICS por essa bactéria gram-negativa produtora de ESBL receberam terapia considerada inadequada.

O episódio de ICS ocorreu em média em torno de 10,7 dias após a internação nos pacientes que morreram e 13 dias naqueles que apresentaram sobrevida. O tempo de permanência dos cateteres venoso umbilical obteve mediana de 12 dias, da dissecação venosa 31,9 dias, e apenas 1 RN fez uso de PICC. Dos RN que estavam em uso de cateter umbilical (13), 4 apresentaram o óbito relacionado a IRAS por *Klebsiella spp.* e dos que estavam em

uso de dissecação (8) 3 também apresentaram óbito nas mesmas condições. O RN que estava com PICC apresentou óbito relacionado à IRAS, não tendo sido observado diferença significativa quanto ao uso ou tipo do CVC entre os dois grupos.

Analisando-se a presença das variáveis estudadas até o 14º dia observou-se que a média dos dias de vida dos pacientes que evoluíram a óbito foi 19,4 dias em comparação com dos que obtiveram alta por melhora (58 dias) foi significativamente menor.

Todos os RN da amostra fizeram uso de ventilação mecânica durante a internação, sendo o tempo médio de permanência do procedimento da amostra geral de 13,8 dias. Também foi observado que todos os RN realizaram antibioticoterapia previamente ao episódio de ICS tardia. Dos 14 RN que apresentaram óbito relacionado a IRAS o tempo médio de permanência foi 11,1 dias.

As ICS que cursaram com choque séptico representaram 25,9% dos casos (7/27). Destes casos 5 apresentam como desfecho o óbito relacionado a IRAS, 1 apresentou o óbito em período superior a 14 dias após a detecção da bacteremia e 1 apresentou alta por melhora.

Dentre os fatores de risco materno o que se destacou em relação à letalidade foi a idade gestacional inferior a 35 semanas. Neste caso 6 dos 11 (54,5%) dos RN com IG < 35 semanas apresentaram óbito relacionado a IRAS. As variáveis analisadas para a letalidade estão descritas na Tabela 3, 4 e 5.

A tabela 3 apresenta a distribuição de RN com ICS quanto à evolução clínica em relação às variáveis categóricas. A tabela 4 a distribuição de RN com ICS quanto à evolução clínica em relação às variáveis contínuas.

Na tabela 5 observamos os valores médios de diversas variáveis clínicas contínuas em RN infectados quanto à evolução clínica.

Tabela 3 – Distribuição de RN com ICS por agentes do gênero *Klebsiella* ESBL (+) no período de 2006 a 2009 na FSCM-PA quanto à evolução clínica.

Variável	Total	Média / DP Total	Alta	Média Altas	Óbitos IRAS	Médias Óbitos por IRAS	*P valor
<b>Sexo</b>							
Masculino	14 (52%)	-	6 (67%)	-	8 (57%)	-	0,5836
Feminino	12 (44%)	-	3 (33%)	-	5 (36%)	-	
<b>Idade Gestacional</b>	-	34 / ±3,30	-	33,42	-	34,42	
<34 semanas	6 (22%)	-	1 (11%)	-	4 (29%)	-	0,3272
≥34 semanas	21 (78%)	-	8 (89%)	-	10 (71%)	-	
<b>Pré-Natal</b>							
Sim	19 (70%)	-	8 (89%)	-	9 (64%)	-	0,1930 NR
Não	4 (15%)	-	0 (0%)	-	3 (21%)	-	
<b>ITU materna</b>							
Sim	4 (15%)	-	2 (22%)	-	1 (7%)	-	0,3320
Não	23 (85%)	-	7 (78%)	-	13 (93%)	-	
<b>Nº de Consultas</b>							
< 7	14 (60,9%)	-	7 (78%)	-	6 (43%)	-	0,1056
≥ 7	9 (39,1%)	-	1 (11%)	-	6 (43%)	-	
<b>Bolsa Rota</b>							
Sim	4 (15%)	-	2 (22,2%)	-	1 (7,14%)	-	0,3320
Não	23(85%)	-	7 (77,8%)	-	13 (92,85%)	-	
<b>CVC</b>							
Sim	16 (59,3%)	-	6 (66,7%)	-	6 (42,9%)	-	0,2468
Não	11 (40,7%)	-	3 (33,3%)	-	8 (57,1%)	-	
<b>SVD</b>							
Sim	2 (7%)	-	0 (0%)	-	1 (7%)	-	0,6087 NR
Não	25 (93%)	-	9 (100%)	-	13 (93%)	-	
<b>Cirurgia Prévia</b>							
Sim	5 (18,51%)	-	1 (11,1%)	-	3 (23%)	-	0,4496
Não	22 (81,48%)	-	8 (88,9%)	-	10 (76,9%)	-	
<b>Neutropenia</b>							
Sim	18 (67%)	-	4 (44%)	-	10 (71%)	-	0,1959
Não	9 (33%)	-	5 (56%)	-	4 (29%)	-	
<b>NPP</b>							
Sim	17 (63%)	-	8 (89%)	-	7 (50%)	-	0,0691
Não	10 (37%)	-	1 (11%)	-	7 (50%)	-	
<b>Choque Séptico</b>							
Sim	7 (26%)	-	1 (11%)	-	5 (36%)	-	0,2082
Não	20 (74%)	-	8 (89%)	-	9 (64%)	-	
<b>Total</b>	<b>27</b>	-	<b>9</b>	-	<b>14</b>	-	

Óbitos IRAS = óbitos relacionados a IRAS; óbitos não-IRAS = Óbitos não relacionados a IRAS; ITU = infecção do trato urinário materna não tratada ou em tratamento; NPP = nutrição parenteral; VM: ventilação mecânica; NC: não calculável.\* Teste de Fisher.

Tabela 4 – Distribuição de RN com ICS por agentes do gênero *Klebsiella* ESBL (+) no período de 2006 a 2009 na FSCM – PA quanto à evolução clínica.

Variável	Total	Média / DP Total	Alta	Média das Altas	Óbitos IRAS	Média dos Óbitos por IRAS
<b>Peso ao Nascer</b>		1785.2 / ± 880,76		1481.25		1978,75
1000 g	4 (16,7 %)	-	1 (12,5%)	-	3 (25%)	-
1001-1500g	7 (29,1%)	-	3 (37,5%)	-	2 (16,7%)	-
1501-2000g	6 (25%)	-	3 (37,5%)	-	2 (16,7%)	-
2001 -2500 g	3 (12,5%)	-	1(12,5%)	-	2 (16,7%)	-
>2500 g	4 (16,7%)	-	0 (0%)	-	3 (25%)	-
<b>Permanência na UTI (dias)</b>		40.51 / ±29.6		58.44		19,35
<b>Período para início da bacteremia (dias)</b>		12,22 / ±5,13		13		10,78

Tabela 5 – Valores médios de diversas variáveis clínicas em RN infectados com *Klebsiella spp.* quanto à evolução clínica.

	RN que adquiriram ICS			
	Média Geral	DP	Média (óbitos)	Média (Alta)
<b>Idade Gestacional (semanas)</b>	33.59	3.29	33.64	33.42
<b>Apgar 1º minuto</b>	4.66	2.83	5.85	4.17
<b>Apgar 5º minuto</b>	7.38	3.35	8.28	7.05
<b>Peso ao nascer</b>	1785.2	880.76	1937.18	1481.25
<b>Tempo de Internação</b>	40.51	29.6	31.55	58.44
<b>Tempo de cateter</b>	12.15	6.9	12	12.33
<b>Número de consultas</b>	5.08	3.1	5.13	5
<b>Ventilação mecânica (dias)</b>	12.66	9.65	14.5	9

A média geral inclui dados de RN que foram a óbito relacionado a IRAS e que receberam alta por melhora.

A terapêutica antimicrobiana inadequada (12 casos) contribuiu em 75 % (9/12) com a letalidade nos óbitos relacionados à IRAS (9/11). De todos os RN que receberam a terapêutica adequada, 39% receberam alta e 22% foram a óbito. Enquanto que todos os RN que receberam uma terapêutica não adequada evoluíram ao óbito.

Tabela 6 – Comparação da adequação da terapêutica antimicrobiana e a evolução clínica dos RN com ICS por *Klebsiella spp.* ESBL (+) no período de 2006 a 2009.

Terapêutica	Óbitos IRAS (18)		Alta (9)		*P
	N	%	N	%	
Adequada	4	28,57	9	100	p =0,0017
Inadequada	9	64,28	0	0	
Corrigida	1	7,14	0	0	

\* Exato de Fisher

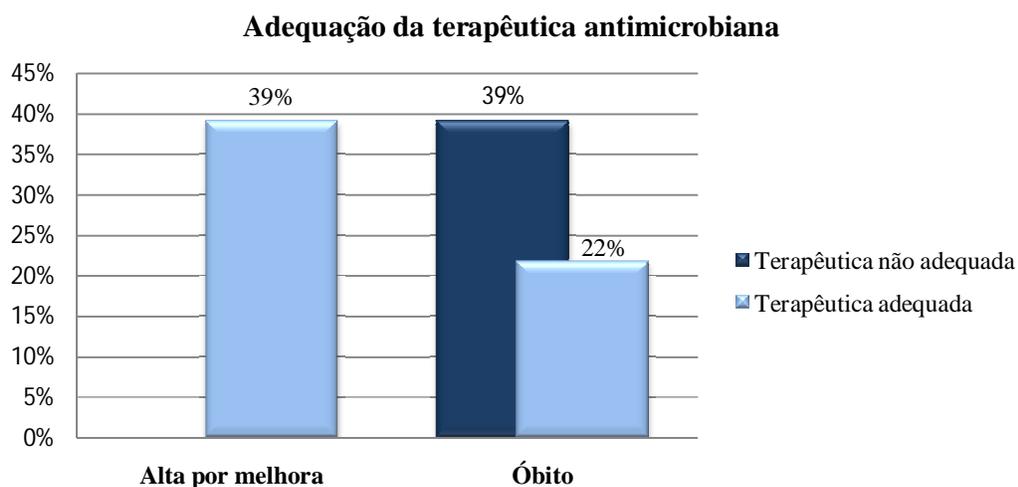


Gráfico 3 – Comparação da adequação da terapêutica antimicrobiana e a evolução clínica dos RN com ICS por *Klebsiella spp.* ESBL (+) no período de 2006 a 2009.

## 5 – DISCUSSÃO

As infecções relacionadas à assistência em saúde causadas por enterobactérias produtoras de ESBL, particularmente *Klebsiella spp.* e *Escherichia coli* vêm sendo demonstradas, na última década, como importante causa de infecção, envolvendo muito frequentemente situações de surto, em pacientes críticos internados em UTI, particularmente neonatos, pacientes com neoplasia e crianças, contribuindo para o aumento da morbimortalidade nesta população.

A prevalência de cepas produtoras de ESBL entre os isolados de *Klebsiella spp.* em unidades assistenciais tem variado consideravelmente, dependendo do centro e região geográfica estudados. O estudo do programa de vigilância SENTRY reportou frequência de aproximadamente 37% nos isolados oriundos da América Latina versus 7% nos Estados Unidos (EUA) (SADER, 1998). Em estudos mais recentes em UTI neonatais e pediátricas, entretanto tem sido reportada entre 30% a até números significativos de 86% em unidades indianas (SHAKIL et al, 2010; LEE et al, 2007; ABDEL et al, 2008; ANANDAN et al, 2009). No presente estudo, foram identificados 27 casos de ICS por *Klebsiella spp.* ESBL (+) em neonatos internados em UTI neonatal, mostrando, a partir da sua distribuição no tempo (Gráfico 1), uma tendência de comportamento endêmico desses BGN na flora hospitalar da unidade estudada durante o período avaliado.

A maioria dos RN que adquiriram ICS por *Klebsiella* produtora de ESBL era de prematuros (77,8%), com a idade gestacional média de 34 semanas, sendo os casos de infecção mais frequentes em neonatos com peso ao nascimento  $\leq 1500$  g, 40,7 %, e com cerca de 15% dos episódios envolvendo prematuro de extremo baixo peso. A prematuridade representa classicamente cenário de risco para a sepse tardia em UTI neonatal (STOLL, 1996), e tem sido associada a infecções por bactérias produtoras de ESBL em estudos recentes (HUANG, ZHUANG e DU, 2007; LEE et al, 2007). Recém-nascidos de baixo peso (PN < 1500 g) apresentaram cerca de 3 a 6 vezes mais chance de adquirir infecção por *Klebsiella* produtora de ESBL quando comparados com controles que evoluíram com infecção por *Klebsiella* não produtora de ESBL durante a sua internação (HUANG, ZHUANG e DU, 2007; ABDEL et al, 2008).

Fatores maternos são considerados de risco para episódios de IRAS neonatal precoce, isto é, aqueles manifestados nas primeiras 48 horas de vida do neonato. Entre os RN estudados, observou-se que as mães apresentaram pré-natal incompleto e em pelo menos 15% delas havia história de ITU materna e rotura prematura de membrana. Estes fatores favorecem a colonização e infecção do RN por bactérias durante o trabalho de parto, tais como *Streptococcus agalactiae* e *Escherichia coli* (STOLL, 1996). Não foi encontrada informação no prontuário sobre o uso de antimicrobianos pela mãe ou o resultado de uroculturas que pudessem sinalizar uma colonização desses neonatos por cepas de *Klebsiella spp.* resistentes presentes no canal de parto materno.

As ICS bacterianas tardias contribuem classicamente para um tempo prolongado de internação de pacientes em UTI neonatal, independente de sua etiologia. As ICS por cepas de *Klebsiella spp.* ESBL (+) também se mostraram um fator de morbidade e elevado custo na terapia de recém-nascidos prematuros, pois manteve um tempo médio de internação de 58,4 dias no grupo de pacientes que sobreviveram a esse episódio de internação. Shakil et al (2010) conduzindo estudo retrospectivo de prevalência em UTI neonatal de hospital terciário indiano, encontrou, através de regressão logística, que a longa permanência do RN em UTI foi o único fator de risco independente encontrado associado à aquisição dos *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* ESBL(+) em neonatos.

Os RN que apresentaram ICS por *Klebsiella spp.* resistente foram submetidos em pelo menos mais da metade dos casos a procedimentos invasivos como os cateteres vasculares centrais e todos haviam sido submetidos a ventilação mecânica, portanto, criando portas de entrada para a ocorrência dessas infecções. Estes dispositivos estão classicamente associados a risco de aquisição de sepse neonatal tardia bacteriana ou fúngica em prematuros (GRAHAM et al, 2007; FEJA et al, 2005; STOLL, 1996). Estudo brasileiro (TRAGANTE et al, 2008), de forma semelhante, documentou que todos os recém-nascidos com *Klebsiella pneumoniae* ESBL foram hospitalizados por mais de 21 dias, necessitaram de ventilação mecânica, cateter vascular central, nutrição parenteral e antibióticos de largo espectro previamente ao episódio da bacteremia.

A mortalidade geral entre os RN que adquiriram ICS por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL foi elevada (66,7%). Quando analisada a letalidade associada a ICS, isto

é, aquela ocorrida até o 14º dia após o episódio da bacteremia, foi observado que mais da metade dos neonatos apresentaram um desfecho desfavorável (51,8%).

As taxas de mortalidade por sepse neonatal tardia por bactérias gram-negativas, independente de seu perfil de resistência, têm sido reportadas como significantes, entre 30-50% (GRAHAM et al, 2007). No número ainda limitado de estudos publicados (SEHGAL et al, 2007; TRAGANTE et al, 2008), sobre a evolução clínica das sepSES causadas por *Klebsiella spp.* resistente (ESBL +), na população neonatal, encontra-se considerável letalidade, variando entre 23,6%-43%, mostrando a grave evolução dos RN após exposição a esse tipo de bactéria. Ademais, cada vez mais vem sendo enfatizado que apenas o fato do RN ter apresentado IRAS por espécies de *Klebsiella spp.* ESBL (+) já se constitui um fator de risco independente para letalidade, independente de qualquer outra condição ou fator de risco do RN. Abdel-Hady et al (2008) conduzindo um estudo de vigilância prospectivo em unidade de terapia intensiva neonatal, na cidade do Egito, demonstrou que os 18 neonatos infectados por cepa de *Klebsiella pneumoniae* com esse perfil de resistência, quando comparados com os 9 RN infectados por *Klebsiella spp.* não-ESBL (+), apresentavam um risco relativo de evoluir para óbito de 3,2 (CI 95: 1,2-8,3)

Fatores de risco para mortalidade neonatal como índice de Apgar no quinto minuto abaixo de três ou entre quatro e sete, idade gestacional até 36 semanas, número de consultas de pré-natal abaixo de três e baixo peso ao nascer vêm sendo exaustivamente estudados e demonstrando seu impacto negativo na sobrevivência neonatal, independente de sua condição infecciosa (CARVALHO et al, 2007; MARTINS e MELÉNDEZ, 2004; BRITO, 2003; RIBEIRO, 2010). No estudo, não houve diferença na idade gestacional entre os RN que evoluíram a óbito e aqueles que sobreviveram após um episódio de ICS por *Klebsiella* ESBL (+), mostrando que a prematuridade já era uma característica inata da população de neonatos estudada.

A evolução para choque séptico em mais de um terço dos neonatos que morreram e a presença de neutropenia em cerca de 70% desses RN chamam a atenção neste estudo. Apesar de não atingir significância estatística, muito provavelmente pela amostra reduzida de pacientes, estas condições são apontadas como preditores de evolução desfavorável durante o curso de ICS, particularmente em pacientes críticos e imunodeprimidos tais como aqueles

internados em UTI pediátrica e neonatal, exigindo medidas de suporte hemodinâmico precoces e efetivas (BRIERLEY et al, 2009).

Todos os RN que apresentaram bacteremia por *Klebsiella* ESBL (+) haviam recebido algum antimicrobiano previamente ao episódio de infecção, na grande maioria (100%), representado pela ampicilina e um aminoglicosídeo (amicacina e gentamicina), esquema inicial de tratamento de sepse precoce, e apenas um RN recebeu a associação de PCG e amicacina. Entretanto, nenhum neonato havia recebido cefalosporina de terceira geração, fator este considerado como um dos mais importantes na aquisição de infecção por *Klebsiella* ESBL (+).

A não prescrição de cefalosporina de terceira na amostra estudada é decorrente da implementação de política de racionalização de antimicrobianos pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar na unidade de neonatologia do hospital, substituindo as cefalosporinas de terceira geração por piperacilina-tazobactam a partir de outubro de 2004 (comunicação pessoal Dra Irna Carneiro). Alguns estudos têm demonstrado fortemente este tipo de associação (HUANG, ZHUANG e DU, 2007) e sugerido substituição dessa classe de antimicrobianos por antibióticos de menor espectro de atividade como amicacina ou ainda por antimicrobianos de segunda linha como cefepime e; ou beta-lactâmico associado a inibidor de beta-lactamase (ex: piperacilina/tazobactam) para redução da emergência de bactérias produtoras de ESBL (FLIDEL et al, 2003; LEE et al, 2007).

Portanto, o primeiro grande passo para um tratamento adequado e racional das infecções em unidade de terapia intensiva neonatal é a acurácia do diagnóstico da infecção e o conhecimento dos microrganismos que compõem a microbiota da unidade e seus padrões de sensibilidade, através de vigilância ativa de culturas.

A terapia antimicrobiana inadequada ou a demora de uma terapia adequada em pacientes críticos (CORDERY et al, 2008) e principalmente em uma população, onde caracteristicamente, o sistema imunológico assim como as barreiras cutâneas e mucosas são imaturos, contribui para um risco elevado de morte, o que tem sido demonstrado em estudos envolvendo prematuros com ICS causada por *Klebsiella* resistente ESBL (VELAPHI,

WADULA, NAKWA, 2009). Neste estudo todos os RN que evoluíram para o óbito receberam terapia inadequada, diferente dos neonatos que sobreviveram, onde a equipe assistencial introduziu tratamento considerado adequado à maioria deles. Esta foi a única variável que apresentou diferença significativa entre os grupos de pacientes quanto ao desfecho.

Nas infecções por enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro expandido e, portanto, capazes de hidrolizar cefalosporinas de terceira geração como ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima e o monobactâmico aztreonam, os antimicrobianos considerados de escolha para terapia pertencem ao grupo do carbapenem (imipenem e meropenem), que mantêm estabilidade de sua molécula diante das ESBL (VELAPHI, WADULA, NAKWA, 2009).

Tal fato representa um grande problema no manejo terapêutico desses neonatos, já que os carbapenens são antibióticos dotados de amplo espectro de atividade, incluindo bactérias aeróbias gram-negativas e gram-positivas e anaeróbios, e quando prescritos acabam por determinar um grande vazio na microbiota do RN prematuro, principalmente a intestinal, cuja composição em geral encontra-se retardada. Isto predisporia à ocorrência de infecções graves por leveduras (candidemia) e por bactérias gram-negativas multiresistentes, em especial os BGN não fermentadores, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Burkholderia cepacea* e *Stenotrophomonas maltophilia*. Estas drogas devem sempre ser consideradas drogas de uso em situações específicas e pontuais nas UTI neonatal, na dependência da flora hospitalar de cada unidade, e nunca de forma rotineira (PATEL e SAIMAN, 2010).

Algumas limitações do presente estudo como a amostra reduzida de casos e a falta de controles representados por RN infectados por *Klebsiella spp.* não produtora ESBL (+) provavelmente dificultaram a demonstração de associações das variáveis estudadas com a evolução ao óbito nesses pacientes. Entretanto, o estudo enfatizou a gravidade das infecções por bactérias gram-negativas produtoras de ESBL em UTI neonatal, mostrando a importância do monitoramento da flora hospitalar nessas unidades, da suspeita diagnóstica acurada e o acerto da terapia antimicrobiana. Por outro lado, é importante lembrar que programas adequados de racionalização de antimicrobianos evitando o uso abusivo e incorreto destes

medicamentos associado à aderência por parte da equipe assistencial das medidas de bloqueio da disseminação de bactérias resistentes como higienização das mãos, isolamento e corte de RN infectados e/ou colonizados constituem estratégias eficazes para o controle dessas infecções.

## CONCLUSÃO

- As ICS por *Klebsiella spp.* produtora de ESBL ocorreram em neonatos prematuros de baixo peso, em uso de cateter vascular central, submetidos à ventilação mecânica associada ao uso de antimicrobiano prévio não pertencente às cefalosporinas de terceira geração, a partir da segunda semana de vida ou de admissão na UTI neonatal, permanecendo por tempo prolongado de internação. Houve predomínio da espécie *Klebsiella pneumoniae* (52%) entre os isolados identificados no estudo.

-A mortalidade neonatal geral e a aquela até o 14º dia após a ICS por *Klebsiella spp.*, ESBL (+) foram elevadas, 66% e 51%, respectivamente, refletindo a gravidade das infecções por bactérias gram-negativas produtoras de ESBL em unidade de terapia intensiva neonatal.

-A evolução para choque séptico em mais de um terço dos neonatos que morreram, a presença de neutropenia em cerca de 70% desses RN representaram significância clínica, porém não diferenciou estatisticamente os neonatos que evoluíram ao óbito ou os que sobreviveram.

-A terapia antimicrobiana inadequada esteve associada à letalidade por ICS por *Klebsiella ESBL*, sinalizando a importância do diagnóstico acurado e o acerto da terapia antimicrobiana empírica precoce.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL, H. H.; HAWAS, S.; EL-DAKER, M.; EL-KADY, R. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. **J Perinatol.** v. 28, n. 10, 685-90, Jun. 2008.

ALMEIDA, Elaine Alvarenga de. Bactérias multirresistentes. In: COUTO, R. C.; PEDROSA, T. M. **Guia prático de Controle de Infecção Hospitalar: Epidemiologia, Controle e Terapêutica.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 234.

ALMEIDA, Elaine Alvarenga de. Bactérias multirresistentes. In: COUTO, R. C.; PEDROSA, T. M. **Guia prático de Controle de Infecção Hospitalar: Epidemiologia, Controle e Terapêutica.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 234.

ALMEIDA, M. C. L. **Sepse de origem hospitalar por *Klebsiella spp.* em unidades neonatais: evolução clínica.** Dissertação. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo, 2005. p. 61.

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Crit Care Med**, v. 20, p. 864-74, 1992.

AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS. New classification of physical status. **Anesthesiology**. v. 117, n. 24, 1963.

ANANDAN, S.; NIRANJAN, T.; VEERARAGHAVAN, B.; JANA, A. K. Prevalence of Extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* in a Neonatal Intensive Care Unit Indian. **Pediatrics**. n. 46, p. 1106-1107, 2009.

ANVISA. NEONATOLOGIA: *Cr terios nacionais de infec o relacionadas   assistência   saúde*. Brasília: **Anvisa**, 2007. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/manual\\_definicao\\_criterios\\_nacionais\\_infec%EF%F5es\\_relacionadas\\_assistencia\\_saude\\_neonatologia.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/manual_definicao_criterios_nacionais_infec%EF%F5es_relacionadas_assistencia_saude_neonatologia.pdf)> Acesso em: 05 nov. 2009.

ARMENIAN S. H.; SINGH J.; ARRIETA, A. C. Risk factors for mortality resulting from bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. **Pediatr Infect DisJ**.v. 24, n.4, p. 309-14, Apr. 2005.

ARMOND, Guilherme Augusto; ROMANELLI, Roberta Maia de Castro. Infec es em neonatologia. In: **Infec es hospitalares: epidemiologia, preven o e controle**. Rio de janeiro: Guanabara Koogan, 2005, cap. 4, p. 152 - 168.

AYRES, Manoel; AYRES JR, Manoel; AYRES, Daniel Lima; SANTOS, Alex Santos dos. **BioEstat 5.0: aplica es estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. Belém: Manoel Ayres, 2007.

BINGEN E. H.; DESJARDINS, P.; ARLET, G. et al. Molecular epidemiology of plasmid spread among extended-broad-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a pediatric hospital. **J Clin Microbiol**. v. 31, p. 179 – 184, 1993.

BOLICK, Dianna. **Segurança e Controle de infec o**. Rio de janeiro: Reichmann & Affonso Editores, 2000.

BONE, R.C.; BARLK, R. A.; CERRA, F. B.; DELLINGER, R. P.; FEIN, A. M.; KNAUS, W. A. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, **Chest**, v. 101, p.1644-55, 1992.

BRIERLEY, J.; CARCILLO, J. A.; CHOONG, K.; CORNELL, T.; DECAEN, A.; DEYMANN, A.; DOCTOR, A.; DAVIS, A.; DUFF, J.; DUGAS, M. A.; DUNCAN, A.; EVANS, B.; FELDMAN, J.; FELMET, K.; FISHER, G.; FRANKEL, L.; JEFFRIES, H.;

GREENWALD, B.; GUTIERREZ, J.; HALL, M.; HAN, Y Y.; HANSON, J.; HAZELZET, J.; HERNAN, L.; KIFF, J.; KISSOON, N.; KON, A.; IRAZUZTA, J.; LIN, J; LORTS, A.; MARISCALCO, M.; MEHTA, R.; NADEL, S.; NGUYEN, T.; NICHOLSON, C.; PETERS, M.; OKHUYSEN-CAWLEY, R.; POULTON, T.; RELVES, M.; RODRIGUEZ, A.; ROZENFELD, R.; SCHNITZLER, E.; SHANLEY, T.; KACHE, S.; SKIPPEN, P.; TORRES, A.; VON DESSAUER, B.; WEINGARTEN, J.; YEH, T.; ZARITSKY, A.; STOJADINOVIC, B.; ZIMMERMAN, J.; ZUCKERBERG, A. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. **Crit Care Med.** v. 372, p. 666-88, Feb. 2009

BURWEN, D. R.; BANERJEE, S. N. The National Nosocomial Infection Surveillance System. Ceftazidima resistance among selected nosocomial Gram negative bacilli in the United States. **Infect Dis**, n.170, p. 1622-1625, 1994.

BRITO, Ângela Sara J de et al. Escore CRIB, peso ao nascer e idade gestacional na avaliação do risco de mortalidade neonatal. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.37, n.5, out. 2003.

CARVALHO, Ismael de; PEREIRA, Priscila Melissa Honorato; FARIAS, Paulo Germano de; VIDAL, Suely Arruda; FIGUEIROA, José Natal. Fatores de risco para mortalidade neonatal em coorte hospitalar de nascidos vivos. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, n. 16, v. 3, p. 185-194, set. 2007.

CASSETARI, V. C.; SILVEIRA, I. R.; BALSAMO, A.C.; FRANCO, F. Outbreak of extended-spectrum-producing *Klebsiella pneumoniae* in an intermediate-risk neonatal unit linked to onychomycosis in a healthcare worker. **Jornal de Pediatria**, p. 313-316, 2006.

CALIL R.; MARBA S. T.; VON NOWAKONSKI A. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. **Am J Infect Control.** v. 29, n. 3, p. 133–8, 2001.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. **HICPAC. CDC. MMWR**, v. 51, 2002.

CHIARATTO, Valéria C. Fatores de risco para colonização de recém-nascidos durante surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de beta-lactamase de espectro estendido em unidade neonatal de risco intermediário. **Journal of hospital infection**, n. 71, p. 340-347, 2009.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE - Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 17th Informational Supplement. CLSI Document M-100 S17. **Wayne**, 2007.

COHEN, M. L. Epidemiology of drug resistance: Implications for a post-antimicrobial era. **Science**. n. 257, p. 1050-1055, 1992.

CORDERY, R. J.; ROBERTS, C. H.; COOPER, S. J.; BELLINGHAN G.; SHETTY, N. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. **J Hosp Infect**. v. 68, n.2, p.108-15, Feb. 2007.

COUTO, R. C; PEDROSA, T. M. G.; NOGUEIRA, J. M. **Infecção Hospitalar - Epidemiologia, Controle e tratamento**. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica, 2003.

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**. v. 35, n.3, p. 183-9, Abr. 2007.

COUTO, Renato Camargo. **Infecção hospitalar: epidemiologia e controle**. Rio de janeiro: MEDSI, 1997.

CRIVARO, V.; BAGATTINI, M.; SALZA, M. F.; RAIMONDI, F.; ROSSANO, F.; TRIASSI, M.; ZARRILLI, R. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. **J Hosp Infect.** v. 67, n. 3, p. 135-41, set, 2007.

D'AGATA E.; VENKATARAMAN L.; DEGIROLAMI P.; WIEGEL L.; SAMORE M.; TENOVER F. The molecular and clinical epidemiology of Enterobacteriaceae-producing extended-spectrum beta-lactamase in a tertiary care hospital. **J Infect. Dis.** v. 36, p. 279-285, 1998.

DALMARCO, Eduardo Monguilhott; BLATT, Solange Lúcia; CÓRDOVA, Caio Maurício Mendes de. Identificação Laboratorial de beta-lactamases de Espectro Estendido (ESBL) – Revisão. **RBAC**, v. 38, n. 3, p. 171-177, 2006.

DECRE ´D GACHOT B.; LUCET J. C.; ARLET G, BERGONE-BE ´re ´zin E; RE ´GNIER, B. Clinical and bacteriological epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* in medical intensive care unit. **Clin Infect Dis.** v.27, p. 834-844, 1998.

ENDIMIANI, A; PATERSON, D. L. Optimizing therapy for infections caused by enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. **Semin Respir Crit Care Med.** v. 28, n.6, p. 646-55, Dec, 2007.

ESCOBAR, Ana, M; ROCHA, Solange; SZTAJNBOK, Sérgio; EISENCRAFT, Adriana; GRISI, Sandra. Sepsis por *Klebsiella pneumoniae*: revisão de 28 casos. **Jornal de Pediatria.** v. 72, n. 4, 1996.

ESSACK S. Y.; HALL L. M. C.; PILLAY D. G.; MCFAYDEN M. L.; LIVERMORE D. M. Complexity and diversity of *Klebsiella pneumoniae* strains with extended-spectrum beta lactamases isolated in 1994 and 1996 at a teaching hospital in Durban, South Africa. **Antimicrob Agents Chemother**, n. 45, p. 88-95, 2001.

FEJA, K. N.; WU F.; ROBERTS, K.; LOUGHREY, M.; NESIN, M.; LARSON, E.; DELLALATTA, P.; HAAS, J.; CIMIOTTI, J.; SAIMAN, L. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. **J Pediatr**. v. 147, n. 2, p. 156-61, Aug. 2005

FLIDEL, Rimón O.; FRIEDMAN, S.; GRADSTEIN, S.; BARDENSTEIN, R.; SHINWELL, E. S. Reduction in multiresistant nosocomial infections in neonates following substitution of ceftazidime with piperacillin/tazobactam in empiric antibiotic therapy. **Acta Pediatr**; v. 92, p. 1205-1207, 2003.

FREITAS, A. L. P.; MACHADO, D. P.; SOARES, F. S. C.; BARTH, A. L. Extended-spectrum B-lactamases in *Klebsiella spp.* and *Escherichia coli* obtained in Brazilian teaching hospital: detection, prevalence and molecular typing. **Brazilian Journal of Microbiology**, p. 344-348, 2003.

FERNANDES A. T.; RIBEIRO, N. F. Infecção do Acesso Vascular. In: FERNANDES A. T.; FERNANDES M. A.; RIBEIRO, N. F. **Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde**. São Paulo: Atheneu, 2000, p. 556-79.

GAITÁN, Sandra L.; ESPINAL, Paulo A. Caracterización molecular de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de beta-lactamase de espectro extendido em hospitales de La región Caribe, Colômbia. **Rev Chil Infect**. p. 239-246, 2009.

GALES A. C.; BOLMSTRÖM A.; SAMPAIO J.; JONES R. N.; SADER H. S. Antimicrobial Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) isolated in hospitals in Brazil. **The Braz J Infect Dis**. v. 4, p. 196-203, 1997.

GARNER J. S.; JARVIS W. R.; EMORI T. G.; HORAN T. C.; HUGHES J. M. CDC Definitions for nosocomial infections. **Am J Infect Control**. v. 16, p. 28-49, 1988.

GHOTASLOU, R.; GHORASHI, Z.; NAHAEI, M. *Klebsiella pneumoniae* in neonatal sepsis: a 3-year study in the pediatric hospital of Tabriz, Iran. **Jpn. J. Infect. Dis**, n. 60, p. 126-128,

2007.

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. **Pediatrc. Infect. Dis.** v. 25, n.2, fev. 2006.

HERRMANN, Délia Maria de Moura Lima; AMARAL, Lívia Maria Borges; ALMEIDA, Suzana Cabral. Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Sepse Neonatal Tardia em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Pediatria.** v. 30, n.4, p. 228-236, 2008.

HEEG, P. Infecciones nosocomiales en neonatología y unidades de cuidado intensivo neonatales (UCIN). **International Federation of Infection Control.** n. 2, p. 85-7, 2006.

HUANG, Y ; ZHUANG, S ; DU, M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. **Infection.** v. 35, n.5, p. 339-45, Out. 2007.

ITOKAZU, G. S.; QUINN, J. P.; et al. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram negative bacilli recovers from patient intensive care units: evaluation of a national post marketing surveillance program. **Clin Infect Dis,** n. 23, p. 779-784, 1996.

JACOBY G. A.; MEDEIROS, A. A. More extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. **Antimicrob Agents Chemother,** n.35, p.1697-1704, 1991.

KRISTÓF, K.; SZABÓ, D.; MARSH, J. W; CSER, V.; JANIK, L.; ROZGONYI, F.; NOBILIS A; NAGY, K.; PATERSON, D. L. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella spp.* in a neonatal intensive care unit: risk factors for the infection and the dynamics of the molecular epidemiology. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** v. 26, n.8, p. 563-70, ago, 2007.

LEE, J ; PAI, H.; KIM, Y. K.; KIM, N. H.; EUN, B. W.; KANG, H. J.; PARK, K. H.; CHOI, E. H.; SHIN, H. Y.; KIM, E. C.; LEE, H. J.; AHN, H. S. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. **J Antimicrob Chemother.** v. 60, n. 3, p. 629-37, jun. 2007.

LIN M. F.; HUANG, M. L.; LAI, S. H. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. **J Hosp Infect**, n.53, p. 39-45, 2003.

LIU P.Y.F.; TUNG J. C.; KE S.C.; CHEN S. L. Molecular epidemiology of extended-spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a district hospital in Taiwan. **J Clin Microbiol**, n. 36, p. 2759-2762, 1998.

LUCET, J. C.; CHEVRET, S.; DECRE, D.; VANJAK, D.; MACREZ, A.; BEDOS, J. P.; WOLF, M.; REGNIER, B. Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. **Clin Infect Dis**, n. 22, p. 430-6, 1996.

MÂNGIA, Cristina Malzoni Ferreira; CARVALHO, Werther Brunow de. Temas de Pediatria: Atualização no Diagnóstico e Tratamento Sepses Grave e Choque Séptico em Pediatria. **Nestlé Nutrion**, n. 8, 2005.

MARTINS, Eunice Francisca; MELÉNDEZ, Gustavo Velásquez. Determinantes da mortalidade neonatal a partir de uma coorte de nascidos vivos, Montes Claros, Minas Gerais, 1997-1999. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.** Recife, n. 4, v. 4, p. 405-412, out. / dez. 2004.

MARTINS, Maria Aparecida. **Manual de infecção hospitalar: epidemiologia, prevenção e controle.** 2 ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001.

MCCABE, W. R.; JACKSON G. G. Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. **Arch Intern Med**, n. 110, p. 847-855, 1962.

MEDEIROS, Eduardo Alexandrino Servolo. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Infectologia para a prevenção de Infecções hospitalares. **Revista Prática Hospitalar**. Rio de Janeiro, v. 22, p. 31-43, jul/ago, 2002.

MENEZES, Everaldo A.; ALENCAR, A. M.; CUNHA, F. A.; ANGELO, M. R. F.; SALVIANO, M. N. C.; OLIVEIRA, I. R. N. Frequência de cepas produtoras de enzima beta-lactamase de espectro estendido e perfil de susceptibilidade de *Klebsiella pneumoniae* em hemoculturas no berçário de um hospital em fortaleza. **RBAC**, v. 40, p. 7-11, 2008.

MONZACHI, Nelson. **O Hospital: Manual do ambiente hospitalar**. 9 ed. Curitiba: Ed. Manual Real, 2007.

MIURA, E. Diagnóstico e tratamento da sepse neonatal de início tardio e uso de imunomoduladores. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. Porto Alegre. **PRORN Programa de Atualização em Neonatologia**. Porto Alegre: Artmed, Panamericana Editora, p.85-115, 2003.

MURRAY, B. E. Can antibiotic resistance be controlled? **N Engl J Med**. 1994; 330:1229-1230.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 315-330.

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIONS DISEASE. The problem of antimicrobial resistance. Abril, 2006. Disponível em: <<http://www.niaid.nih.gov/factsheets/antimicro.htm>>. Acesso em: 10 jan. 2008, 10:00:20.

NEELY, N. A; HOLDER, I. A. Antimicrobial Resistance. **Burns**. n. 25, p. 17-24, 1999.

OLIVEIRA, Adriana. C. **Infecção hospitalar: abordagem, prevenção e controle**. Rio de Janeiro: MEDSI, 1998.

OMS, Organização Mundial de La Salud. **Promoción Del Uso racional de medicamentos: componentes centrales.** Genebra: 2002.

PATEL S. J.; SAIMAN, L. Antibiotic Resistance in Neonatal Intensive Care Unit Pathogens: Mechanisms, Clinical Impact, and Prevention Including Antibiotic Stewardship. **Clin Perinatol.** v. 37, p. 547–563, 2010.

PATERSON D. L.; GOTTEBERG, A.; CASELLAS, J. M.; MULAZIMOGLU, L.; KLUGMAN, K. P.; BONOMO, R.; RICE, L. B.; MCCORMACK, J. G.; YU V. L. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. **J Clin Microbiol**, n. 39, v. 6, p. 2206-12, 2001.

PENA C.; PUJOL M.; ARDANUY C et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. **Antimicrob Agents Chemother.** n. 42, p. 53-58, 1998.

PENA C.; PUJOL M.; ARDANUY C.; RICART A.; PALLARES R.; LINARES J.; ARIZA J.; GUDIOL F. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. **J Hosp Infect**, n. 47, v. 1, p.53-9, 2001.

PEREIRA, Milca Severino. **Infecção hospitalar: estrutura básica de vigilância e controle.** Goiânia: AB, 1994.

PESSOA C. L.; MEURER, Moreira B.; CÂMARA, A. V.; FLANNERY, B.; ALMEIDA L. M. C., MELLO, S. J. L.; TEIXEIRA, L.; MIRANDA, L. E.; RILEY, L.W.; GERBERDING, J. L. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. **J Hosp Infect.** v. 53, n.3, p. 198-206, Mar, 2003.

PFALLER, A. M.; JONES, R. N.; DOERN, G. V.; KUGLER. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY anti-microbial surveillance program (United States and Canada, 1997). **Antimicrob Agents Chemother.** n. 42, v. 7, p. 1762-70, 1998.

PITOUT, J. D. D.; SANDERS, C.; SANDERS, W. E. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactamase resistance in gram-negative bacilli. **Am J Med**, n. 103, p. 51-59, 1997.

PITTET, D. Nosocomial bloodstream infections. In: Wenzel R. P. **Prevention and control of nosocomial infections.** 2 ed. Maryland: Williams & Wilkins, p. 512-555, 1993.

PODSCHUN, R.; ACKTUN, H.; OKPARA, J.; LINDERKAMP, O.; ULLMANN, U.; BORNEFF-LIPP, M. Isolation of *Klebsiella planticola* from Newborns in a Neonatal Ward. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, n. 8, p. 2331–2332, Ago, 1998.

PODSCHUN, R.; ULLMANN, U. *Klebsiella spp.* as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. American Society for Microbiology. **Clinical Microbiology Reviews.** v. 11, n. 4, p. 589 – 603, Out.1998.

RAHAL, J. J.; URBAN, C.; HORN, D.; FREEMAN, K. et al. Class restriction of cephalosporin use to control cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. **JAMA**, n. 280, p. 1233-1237, 1998.

REISS, Irwin; BORKHARDT, Arndt; FÜSSLE, Roswitha; SZIEGOLEIT, Andreas ; GORTNER, Ludwig Gortner. Disinfectant contaminated with *Klebsiella oxytoca* as a source of sepsis in babies. **The Lancet**, v. 356, p. 310, jul, 2000.

RIBEIRO, Iara Chaves. **O óbito neonatal com associação de complicações infecciosas: o enfermeiro pesquisando os riscos inerentes.** Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

RODRIGUES, E. A. C.; RICHTMANN, Rosana. **IRAS: Infecção Relacionada à Assistência em Saúde: Orientações Práticas**. São Paulo: Sarvier, 2008.

ROYLE, Jennifer; HALASZ, Sharon; EAGLES, Gillian; GILBERT, Gwendolyn; DALTON, Dianne; JELFS, Peter; ISAACS, David. Outbreak of extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**. Ed 1999.

SADER, H. S.; JONES, R. N.; GALES, A. C. Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from patients in Latin American medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from SENTRY surveillance program (1997). SENTRY Latin America Study Group. **Diagn Microbiol Infect Dis**. n. 32, p. 289–301, 1998.

SANTOS, Daniella Fabíola dos. **Características microbiológicas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas no meio ambiente hospitalar de pacientes com infecção nosocomial**. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde) – Universidade Católica de Goiás, 2006.

SANTOS, D. F.; PIMENTA, F. C.; ALVES, R.; MONTALVÃO, E. R.; SANTOS, D. B.; CARMO FILHO, J. R. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in two hospitals in Goiania / Brazil: detection, prevalence, antimicrobial susceptibility and molecular typing. **Brazilian Journal of Microbiology**. p. 608-612, 2008.

SCHECHTER, Mauro; MARANGONI, Denise Vantil. **Doenças Infecciosas: Conduta Diagnóstica e Terapêutica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p. 96-109.

SCHIAPPA, D. A.; HAYDEN, M.; MATUSHEK, M. G. F. HASHEMI, J. SULLIVAN, Y. SMITH, D. MIYASHIRO, J. P. QUINN, R. A. WEINSTEIN, and G. M. TRENHOLME. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. **J. Infect. Dis**, n. 174, p. 529-536, 1996.

SEHGAL, R.; GAIND, R.; CHELLANI, H.; AGARWAL P. Extended-spectrum beta lactamase-producing gram-negative bacteria: clinical profile and outcome in a neonatal intensive care unit. **Ann Trop Pediatr.** v. 27, n.1, p. 45-54, Mar. 2007.

SHANMUGANATHAN, C.; ANANTHAKRISHNAN, A.; JAYAKEERTHI, S. R.; KANUNGO, R.; KUMAR, A.; BHATTACHARYA, S.; BADRINATH, S. Learning from an outbreak: ESBL- the essential points. **Indian J. Med Microbiol.** n. 22, p. 255-7, 2004.

SHAKIL, S.; ALI, S. Z.; AKRAM, M.; ALI, S. M.; KHAN, A. U. Risk Factors for Extended-Spectrum beta-lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Acquisition in a Neonatal Intensive Care Unit. **Journal of Tropical Pediatrics.** v. 56, n. 2, 2010.

SIEGEL, Robert E. Emerging Gram-negative antibiotic resistance: Daunting challenges, declining sensitivities, and dire consequences. **Respiratory Care**, n. 53, p. 471-477, 2008.

SIU L. K.; LU, P. L.; HSUEH, P. R.; LIN F. M., CHANG, S. C.; LUH, K. T.; HO, M.; LEE, C. Y. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric oncology ward: clinical features and identification of different plasmids carrying both SHV-5 and TEM-1 genes. **J Clin Microbiol.** v. 37, n.12, p. 4020-4027, 1999.

SIROT, D.; SIROT, J.; LABIA, R.; et al. Transferable resistance to third – generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel Beta-lactamase. **J. Antimicrob. Chemother**, n. 20, p. 323-324, 1997.

SUPERTI, S. V.; AUGUSTI, G.; ZAVASCKI, A. P.; Risk factors for and mortality of extended-spectrum B-lactamases-producing *Klebsiella pneumonia* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, n. 51, p. 211-216, 2009.

STOLL, B. J.; GORDON, T.; KORONES, S. B.; SHANKARAN, S.; TYSON, J. E.; BAUER, C. R. 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.** n. 129, p. 63-71, 1996.

TAMEZ, Raquel Nascimento; SILVA, Maria Jones Pantoja. **Enfermagem em UTI neonatal: assistência ao recém-nascido de alto risco.** 4ª Ed. Guanabara Koogan. 2009. Cap. 22, p. 216 – 223.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia.** 8 ed. Rio de janeiro: Artmed, 2007.

TRAGANTE, Carla Regina; CECCON, Maria Esther J. R.; FALCÃO, Mário Cícero; SEITI, Maurício; SAKITA, Neusa; VIEIRA, Renata Amato. Prevalência de sepse por bactérias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. **Rev Paul Pediatr.** v. 26, n.1, p. 59-63, 2008.

TRILLA A.; GATELL, J. M; MENSA, J.; LATORRE, X.; ALMELA, M.; SORIANO, E, et al. Risk factors for nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: a case-control study. **Infect Control Hospital Epidemiol,** n. 12, p. 150-156, 1991.

TUMBARELLO, Mário. et al. Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum-B-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors, Molecular Epidemiology, and Clinical Outcome. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 50, n.2, p. 498-504, fev. 2006.

VELAPHI, S.; WADULA, J.; NAKWA, F. Mortality rate in neonates infected with extended-spectrum beta lactamase-producing *Klebsiella* species and selective empirical use of meropenem. **Ann Trop Pediatr.**v.29, n. 2, p.101-10, Jun 2009.

WARREN, L.; JAWENTZ, E. **Microbiologia.** 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 127-144.

WINOKUR, P. L.; CANTON, R.; CASELLAS, J. M.; LEGAKIS, N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas and the Western Pacific Region. **Clin Infect Dis**, n. 32, p. 94-103, 2001.

YUAN, M.; AUUCKEN, H.; HALL, L. M.; PITT, T. L.; LIVEMORE, D. M. Epidemiological typing of *Klebsiella pneumoniae* with extended-spectrum beta-lactamases from European intensive care units. **J Antimicrob Chemother**, n. 41, p. 527-539, 1998.

ZAOUTIS, T. E.; GOYAL, M.; CHU, J. H.; COFFIN, S. E.; BELL, L. M.; NACHAMKIM, I.; MCGOAN, K. L.; BILKER, W. B.; LAUTENBACH, E. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. **Pediatrics**. v. 115, n. 4, Abr. 2005.

## **ANEXOS**

**ANEXO A – Ficha de Coleta de Dados para a neonatologia**

**Identificação**

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_  
 Data de Nasc: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Idade \_\_\_anos \_\_\_meses \_\_\_dias Sexo: Masc  Fem   
 Unidade \_\_\_\_\_ Data da Internação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 Diagnóstico de Base: \_\_\_\_\_  
 Peso ao nascer: \_\_\_\_\_ IG: \_\_\_\_\_ Consultas Pré-natal: \_\_\_\_\_ APGAR: \_\_\_/\_\_\_

**Fatores de Risco materno para IRAS precoce**

febre materna em < 48 horas  ITU materna  cerclagem  bolsa rota > 18 horas  
 IG < 35 semanas

**Fatores de Risco ligados ao Neonato**

Internação anterior (até 30 dias): Não  Sim  período: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ a \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Uso de Antimicrobianos: Sim  Não

Antibiótico	Início	Retirada	Antibiótico	Início	Retirada
	___/___/___	___/___/___		___/___/___	___/___/___
	___/___/___	___/___/___		___/___/___	___/___/___
	___/___/___	___/___/___		___/___/___	___/___/___

Uso prévio de Cefalosporinas de 3ª geração: Sim  Não   
 Cirurgia prévia: Sim  Não  Cirurgia: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Asa \_\_\_\_\_  
 Catéter vascular : Sim  Não

Catéter	Início	Retirada
CVC	___/___/___	___/___/___
Umbilical	___/___/___	___/___/___
Dissecção	___/___/___	___/___/___

Sondagem vesical: Sim  Não

Catéter	Início	Retirada
SVD	___/___/___	___/___/___

Traqueostomia: Sim  Não   
 Ventil. Mecânica: Sim  Não

VM	Início	Retirada
TOT	___/___/___	___/___/___

Hemodiálise: Sim  Não  Diálise Peritoneal: Sim  Não   
 Corticóide: Sim  Não  Neutropenia: Sim  Não

**Infecção de corrente sanguínea (ICS)**

Episódio de ICS: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Temperatura: >38°C ou <36°C  Frequência cardíaca: >90bpm   
 Frequência Respiratória: > 20 ou PaCO2 < 32   
 Leucócitos: >12000 ou <4000   
 Hipotensão  Sepse  Síndrome séptica  Choque Séptico

**Hemocultura**

Agente	Coleta	Agente	Coleta
	___/___/___		___/___/___
	___/___/___		___/___/___

Polimicrobiana : Sim  Não   
 Fonte: Primária: Cateter Sim  Não  Secundária:  Pulmonar  Outras \_\_\_\_\_  
 Terapêutica Adequada:  Corrigida  Inadequada

**Evolução:** Alta  \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Óbito  \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## ANEXO B – Classificação esquemática das beta-lactamases bacterianas

Quadro 5 - Classificação Esquemática das  $\beta$ -lactamases Bacterianas

BUSH, JACOBY, MEDEIROS	BUSH	RYCHMOND & SYKES	MITSUASHI & INOUE	CLASSE MOLECULAR	SUBSTRATOS ENZIMÁTICOS PREFERENCIAIS	INIBIÇÃO PELOS INIBIDORES DE $\beta$ -LACTAMASES		ENZIMAS REPRESENTATIVAS
						AC. CLAV.	EDTA	
1	1	la, lb, ld	CSase	C	Cefalosporinas	-	-	Enzimas AmpC (Bactérias gram-negativas)
2a	2a	N.I.	PCase V	A	Penicilinas	+	-	PCases gram-positivas
2b	2b	III	PCase I	A	Penicilinas, Cefalosporinas	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2b	N.I.	CXase	A	Penicilinas, cefalosporinas de amplo espectro e monobactams	+	-	TEM-3 a TEM-26, SHV-2 a SHV-6, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1
2br	N.I.	N.I.	N.I.	A	Penicilinas	+/-	-	TEM-30 a TEM-36, TRC-1
2c	2c	II, V	PCase IV	A	Penicilinas (carbenicilina)	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	2d	V	PCase II, III	D	Penicilinas (cloxacilina)	+/-	-	OXA-1 a OXA-11, PSE-2
2e	2e	lc	CXase	A	Cefalosporinas	+	-	CSase induzíveis do <i>Proteus vulgaris</i>
2f	N.I.	N.I.	N.I.	A	Penicilinas, cefalosporinas e carbapenens	+	-	<i>Enterobacter cloacae</i> (NMC-A), <i>Serratia marcescens</i> (Sme-1)
3	3	N.I.	N.I.	B	Maioria dos $\beta$ -lactâmicos + carbapenens	-	+	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (L1), <i>Bacteriodes fragilis</i> (Ccra)
4	4	N.I.	N.I.	N.D.	Penicilinas	-	?	PCase - <i>Burkholderia cepacia</i>

Abreviaturas: Csase = cefalosporinase; Pcase = penicilinase; Cxase = cefalosporinase que hidrolisa a cefuroxima; N.I. = Não Incluída; N.D. = Não Determinada; EDTA = Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético; Ác. Clav. = Ácido Clavulânico - (Adaptado do artigo de BUSH, JACOBY, MEDEIROS, 1995).

## ANEXO C

### *ESCORE HEMATOLÓGICO*

Na tentativa de melhorar a acurácia diagnóstica, RODWELL et al. (1988), desenvolveram um escore hematológico que considera um ponto para cada uma das seguintes características:

- leucocitose ou leucopenia (considerar leucocitose  $\geq 25.000$  ao nascimento ou  $\geq 30.000$  entre 12 e 24 horas ou acima de  $21.000 \geq 48$  horas. Considerar leucopenia  $\leq 5.000$ )
  - neutrofilia ou neutropenia;
  - elevação de neutrófilos imaturos;
  - índice neutrofílico aumentado;
  - razão dos neutrófilos imaturos sobre os segmentados  $\geq 0,3$ ;
  - alterações degenerativas nos neutrófilos com vacuolização e granulação tóxica;
  - plaquetopenia ( $<150.000/mm^3$ ).
- Um escore  $\geq 3$  oferece sensibilidade de 96% e especificidade de 78%, e um escore de 0, 1 ou 2 fornece valor preditivo negativo de 99%. Embora útil, não se constitui isoladamente ainda em um teste definitivo para o diagnóstico da sepse, uma vez que não identifica todos os neonatos sépticos.

### *Valores de Neutrófilos em Recém-Nascidos (Manroe et al, 1979; Mouzinho et al, 199*

	Neutropenia		Neutrofilia		↑ Neutrófilos Imaturos <sup>#*</sup>	↑ Imaturos/ Totais <sup>#*</sup>
	PN <1,5kg*	PN >1,5kg <sup>#</sup>	PN <1,5kg*	PN >1,5kg <sup>#</sup>		
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
4° ao 28° dia	< 1.100	< 1.800	> 6.000	> 5.400	> 500	> 0,12

## ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



### UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL CURSO DE MESTRADO EM PATOLOGIA DAS DOENÇAS TROPICAIS

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa: Infecções da corrente sanguínea por bacilos gram-negativos produtores de Beta-lactamase de espectro expandido (*Klebsiella spp*) em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal do Estado do Pará: fatores de risco e letalidade. A infecção de corrente sanguínea é a presença de certos germes (microorganismos) agressivos no sangue. Esta infecção acontece quando há uma queda da resistência do corpo (imunológica), e um foco de infecção rompe a barreira de defesa do organismo e invade a corrente sanguínea. Com isso vários órgãos podem ser afetados podendo, em caso de resistência aos antibióticos, acontecer a falência de múltiplos órgãos levando o paciente à morte. Este trabalho tem como objetivo reconhecer os fatores de risco para os pacientes de adquirir as infecções de corrente sanguíneas relacionadas à bacilos gram-negativos produtores de Beta-lactamase, os quais têm muita importância no âmbito hospitalar, sendo importante a sua compreensão para os avanços na prevenção e tratamento. A compreensão destes fatores se dará através da análise de exames de laboratório que foram realizados durante a sua internação ou durante a internação do paciente que você é responsável. A qualquer momento você pode desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo à sua relação com a pesquisadora. Caso resolva desistir de colaborar, a coleta de dados será cancelada e você não sofrerá nenhum dano. Esta pesquisa não oferecerá riscos físicos ou financeiros relacionados a sua participação. Sua colaboração beneficiará de forma a melhorar as ações de controle de infecção relacionadas aos agentes pesquisados. Vale ressaltar que sua identidade ou do paciente pelo qual você é responsável será mantida sobre sigilo e anonimato de acordo com a resolução 196/96. Os resultados desse estudo poderão ser encontrados na Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, para que possa servir como fonte de informação para profissionais e estudantes interessado no tema. Esta pesquisa também poderá ser apresentada em eventos científicos e publicada em revistas relacionadas ao assunto. Você poderá receber uma cópia desse termo, na qual se encontra o endereço eletrônico e telefone de contato da orientadora e da pesquisadora, podendo esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Rita Catarina Medeiros Sousa - Dr<sup>ª</sup> Irna Carla do Rosário Souza Carneiro

Fone: \_\_\_\_\_ e-mail: \_\_\_\_\_

Orientanda: Débora Consuelo Santos Macedo Espínola

Fone: (91) 88044651 e-mail: [debora\\_espinola@yahoo.com.br](mailto:debora_espinola@yahoo.com.br)

#### Consentimento livre e esclarecido

EU, \_\_\_\_\_ declaro para os devidos fins que li as informações acerca da pesquisa e que me sinto perfeitamente esclarecido (a) sobre o conteúdo de que trata a mesma. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar desta pesquisa.

Belém, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---



GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ  
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará analisou no dia 24 de novembro de 2009 o Projeto de Pesquisa intitulado “**INFECÇÕES DA CORRENTE SANGUÍNEA POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS PRODUTORES DE BETALACTAMASE DE ESPECTRO EXPANDIDO (klebsiella sp e escherichia coli) EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO ESTADO DO PARÁ: FATORES DE RISCO E LETALIDADE**”, protocolo nº. **162/2009**, sob a responsabilidade da Prof<sup>ª</sup>. Dra. Rita Catarina Medeiros, obtendo **APROVAÇÃO** com autorização para desenvolvê-lo nesta Instituição.

Belém, 24 de novembro de 2009.

Informamos ainda, que V. S. deverá apresentar relatório semestral (previsto para 30/01/2010), anual e/ ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto (item VII. 13.d. da Resolução nº 196/96 – CNS / MS).

*Simone R. S. S. Conde*  
Coordenadora do CEP  
FSCMPA

*Simone Conde*  
Dra. Simone Regina Souza da Silva Conde

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa / FSCMPA

CEP /Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Rua Oliveira Belo, 395 –Umarizal – Fone: (091) -  
4009.2264, CEP: 66.050-380 – CNPJ: 049.293.45/0001-85 – Belém – Pa.  
E-mail: cep@santacasa.pa.gov.br