



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

DANILLE LIMA DA SILVA

**EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA POR
ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE BETALACTAMASE DE ESPECTRO
EXPANDIDO: ESTUDO CASO-CONTROLE EM UNIDADE NEONATAL DO
NORTE DO BRASIL**

Belém
2012

DANILLE LIMA DA SILVA

**EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA POR
ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE BETALACTAMASE DE ESPECTRO
EXPANDIDO: ESTUDO CASO-CONTROLE EM UNIDADE NEONATAL DO
NORTE DO BRASIL**

Dissertação apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof. Dra. Ina Carla do Rosário Souza Carneiro.

Belém
2012

Silva, Danille Lima da.

Epidemiologia das infecções de corrente sanguínea por enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro expandido: estudo caso-controle em unidade neonatal do Norte do Brasil / Danille Lima da Silva; orientadora, Irna Carla do Rosário Souza Carneiro. – 2012

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2012.

1. Septicemia em crianças. 2. Enterobactérias. 3. Infecções neonatais. 4. Neonatos. I. Carneiro, Irna Carla do Rosário Souza, orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 618.92944

DANILLE LIMA DA SILVA

**EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA POR
ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE BETALACTAMASE DE ESPECTRO
EXPANDIDO: ESTUDO CASO-CONTROLE EM UNIDADE NEONATAL DO
NORTE DO BRASIL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de
Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará.

Data de aprovação:

Conceito:

Banca Examinadora:

- _____ - Orientadora
Dra. Irna Carla do Rosário Souza Carneiro
Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias - UNIFESP
Universidade Federal do Pará – UFPA
- _____ - Membro
Dra. Aurimery Gomes Chermont
Doutorado em Saúde Coletiva - UNIFESP
Universidade Federal do Pará – UFPA
- _____ - Membro
Dra. Rejane Silva Cavalcante
Doutorado em Pediatria - UNIFESP
Universidade Estadual do Pará – UEPA
- _____ - Membro
Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa
Doutorado em Virologia – Universidade de Paris – Instituto Pasteur
Instituto Evandro Chagas - IEC

Dedico este trabalho aos nossos recém-nascidos, aos colegas de trabalho e à Unidade Neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais pelo amor incondicional.

À minha irmã Márcia por estar presente em todos os momentos e dividir comigo todos os sabores e dissabores dessa conquista.

Ao meu irmão Drausio pelo exemplo de coragem.

Ao meu irmão Daniel e ao meu cunhado Olavo pelo carinho e ajuda diante das dificuldades.

À minha orientadora Dra. Irna por sua atenção e dedicação ao meu aprendizado e por representar, junto com a sua equipe de controle de infecção hospitalar da Santa Casa, um “divisor de águas” dentro deste serviço de neonatologia.

Ao meu chefe Dr. Maués por todos os dias de troca profissional, pela vivência compartilhada na Unidade Neonatal da Santa Casa do Pará, pelo seu apoio e por sua amizade.

À minha querida Jocilene Brandão pela parceria e confecção do banco de dados.

À equipe do Setor de Arquivo Médico da Santa Casa pela colaboração ímpar na execução deste trabalho: Jacirema, Keitty, Cleide, Luciana, Luiza, Willian, Bruno, Junior, Ellen, Lilian, Valdinéia, Sinéia, Nazaré e Jesus.

Ao meu amigo Rogério Frazão pelo incentivo neste projeto.

Aos meus colegas do mestrado por tudo que me ensinaram e pelo convívio.

À estatística Samara pela colaboração com a análise dos resultados.

Às bibliotecárias Valdenira e Marta pelo auxílio com as referências e a ficha catalográfica.

E às professoras Aurimery, Rejane e Rita pela contribuição e avaliação.

“Ama-se mais o que se conquistou com esforço.”

Aristóteles

RESUMO

Bacilos gram-negativos, em especial enterobactérias, estão entre os agentes mais comuns de sepse neonatal. O objetivo desta pesquisa foi estudar as infecções de corrente sanguínea (ICS) por enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro expandido (ESBL) em pacientes internados em unidade neonatal da região norte do Brasil. Estudo retrospectivo, caso-controle de neonatos admitidos em unidade neonatal, entre 01 janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2011, com ICS tardia com hemoculturas positivas para *Klebsiella sp.*, *Serratia sp.*, *Enterobacter sp.* ou *E. coli*, isoladas, segundo os critérios do National Committee for Clinical Laboratory Standards. Foram identificados 153 neonatos com ICS por enterobactéria, dos quais 87 (56,8%) estavam infectados por enterobactéria produtora de ESBL, com incidência de 8,6 casos para cada 1000 recém-nascidos admitidos. Foram estudados 132 pacientes, divididos em casos (ESBL +) e controles (ESBL -), com 66 em cada (1:1). A maioria dos casos foi acometida nos primeiros dias de vida (34,8% vs. 9,1%, $p=0,001$), principalmente em 2007 (19,7%) e fez uso de dois antibióticos (59,1% vs. 33,3%, $p=0,01$). O grupo controle fez mais uso de cateter venoso central (62,1% vs. 45,4%, $p=0,037$) e de nutrição parenteral (75,7% vs. 48,5%). A curva de distribuição de enterobactérias de acordo com a produção de ESBL evidenciou maior número de casos em 2007 e 2008 (56%), com uma maior chance de aquisição de enterobactéria ESBL (+) nestes anos (78% e 72%, respectivamente), e maior número de isolados ESBL negativo em 2010 e 2011 (72,7%). A evolução a óbito foi maior entre os casos (40,9% vs. 24,2%, $p=0,031$) e a maioria morreu até 30 dias após o episódio de ICS (92,6% vs. 50,0%, $p=0,002$). Na análise multivariada, a evolução a óbito por ESBL positivo permaneceu como variável independente (OR=3,47 IC 1,33 – 9,06). Concluiu-se que houve uma maior incidência de ICS por enterobactéria produtora de ESBL nos dois primeiros anos do estudo (2007 – 2008), com probabilidade de aquisição deste tipo de infecção de até 78%. A mortalidade neonatal foi elevada, sendo três vezes maior quando comparada a infecções por enterobactérias sensíveis. A mudança do perfil de resistência das enterobactérias, com redução do número de casos de infecção por ESBL ao longo do tempo foi resultado da implementação de medidas de controle de disseminação e seleção de resistência bacteriana na unidade neonatal, e coincidiu com a revisão dos protocolos assistenciais, como maior utilização de cateter central de inserção percutânea e protocolo de nutrição parenteral no período de 2010 e 2011.

Palavras-chave: Infecção de Corrente Sanguínea. Sepses. Neonatos. Enterobactérias. ESBL.

ABSTRACT

Gram-negative bacilli, especially Enterobacteriaceae, are frequently associated with neonatal sepsis. A retrospective case-control study was performed to study bloodstream infections (BSI) caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing (ESBL) enterobacteria in a neonatal unit the northern region of Brazil. This research was undertaken of all neonates admitted between 1st January 2007 and 31st December 2011 to the neonatal care unit, who had late-onset sepsis with blood cultures positive for *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* and *Escherichia coli*, performed according to National Committee for Clinical Laboratory Standards criteria. There were 153 neonates with gram-negative septicaemia, 87 newborns were infected with ESBL-producing enterobacteria, with incidence of 8.63 cases per 1000 newborns admitted. These were studied 132 patients, divided in two groups, cases (ESBL +) and controls (ESBL -), of 66 each (1:1). Most cases were affected in the first days of life (34,8% vs. 9,1%, $p=0,001$), especially in 2007 (19,7%), and made use two antibiotics (59,1% vs. 33,3%, $p=0,01$). The control group made more use of central venous catheter (62,1% vs. 45,4%, $p=0,037$) and parenteral nutrition (75,7% vs. 48,5%, $p=0,001$). The distribution curve of enterobacteria in accordance with the production of ESBL throughout the study period showed a greater number of cases in 2007 and 2008 (56,05%), with a higher chance of acquiring ESBL-producing enterobacteria these years (78% e 72%, respectively), and a higher number of controls for 2010 and 2011 (72,7%). The evolution to more deaths occurred among the cases (40,9% vs. 24,2%, $p=0,031$) and the majority died within 30 days of the episode of ICS (92,6% vs. 50,0%, $p=0,002$). In multivariate analysis, the evolution to death by ESBL-producing remained as an independent variable (OR=3,47 IC 1,33 – 9,06). It was concluded that there was a higher incidence of ESBL-producing enterobacteria BSI for the first two years of the study (2007 - 2008), with probability of acquiring this type of infection of up to 78%. The neonatal mortality was high, being three times greater when compared to infections by non-ESBL-producing enterobacteria. The change of the resistance profile of BSI by enterobacteria, reducing the number of cases of ESBL over time was a result of the implementation of control measures for dissemination and selection of bacterial resistance in the neonatal unit, and coinciding with the revision of care protocols as increased use of PICC and parenteral nutrition protocol in the period from 2010 to 2011.

Keywords: Bloodstream infection. Sepsis. Neonates. Enterobacteria. ESBL.

Lista de ilustrações

Figura 01 – Fluxograma do Percurso Metodológico do Estudo

Figura 02 – Metodologia de Aproximação do Disco

Figura 03 – Incidência de Infecção de Corrente Sanguínea por enterobactéria ESBL entre neonatos admitidos na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Figura 04 – Distribuição das enterobactérias, de acordo com a produção de ESBL ao longo do período de estudo (2007 a 2011), entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém – PA.

Figura 05 – Distribuição das espécies de enterobactérias, ao longo do período de estudo (2007 a 2011), entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém – PA.

Figura 06 – Distribuição, segundo a fonte de infecção da corrente sanguínea por enterobactéria, dos neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Figura 07 – Distribuição, segundo o tempo de ocorrência de ICS, dos neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Figura 08 – Percentual de uso de cateter vascular central entre os neonatos com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Figura 09 – Percentual do tipo de cateter usado pelos neonatos com ICS por enterobactéria internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Figura 10 – Percentual do uso prévio de antimicrobianos entre os neonatos acometidos de ICS por enterobactéria internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Figura 11 – Percentual demonstrativo da evolução dos pacientes com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Figura 12 – Curva de sobrevivência dos neonatos com Infecção de Corrente Sanguínea por enterobactéria ESBL + em relação àqueles com ICS por ESBL – , admitidos na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Lista de tabelas

Tabela 01 – Critério de Triagem para ESBL sugerido pelo NCCLS, 2007.

Tabela 02 - Características demográficas e clínico-epidemiológicas dos neonatos com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de janeiro/2007 a dezembro/2011, Belém – PA.

Tabela 03 – Distribuição das enterobactérias de acordo com a produção de ESBL ao longo do período de estudo (2007 a 2011) entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém-PA.

Tabela 04 – Probabilidade de aquisição de enterobactéria ESBL + por ano de estudo (2007 a 2011) entre os neonatos admitidos na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém – PA.

Tabela 05 – Distribuição das espécies de enterobactérias de acordo com a produção de ESBL ao longo do período de estudo (2007 a 2011) entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém - PA.

Tabela 06 – Distribuição, segundo a idade gestacional, dos neonatos com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

Tabela 07 – Distribuição, segundo o peso ao nascimento, dos neonatos com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

Tabela 08 – Distribuição, segundo o índice de APGAR no 1º minuto, dos neonatos com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

Tabela 09 – Distribuição, segundo o índice de APGAR no 5º minuto, dos neonatos com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

Tabela 10 – Quantidade e percentual das enterobactérias ESBL, segundo a fonte de infecção da corrente sanguínea, nos neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

Tabela 11 – Distribuição, segundo o tempo de ocorrência de ICS, dos neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

Tabela 12 – Distribuição das ICS por enterobactérias, segundo o tempo de ocorrência (dias de vida) no momento da infecção, estratificado por ano de estudo (2007 a 2011), entre os neonatos admitidos na Unidade Neonatal da FSCMPA,

Belém – PA.

Tabela 13 – Quantidade e percentual de ICS por enterobactérias, segundo a unidade de origem no momento da infecção, entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

Tabela 14 – Distribuição, segundo a unidade de origem no momento da ICS por enterobactéria, estratificado por ano de estudo (2007 a 2011), dos neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém – PA.

Tabela 15 – Quantidade e percentual de uso de cateter vascular central entre os neonatos com ICS por enterobactérias, internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Tabela 16 – Quantidade e percentual do tipo de cateter usado pelos neonatos com ICS por enterobactéria, internados na Unidade Neonatal da FSCMPA no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Tabela 17 – Distribuição dos cateteres ao longo do período de estudo (2007 a 2011) entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém – PA.

Tabela 18 – Distribuição dos cateteres ao longo do período de estudo (2007 a 2011) entre neonatos com ESBL + e ESBL – internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém – PA.

Tabela 19 – Uso de procedimentos invasivos entre os neonatos com ICS por enterobactéria internados na Unidade Neonatal da FSCMPA no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Tabela 20 – Uso de nutrição parenteral por ano de estudo entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Tabela 21 – Quantidade e percentual do uso prévio de antimicrobianos entre os neonatos acometidos de ICS por enterobactéria, internados na Unidade Neonatal da FSCMPA no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Tabela 22 – Quantidade e percentual de colonização prévia pela mesma enterobactéria causadora de ICS em neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

Tabela 23 – Quantidade e percentual demonstrativos da evolução dos pacientes com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Tabela 24 – Quantidade e percentual de óbitos distribuídos por ano de estudo (2007 a 2011) entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém-PA.

Tabela 25 – Distribuição de óbito até 30 dias após o episódio de ICS por

enterobactéria entre os recém-nascidos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

Tabela 26 – Estatísticas Resultantes da Regressão Logística Binária com cinco variáveis independentes.

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BSI	Bloodstream Infection
CCIH	Comitê de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLED	Ágar de cistina lactose deficiente em eletrólitos
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CVC	Cateter Venoso Central
EMB	Ágar azul de eosina metileno
ESBL	Betalactamase de Espectro Expandido
FSCMPA	Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
H0	Hipótese nula
H1	Hipótese alternativa
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
IH	Infecção Hospitalar
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
MS	Ministério da Saúde
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NNISS	National Nosocomial Infections Surveillance System
NP	Nutrição Parenteral
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAV	Pneumonia associada à Ventilação Mecânica
PBP	Proteína ligante de penicilina (“penicillin-binding protein”)
PCR	Proteína C Reativa
PICC	Cateter Central de Inserção Percutânea
RN	Recém-nascido
RNMBP	Recém-Nascido de Muito Baixo Peso
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
UCI	Unidade de Cuidados Intermediários
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	17
1 REFERENCIAL TEÓRICO	20
1.1 INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA EM RECÉM-NASCIDOS	20
1.2 AS ENTEROBACTÉRIAS	22
1.3 <i>Klebsiella sp.</i>	22
1.4 <i>Enterobacter sp.</i>	23
1.5 <i>Serratia sp.</i>	24
1.6 <i>Escherichia coli</i>	25
1.7 FATORES DE RISCO PARA AQUISIÇÃO DE ICS POR ENTEROBACTÉRIAS EM NEONATOS	26
1.8 O PROBLEMA DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E SEUS MECANISMOS ENTRE OS BACILOS GRAM-NEGATIVOS	28
1.9 CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR EM NEONATOLOGIA	30
2 OBJETIVOS	33
3 CASUÍSTICA E MÉTODO	34
3.1 FLUXOGRAMA DO PERCURSO METODOLÓGICO DO ESTUDO	34
3.2 TIPO DE ESTUDO	35
3.3 PERÍODO DO ESTUDO	35
3.4 LOCAL DO ESTUDO	35
3.5 CARACTERIZAÇÃO DO SERVIÇO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITA- LAR NA FSCMPA	37
3.5.1 Vigilância de Hemoculturas na FSCMPA	37
3.5.2 Racionalização do Uso de Antimicrobianos	38
3.5.3 Medidas de Isolamento na FSCMPA	38
3.6 POPULAÇÃO ALVO E POPULAÇÃO DE ESTUDO	39
3.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	39
3.8 DEFINIÇÃO DE CASO E DE CONTROLE	40
3.9 PAREAMENTO DOS CASOS E CONTROLES	41
3.10 COLETA DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS	41
3.11 DEFINIÇÕES	42
3.12 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA	42

4 ANÁLISE DE DADOS.....	44
5 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	45
6 RESULTADOS.....	46
6.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO	46
6.2 INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA POR ENTEROBAC- TÉRIAS PRODUTORAS DE ESBL ENTRE OS NEONATOS INTERNADOS NA UNIDADE NEONATAL DA FSCMPA	48
6.3 ANÁLISE DESCRITIVA DOS GRUPOS CASO E CONTROLE	48
6.4 ANÁLISE MULTIVARIADA	64
6.5 CURVA DE SOBREVIVÊNCIA	66
7 DISCUSSÃO	67
CONCLUSÃO	75
REFERÊNCIAS	76
APÊNDICES	82
ANEXOS	88

INTRODUÇÃO

A mortalidade infantil no Brasil vem diminuindo ao longo dos anos à custa do componente pós-neonatal (≥ 28 dias de vida) e, em decorrência disso, o componente neonatal passou a representar 60 a 70% dos óbitos de crianças antes de um ano de vida, em quase todas as regiões do país, conforme dados disponibilizados pelo Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde (MS).

As principais causas de óbito neonatal no mundo são a prematuridade, as infecções e as complicações de asfixia (LAWN et al., 2005 citado por LEITE; ALMEIDA, 2008).

Dentre as infecções no período neonatal, as de corrente sanguínea (ICS) ou sepse neonatal são as que têm maior impacto nas taxas de mortalidade na Unidade Neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA) (FUNDAÇÃO, 2010).

Conforme o Manual da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sobre Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, as infecções de corrente sanguínea em recém-nascidos, para fins de vigilância sanitária, são divididas, conforme o período de ocorrência, em **precoces**, quando a evidência diagnóstica ocorre até 48h de vida, e **tardias**, quando se manifestam após 48h de vida (BRASIL, 2010).

A sepse neonatal de manifestação tardia é “responsável por mais de 45% dos óbitos após a 2ª semana de vida nos serviços de neonatologia” (MIURA, 2003, p.85).

No Brasil, de acordo com os dados do SIM do Ministério da Saúde, em 2009, a sepse neonatal, tanto precoce quanto tardia, correspondeu a 12,1% dos óbitos neonatais. Já na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), a sepse representou 38,4% de todos os óbitos ocorridos em neonatos internados na Instituição, no mesmo período (FUNDAÇÃO, 2010).

Entre os agentes causadores de sepse neonatal de *início tardio* estão as bactérias Gram-negativas, em especial, as enterobactérias *Klebsiella sp.*, *E.coli*, *Pseudomonas sp.*, *Enterobacter sp.* e *Serratia sp.*, que respondem pela maior taxa

de mortalidade quando comparados aos micro-organismos Gram-positivos e os fungos (STOLL et al., 2002).

Atualmente, esses bacilos Gram-negativos vêm expressando vários mecanismos de resistência aos antimicrobianos, sendo o mais importante deles a produção de enzimas betalactamases de espectro expandido – ESBL, que hidrolisam antibióticos betalactâmicos, como as cefalosporinas de 1ª, 2ª e 3ª geração e monobactâmicos, como o aztreonam, dificultando o manejo clínico desses pacientes (CEZÁRIO et al., 2004; COQUE et al., 2008; DALMARCO et al., 2006; GOOTZ, 2010; JACOBY, 1997; LIN et al., 2002; TRAGANTE et al., 2008).

A resistência antimicrobiana transformou-se em um problema de ordem global sinalizando uma tendência de aumento de mortalidade, exigindo estratégias, para conter a emergência e a transmissão de resistência, em todos os níveis de intervenção, mundial, nacional, regional e local, incluindo a produção de novos antimicrobianos pela indústria farmacêutica (SMITH; COAST, 2002).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a causa principal dessa resistência antimicrobiana, que a torna uma ameaça para a atenção aos pacientes e ao controle das infecções em todo o mundo, é

o uso dos antibióticos, mais concretamente, a combinação do **uso excessivo**, em muitas partes do mundo, do **uso incorreto**, por falta de acesso a tratamentos apropriados e a **subutilização**, devido à falta de recursos financeiros para terminar os tratamentos (ESTRATÉGIA, 2001, p. 284).

O sistema de vigilância nacional realizado pelo órgão federal Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ainda não dispõe de dados nacionais, que reflitam a situação do país, no que diz respeito à resistência antimicrobiana nos serviços de neonatologia.

A partir deste panorama, nosso estudo tem por finalidade responder as seguintes questões:

- ✓ Qual a incidência de ICS por enterobactérias produtoras de ESBL em pacientes admitidos na Unidade Neonatal da FSCMPA?
- ✓ Qual o perfil de resistência quanto à produção de ESBL ao longo do tempo?
- ✓ Quais os fatores de risco para ICS por enterobactérias multirresistentes encontrados na Unidade Neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do

Pará?

✓ Destes fatores, quais os mais relevantes para intervenção na assistência a nível terciário?

Nossa hipótese baseia-se em trabalhos sobre o tema que demonstram alguns fatores de risco para infecções por enterobactérias multirresistentes, entre eles, o baixo peso ao nascer, a presença de procedimentos invasivos, colonização, cirurgias, o uso prolongado de nutrição parenteral, ventilação mecânica, o uso prévio de antibioticoterapia com cefalosporinas, o tempo prolongado de internação e a não adoção de medidas específicas de controle de infecção hospitalar (CALIL et al., 2001; CEZÁRIO et al., 2004; DALMARCO et al., 2006; LIN et al., 2002; TRAGANTE et al., 2008). Serão considerados estes fatores sinalizados por estas referências em um estudo caso-controle entre pacientes com infecção por enterobactérias produtoras de ESBL e aqueles com infecção por enterobactérias não produtoras de ESBL, diferindo da maioria dos trabalhos que comparam recém-nascidos infectados com sadios.

Com este estudo, espera-se identificar a incidência e o perfil de resistência das enterobactérias produtoras de ESBL (*Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* e *Escherichia coli*) nesta unidade, os fatores de risco que mais predisõem os neonatos às infecções por estas enterobactérias, a taxa de mortalidade e a probabilidade de adquiri-las na Unidade Neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, e com isso contribuir para o melhor manejo clínico e preventivo e conhecimento de ferramentas para prognóstico.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA EM RECÉM-NASCIDOS

O termo infecção de corrente sanguínea (ICS) está sendo utilizado como sinônimo de sepse (BRASIL, 2006), e sepse, do grego *sepsis* (putrefação) refere-se à resposta orgânica sistêmica a uma infecção, ou seja, a evidência de um processo infeccioso básico associado à síndrome de resposta inflamatória sistêmica (KAHWAGE NETO et al., 1997; NOBREGA, 2007). Vale ressaltar que o termo recém-nascido ou neonato identifica o paciente atendido no período neonatal, que compreende do nascimento até 28 dias de vida incompletos (BERTAGNON; SEGRE, 2002, p.316).

Para fins de vigilância epidemiológica de infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS) em Neonatologia, a sepse neonatal divide-se, de acordo com o tempo de apresentação da manifestação clínica, em **precoce**, quando seu aparecimento ocorre nas primeiras 48h de vida, e **tardia**, quando sua evidência, clínica, laboratorial e/ou microbiológica, ocorre após as primeiras 48h de vida (BRASIL, 2010). A precoce é classificada ainda como de provável origem materna, quando há fator de risco materno, e de origem hospitalar, quando paciente sem fator de risco materno e submetido a procedimento invasivo. E a sepse ou ICS tardia é considerada como de provável origem hospitalar (RICHTMANN, 2011).

Os agentes etiológicos da sepse neonatal tardia são bactérias Gram-positivas, bactérias Gram-negativas e fungos, sendo as bactérias Gram-negativas as responsáveis pela maior taxa de mortalidade (STOLL et al., 2002). E os bacilos Gram-negativos mais frequentes, em sepse tardia, são: *Klebsiella sp.*, *E.coli*, *Pseudomonas*, *Enterobacter sp.* e *Serratia sp.* (MIURA, 2003).

Uma característica dos bacilos Gram-negativos é a sua resistência aos antibióticos e dentre os mecanismos de resistência, a produção de betalactamase de espectro expandido (ESBL) é apontada como o mais importante (MIURA, 2003).

A enzima betalactamase hidrolisa antibióticos beta-lactâmicos, como as cefalosporinas de 1ª, 2ª e 3ª geração, e monobactâmicos, como o aztreonam, dificultando o manejo clínico dos pacientes (CEZÁRIO et al., 2004; COQUE et al., 2008; DALMARCO et al., 2006; GOOTZ, 2010; JACOBY, 1997; LIN et al., 2002; TRAGANTE et al., 2008;).

A apresentação clínica da sepse neonatal é usualmente uma deterioração inespecífica, com apnéia ou desconforto respiratório, necessidade de aumento dos parâmetros respiratórios, intolerância à dieta, com vômitos e/ou distensão abdominal, febre, hipotermia ou instabilidade térmica, bradicardia ou taquicardia, choque, coagulação intravascular disseminada, irritabilidade, letargia, convulsões, icterícia, hipoatividade, e quando há meningite associada à sepse a fontanela anterior pode estar abaulada, tensa e ainda ocorrer opistótono. (LISSAUER; FANAROFF, 2006).

Tal quadro clínico inespecífico pode ser confundido com outras patologias próprias da idade. Assim o médico necessita, além da avaliação clínica, de apoio laboratorial, incluindo hemograma completo com plaquetas, proteína C reativa (PCR) e coleta de culturas, em especial, de hemoculturas para auxiliar o diagnóstico e a conduta terapêutica (BRASIL, 2006).

Durante a monitorização pode ser identificado hipoglicemia e hiperglicemia, nos exames laboratoriais neutropenia, neutrofilia, trombocitopenia, aumento da proteína C reativa (LISSAUER; FANAROFF, 2006) e na hemocultura pode ser isolado o micro-organismo patogênico, sendo este o método mais específico e considerado padrão-ouro para o diagnóstico de sepse neonatal (MIURA, 2003; BRASIL, 2010). As hemoculturas devem ser colhidas em duas amostras de acessos vasculares distintos, preferencialmente antes do início do uso de antibiótico, com técnica adequada, retirando-se um volume de 1 mL de sangue por amostra, em caso de método automatizado. Se algum antibiótico já estiver em uso, deve-se colher cultura no “pico” mínimo do antibiótico, também denominado “nadir” ou “vale” da droga (BRASIL, 2006). Apesar de todos os cuidados na coleta e a despeito dos métodos laboratoriais utilizados, a positividade de cultura em sepse neonatal relatada na literatura varia de 8 a 73% (MISHRA et al., 2006).

O tratamento da sepse neonatal inclui medidas de suporte de vida, controle da glicemia e a instituição imediata de antibióticos diante da suspeita de sepse, sendo sua escolha dependente da flora do ambiente local.

Se houver cateter central inserido no paciente deve-se removê-lo em caso de:

- ✓ não haver resposta aos antibióticos ou
- ✓ quando a cultura for persistentemente positiva,
- ✓ se o agente for um organismo Gram-negativo, ou
- ✓ se o paciente estiver grave (LISSAUER; FANAROFF, 2006).

1.2 AS ENTEROBACTÉRIAS

As enterobactérias fazem parte da maior família de bactérias Gram-negativas de importância clínica – Família Enterobacteriaceae, e representam 80% ou mais de todos os Gram-negativos isolados na rotina microbiológica. Caracterizam-se por serem bacilos Gram-negativos, não esporulados, a maioria móvel (exceto *Klebsiella*, *Shigella* e *Yersinia*), oxidase negativos, fermentam a glicose, com ou sem produção de gás, são catalase positivos, reduzem nitrato a nitrito, anaeróbios facultativos e crescem em meios básicos (caldo peptona), meios ricos (ágar sangue, ágar chocolate e CLED) e meios seletivos (Mac Conkey, EMB). A maioria é encontrada no trato gastrointestinal de humanos, no reino animal, na água, no solo e em vegetais (BRASIL, 2004). As bactérias Gram-negativas raramente são encontradas na pele humana, porém isso muda no ambiente hospitalar, onde a colonização aumenta proporcionalmente ao aumento do tempo de internação (PODSCHUN; ULLMANN, 1998; GUPTA, 2002).

Uma característica importante dessa família de bactérias é a sua resistência natural ou intrínseca, e a adquirida a antibióticos. A maioria das espécies já possui uma grande variedade de padrões de resistência natural (LIVERMORE, 2003), podendo adquirir outros genes de resistência, provenientes de bactérias da mesma espécie ou de espécies e gêneros diferentes (GONÇALVES, 2010).

Em nível de rotina de laboratórios de microbiologia, as enterobactérias são separadas em gêneros e espécies, a partir de diferentes provas bioquímicas. Quando se encontram amostras bacterianas bioquimicamente homogêneas, a identificação é feita através de critério sorológico, de acordo com a presença dos antígenos somático (O), flagelar (H) e de envoltório ou cápsula (K), que constituem a estrutura antigênica destes microorganismos (BRASIL, 2004).

Em infecções hospitalares as enterobactérias que predominam atualmente são: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* e *Enterobacter sp.* (BRASIL, 2004).

Os tópicos a seguir referem-se especialmente às enterobactérias objeto deste estudo: *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* e *E.coli*.

1.3 *Klebsiella sp.*

Klebsiella sp. pode ser encontrada na superfície da água, no esgoto, no solo, em plantas e nas mucosas de mamíferos, colonizando inclusive humanos, no trato gastrointestinal, respiratório, genitourinário e nos olhos. (GAYNES et al., 1996 e PHILIPPON et al., 1989, citados por GUPTA, 2002, p.340).

São bactérias oportunistas, causadoras de infecção hospitalar em pacientes imunocomprometidos, como os recém-nascidos prematuros, e têm causado um número maior de surtos por cepas multirresistentes, incluindo cepas produtoras de ESBL (GUPTA, 2002).

A maioria das infecções por *Klebsiella* está associada à hospitalização, sendo mais comum entre os pacientes colonizados, e a espécie clínica mais importante do gênero é a *Klebsiella pneumoniae*, seguida de *Klebsiella oxytoca*, estando ambas envolvidas nas sepSES neonatais tanto precoces quanto tardias. No ambiente hospitalar os principais reservatórios para transmissão desse micro-organismo são as mãos dos profissionais de saúde e o trato gastrointestinal das crianças hospitalizadas. O uso prévio de antibióticos tem sido associado com aquisição de *Klebsiella*, bem como, seu uso generalizado tem sido responsável pela ocorrência de cepas multirresistentes nos hospitais (PODSCHUN; ULLMANN, 1998; GUPTA, 2002).

Nos últimos anos tem sido observada uma evolução do padrão de resistência antimicrobiana de suas cepas, sendo nos anos 70 resistentes principalmente a aminoglicosídeos e desde 1982 evoluíram para a produção de ESBL. Estas cepas produtoras de ESBL trazem problemas não somente pela resistência multidrogas, que limita as opções de tratamento, mas também pelas dificuldades na sua detecção, e no aumento da morbidade e da mortalidade (PODSCHUN; ULLMANN, 1998; GUPTA, 2002; RAMPHAL; AMBROSE, 2006).

1.4 *Enterobacter sp.*

Enterobacter sp. é considerado patógeno oportunista, encontrado no solo e na água. As espécies *E. cloacae* e *E. aerogenes*. podem colonizar o trato intestinal de humanos e animais, sendo a maioria das infecções por este gênero de enterobactérias atribuída a estas espécies (PUBLIC, 2010).

Enterobacter cloacae surgiu como um patógeno nosocomial de destaque em

unidades neonatais. São isolados fecais comuns em neonatos e têm a habilidade de desenvolver rapidamente resistência a antibióticos betalactâmicos (ACOLET et al., 1994).

A transmissão para recém-nascidos pode ocorrer por fluidos intravenosos contaminados, solução de nutrição parenteral, equipamentos médicos e por transmissão cruzada através das mãos contaminadas de profissionais de saúde. Dalben et al. (2008) ainda reforçam que “a superlotação e a falta de profissional de saúde levando à sobrecarga de trabalho foram identificadas como causas de surtos hospitalares por *Enterobacter sp.*” (DALBEN et al., 2008, p. 8).

Millar et al. (2008) encontraram sepse neonatal devido a *Enterobacter sp.* associada a um risco de mortalidade aproximadamente quatro vezes maior em pacientes de muito baixo peso, quando comparado com sepse por estafilococo coagulase negativo, demonstrando a importância deste agente dentro das unidades neonatais (MILLAR et al., 2008).

1.5 *Serratia sp.*

Serratia sp. pode ser encontrada nas plantas, no solo e na água e é transmitida por pessoas contaminadas, dispositivos médicos, fluidos intravenosos, como medicações, e ainda por soluções, como as de higiene das mãos, devendo-se lembrar do agravante que a dermatite crônica nas mãos dos profissionais de saúde, representa para a desinfecção efetiva das mãos (VOELZ et al., 2010; PUBLIC, 2011).

Dentre as espécies deste gênero a “*Serratia marcescens* tem sido descrita como um importante patógeno oportunista em unidades de cuidados intensivos neonatais” (VOELZ et al., 2010, p. 79). De acordo com o estudo europeu colaborativo de Raymond et al., publicado em 2000, esta espécie contabilizou 15% de todas as infecções hospitalares em unidade de cuidados intensivos neonatais, sendo seu reservatório mais importante o paciente infectado ou colonizado. E posteriormente, foi relatado por Anderson et al. em 2008, que a taxa de infecção em pacientes colonizados por *Serratia marcescens* foi maior quando comparada com *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter aerogenes*, (VOELZ et al., 2010).

Essa colonização não é só do trato gastrointestinal, mas também das secreções respiratórias de crianças, segundo Steppberger et al.(2002), e confirmado por Maragakis et al. (2008) e Rabier et al. (2008), sustentando o argumento de Crivaro et al. (2007) sobre o uso de máscaras faciais e óculos de proteção para os profissionais de saúde, bem como, a cobertura dos olhos do recém-nascido, durante as atividades de enfermagem que possam gerar gotículas transmissoras do agente infeccioso, e a proposta de Cordero et al. (2000) sobre o uso de sistema de aspiração endotraqueal fechado para pacientes em ventilação mecânica na tentativa de evitar contaminação externa. (CORDERO et al., 2000; STEPPBERGER et al., 2002; CRIVARO et al., 2007; MARAGAKIS et al., 2008; RABIER et al., 2008; VOELZ et al., 2010).

Serratia marcescens é hábil em produzir betalactamases podendo permanecer longos períodos em ambiente hospitalar devido à sua resistência aos antimicrobianos e aos produtos antissépticos utilizados. Na unidade neonatal da FSCMPA, Carvalho et al. (2010), isolaram cepas de *S. marcescens* com mais de 70% de resistência fenotípica à piperacilina-tazobactam, descartando esta droga como opção terapêutica para infecção por este agente. Dentre os pacientes colonizados, 80% não evoluíram com quadro de sepse neonatal, o que indica necessidade de associação de fatores de risco para o desenvolvimento de doença a partir da colonização (CARVALHO et al., 2010).

1.6 *Escherichia coli*

Escherichia coli é a espécie dentro do gênero *Escherichia* que tem importância na prática clínica, vivendo normalmente no intestino dos mamíferos de sangue quente, inclusive do homem, sendo eliminada nas fezes (TRABULSI; TOLEDO, 1991).

A sepse neonatal está associada a um número limitado de grupos filogenéticos de *E.coli*, podendo ser responsável tanto por quadros de aparecimento precoce como tardio (SOTO et al., 2008).

Foi justamente em *E.coli* que ocorreu a identificação da primeira betalactamase, demonstrando aparecimento de resistência aos antimicrobianos betalactâmicos antes mesmo do lançamento da penicilina para uso clínico (BRADFORD, 2001).

A resistência deste micro-organismo aos antibióticos vem aumentando, e a prematuridade, baixo peso ao nascer, ventilação mecânica prolongada (≥ 7 dias) e o uso prévio de cefalosporinas de 3ª geração têm sido relacionados como fatores de risco para infecção por *E.coli* em neonatos internados em unidades de cuidados intensivos neonatais (HUANG; ZHUANG, 2007).

1.7 FATORES DE RISCO PARA AQUISIÇÃO DE ICS POR ENTEROBACTÉRIAS EM NEONATOS

Os fatores de risco para aquisição de ICS em neonatos podem ser divididos em **inerentes ao local**, onde se encontra internado o recém-nascido, e inerentes **ao recém-nascido**, que podem ser **intrínsecos** ou **extrínsecos** ao paciente. Entre os fatores intrínsecos estão **o peso ao nascimento** e a **defesa imunológica diminuída** (SAIMAN, 2002; BRASIL, 2006).

Quanto aos fatores inerentes ao ambiente de internação destacam-se a **desproporção entre o número de recém-nascidos internados e o número de profissionais da equipe de saúde (insuficiência)**, e o **número de pacientes internados acima da capacidade do local (superlotação)**, levando à violação das normas de prevenção de infecção hospitalar, como a omissão ou inefetividade da lavagem das mãos, facilitando a transmissão de patógenos (SAIMAN, 2002; MIURA, 2003; BRASIL, 2006).

Ainda em relação à sepse hospitalar por Gram-negativo pode ser acrescido como fatores de risco a “contaminação em reservatórios com água das pias, incubadoras, soluções de manipulação e soluções parenterais” (MIURA, 2003, p. 96).

Nesta direção, Saiman (2002, p. 319) ressalta que “estratégias preventivas devem focar no limite à exposição aos fatores de risco e melhorar o ambiente dentro da Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais”.

Quanto aos fatores inerentes ao paciente sabe-se que o peso ao nascer é usado como um indicador de gravidade da doença, sendo o risco para infecção em recém-nascido inversamente proporcional ao seu peso de nascimento, ou seja, quanto menor for o peso do neonato maior será o seu risco para adquirir infecção. Na verdade, o peso de nascimento funciona como um marcador substituto da imaturidade imunológica e de função de barreira. Porém, apesar dessa associação

de gravidade da doença pelo peso de nascimento, existe uma grande variedade de resultados entre os recém-nascidos de mesmo peso ao nascer e também entre as diferentes unidades neonatais, sugerindo que existem fatores ainda não mensuráveis em escores de severidade de doença neonatal, que interferem neste risco, como cuidados obstétricos e neonatais (SAIMAN, 2002).

Para Miura (2003, p. 88), “o recém-nascido, e particularmente o recém-nascido de muito baixo peso (RNMBP), pode ser considerado imunodeprimido”, devido ao desenvolvimento imaturo tanto do sistema imune como das funções de barreira da pele e do trato gastrointestinal, que também são mecanismos de defesa imunológica, portanto, quanto mais prematuro for o recém-nascido menor será sua imunidade humoral e celular. (SAIMAN, 2002; BRASIL, 2006).

Além de imatura, a pele dos recém-nascidos hospitalizados pode ser lesada pelo ressecamento da fototerapia, pelo uso de fitas adesivas, monitores cardíacos, cateteres intravenosos, flebotomia e ferimentos cirúrgicos. Até pequenas lesões e o tecido desvitalizado do coto umbilical podem servir de porta de entrada para bactérias e fungos patogênicos. E a outra barreira, que é o trato gastrointestinal, também pode ser lesada por quadros de enterocolite necrosante, por cirurgias, pelo uso de bloqueadores H2 e por alimentação contínua, facilitando doença invasiva por bactérias e fungos (SAIMAN, 2002).

Já entre os fatores extrínsecos ao neonato estão **a necessidade de procedimentos invasivos** e a **alteração da flora bacteriana**. Quanto mais prematuro e mais doente for o recém-nascido maior será a necessidade de procedimentos invasivos, e sua microbiota será composta por germes hospitalares ao adentrar no ambiente de internação, germes estes que são mais virulentos e frequentemente multirresistentes por pressão seletiva de antibióticos, adquiridos por transmissão de paciente para paciente através do profissional de saúde, podendo esta colonização ser precursora de doença invasiva. Por isso a grande importância da higienização adequada das mãos como medida de bloqueio para a propagação destes agentes infecciosos. Esta ocorrência de infecção a partir da colonização do recém-nascido dependerá do grau de imunidade do paciente e da virulência do micro-organismo (SAIMAN, 2002; BRASIL, 2006).

Os procedimentos invasivos terapêuticos e diagnósticos que estão frequentemente associados à sepse hospitalar em neonatos são a colocação de cateter central, seja em vasos umbilicais seja em rede venosa, como flebotomia,

PICC - cateter central de inserção percutânea, e intracath, ventilação mecânica, sondagem vesical, cirurgia e nutrição parenteral (SAIMAN, 2002; MIURA, 2003; BRASIL, 2006), observando-se uma correlação positiva entre o tempo de permanência do fator de risco e a incidência de infecção, o que também traz à tona a importância do tempo prolongado de internação como risco para aquisição de ICS (STOLL et al., 2002).

A infecção primária da corrente sanguínea associada a cateter venoso central (CVC) é a principal infecção em UTI Neonatal (BRASIL, 2010, p. 11), o que demonstra o impacto que os procedimentos invasivos representam para aquisição de ICS pelos recém-nascidos.

1.8 O PROBLEMA DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E SEUS MECANISMOS ENTRE OS BACILOS GRAM-NEGATIVOS

Os mecanismos mais comuns de resistência antimicrobiana dos bacilos Gram-negativos estão divididos em 4 categorias:

- ✓ Inativação de antibióticos por enzimas endógenas, como as betalactamases;
- ✓ Mutações nos genes estruturais ou regulatórios da proteína alvo, alterando o sítio de ação do antibiótico – PBP;
- ✓ Alterações da parede externa, diminuindo sua permeabilidade, através da modificação ou inativação de porinas;
- ✓ Eliminação ativa de antibióticos de dentro da célula Gram-negativa através das bombas de efluxo (GOOTZ, 2010).

Dentre estes mecanismos o mais importante para os bacilos Gram-negativos são as betalactamases, cujos genes determinantes desta resistência adquirida são responsáveis pela codificação de um grande número de variantes, representando o melhor exemplo de diversidade genética que leva à resistência aos antibióticos (GOOTZ, 2010).

As betalactamases atuam por hidrólise do anel betalactâmico das penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenens e quando conduzem a um elevado MIC (concentração inibitória mínima) para cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração, e aztreonam, o fenótipo gerado é conhecido como ESBL – **betalactamase de espectro expandido** (JACOBY, 1997; LIN et al., 2002; CEZÁRIO

et al., 2004; DALMARCO et al., 2006; COQUE et al., 2008; TRAGANTE et al., 2008; GOOTZ, 2010).

Estão divididas de acordo com a Classificação de Ambler em 4 classes: A, B, C e D, porém o maior número de variantes resulta de mutações dentro dos genes estruturais das classes A e D, que inclui as enzimas TEM, SHV e OXA, já tendo sido identificadas mais de 178 variantes TEM, 130 SHV e 11 OXA representantes de betalactamases de espectro expandido. Muitos desses genes que codificam estas variantes estão em plasmídeos ou integrons nos cromossomos, o que explica a ampla disseminação de ESBL na maioria das espécies de enterobactérias (GOOTZ, 2010).

A principal causa da resistência a antimicrobianos é o uso dos antibióticos e o Dia Mundial da Saúde, comemorado no dia 7 de abril, trouxe neste ano de 2011 o tema “Resistência aos Antimicrobianos” dada a importância e a urgência da situação.

O problema é complexo e global passando tanto pelo surgimento de resistência quanto pela transmissão da já existente, o que requer uma resposta a nível local, regional, nacional e mundial (SMITH; COAST, 2002).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) divulga em Geneva, no ano de 2001, a Estratégia Global para contenção de resistência antimicrobiana com o objetivo de reduzir o aparecimento e a propagação de micro-organismos resistentes através de medidas que contemplam:

- ✓ melhoria do uso de antimicrobianos, quer pelos prescritores (médicos e veterinários) e dispensadores (farmacêuticos), quer pelos pacientes e comunidade geral;
- ✓ melhoria do acesso aos antibióticos apropriados;
- ✓ redução da morbidade e da transmissão das infecções nos hospitais;
- ✓ fortalecimento dos sistemas de saúde;
- ✓ o cumprimento da legislação; e
- ✓ o incentivo ao desenvolvimento de medicamentos novos e vacinas pela indústria farmacêutica.

Apesar do benefício econômico com a produção de pesquisa para novas terapias antimicrobianas parecer contraditório em meio a um momento de contenção do uso de antibióticos, é imperioso estabelecer mecanismos de incentivo ao mercado farmacêutico, pois a suscetibilidade dos patógenos aos produtos

disponíveis atualmente diminuí progressivamente, alertando para um risco próximo de aumento de morbidade e mortalidade por infecção (ESTRATÉGIA, 2001).

Esse movimento intenso engloba ações políticas governamentais internacionais que assegurem o reconhecimento do problema por todas as nações como uma responsabilidade de saúde global, já que apresenta um aspecto de interdependência entre elas, pois as doenças infecciosas, com a globalização, deslocam-se rapidamente, e nenhum país sozinho poderá ser capaz de proteger sua população (SMITH; COAST, 2002).

1.9 CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR EM NEONATOLOGIA

Conceitua-se infecção hospitalar (IH) como sendo a infecção adquirida após a internação do paciente no hospital, que se manifesta durante a internação ou após a alta, no caso de sepse, até 7 dias após a alta, e que pode ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares (LEÃO et al., 1997; BRASIL, 1998; RAMOS, 2002; BRASIL, 2006; BRASIL, 2010). Em neonatologia, as infecções hospitalares são divididas em precoces e tardias (BRASIL, 2006; BRASIL 2010). As infecções precoces são aquelas cuja manifestação clínica ocorre até 48h do nascimento e “geralmente são decorrentes da contaminação do recém-nascido por bactérias do canal de parto ou da contaminação secundária a bacteremias maternas” (BRASIL, 2006, p. 41). E nas infecções tardias as manifestações ocorrem após as 48h e são “geralmente decorrentes da contaminação do recém-nascido por micro-organismos do ambiente onde se encontra internado, podendo variar de serviço para serviço” (BRASIL, 2006, p.41). Segundo o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) todas as infecções no período neonatal são consideradas hospitalares, com exceção das transmitidas por via transplacentária, as quais são consideradas infecções comunitárias (BRASIL, 2006, p. 41), portanto, as classificadas como precoces são as IH de origem materna, e as tardias são consideradas IH adquiridas na unidade neonatal. Então, de forma resumida as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em neonatologia são divididas em: transplacentárias, precoces de provável origem materna (\leq 48h) e tardias de origem hospitalar ($>$ 48h) (BRASIL, 2006; BRASIL, 2010).

A origem das infecções hospitalares pode ser endógena ou exógena (LEÃO

et al., 1998). A infecção endógena é aquela oriunda da própria microbiota do paciente, e a exógena é aquela que resulta da transmissão de fontes externas ao paciente (BRASIL, 2006). De modo geral,

as infecções de origem exógena, relacionadas à realização de procedimentos invasivos de risco (diagnósticos ou terapêuticos) podem ser evitadas. Já as infecções de origem endógena dificilmente podem ser evitadas, pois são causadas por germes da própria microbiota dos pacientes e dependem dos mecanismos imunológicos de defesa do hospedeiro e não de riscos ambientais evitáveis. Portanto, infecção hospitalar nem sempre é sinônimo de infecção iatrogênica, que é aquela que decorre de procedimentos diagnósticos e terapêuticos errôneos ou inadvertidos (LEÃO et al., 1998, p. 141).

As fontes de infecção exógena podem ser pacientes, funcionários, visitantes, objetos inanimados e as superfícies do ambiente hospitalar, incluindo equipamentos e medicamentos.

Recém-nascidos são pacientes susceptíveis aos micro-organismos por serem imunossuprimidos e o mecanismo mais comum e importante na colonização e infecção destes pacientes é o contato com a fonte de infecção. As precauções de contato para transmissão de infecção no ambiente hospitalar incluem o quarto privativo, que no caso de neonatos pode ser a própria incubadora, e as medidas de precauções-padrão, que compreendem a higienização correta das mãos, o uso de luvas, de aventais e máscaras. A transmissão para estes pacientes também pode ocorrer através de um veículo comum, como nutrição (parenteral e enteral), medicamento ou equipamento (BRASIL, 2006).

É importante ressaltar que “a própria microbiota do recém-nascido, que sofre ação direta da pressão seletiva de antibióticos, é responsável pela manutenção da endemicidade das IH nas unidades neonatais” (BRASIL, 2006, p. 40).

No contexto de implementação das medidas de controle de infecção hospitalar é necessário o conhecimento da vigilância epidemiológica das infecções hospitalares com definições adequadas, coleta sistemática de dados, análise, interpretação e divulgação destes dados (BRASIL, 2006). “O Ministério da Saúde do Brasil, em portaria nº 2616 (12/05/1998), tornou obrigatória a realização de vigilância epidemiológica das IH nas UTIN e Berçários de Alto Risco, definindo os indicadores mínimos a serem calculados” (RAMOS, 2002): taxas de infecção hospitalar, de pacientes com IH, de letalidade associada às infecções hospitalares e a distribuição percentual das IH por topografia, além de determinar que a vigilância seja realizada através de busca ativa pela CCIH de cada hospital (RAMOS, 2002; BRASIL, 2006).

Além da coleta de dados recomendada pelo MS, pode ser realizada a vigilância epidemiológica utilizando a metodologia NNISS (CDC) para unidades de alto risco, categorizando os recém-nascidos de acordo com o peso de nascimento, sendo incluídos nessa vigilância os RN que preenchem pelo menos um dos critérios, que são:

- ✓ peso de nascimento < 1500 g;
- ✓ uso de assistência ventilatória;
- ✓ uso de cateter central;
- ✓ pós-operatório; e
- ✓ presença de quadro infeccioso grave (BRASIL, 2006).

Essa metodologia gera os indicadores: densidade de incidência de IH, densidade de IH por componente (PAV e ICS associada a cateter central) e a utilização de dispositivos de ventilação mecânica e de cateter vascular central, todos eles compartimentados por grupo de peso (RAMOS, 2002; BRASIL, 2006). Neste sentido,

além dessas taxas, é importante a descrição da distribuição das IH por localização topográfica, o conhecimento dos agentes de IH isolados, especialmente em material estéril (sangue, líquido cefalorraquidiano, urina) e o padrão de resistência aos antimicrobianos. Os resultados encontrados podem ser comparados com outros serviços e no mesmo serviço ao longo do tempo. A análise desses dados permite o planejamento e a implantação de estratégias para prevenção e controle (BRASIL, 2006, p. 49).

Com o objetivo de prevenir os agravos à saúde neonatal foi elaborado o Manual da ANVISA sobre Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Neonatologia, fornecendo um único critério diagnóstico para que se possa garantir um sistema de vigilância ativa e padronizada das infecções relacionadas à saúde dos recém-nascidos, permitindo elaborar estratégias de prevenção e controle das infecções para estes pacientes, fornecendo dados fidedignos e que permitam a comparação entre as unidades neonatais (BRASIL, 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Identificar as infecções de corrente sanguínea por enterobactérias fermentadoras produtoras de ESBL: *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* e *E.coli*, em pacientes internados na Unidade Neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

2.2 ESPECÍFICOS

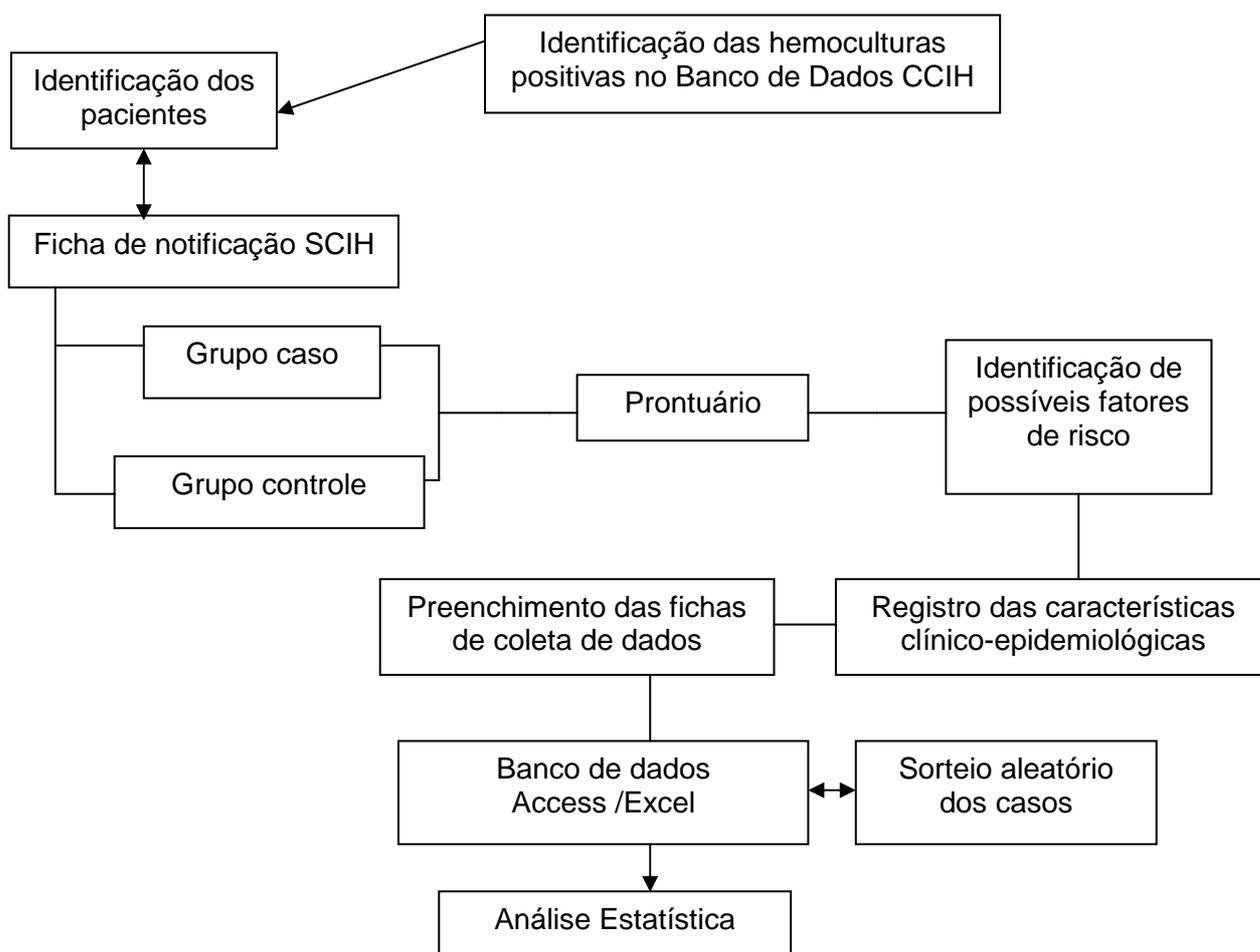
- ✓ Determinar a incidência de ICS por enterobactérias produtoras de ESBL;
- ✓ Avaliar a mudança do perfil de resistência, quanto à produção de ESBL, das enterobactérias causadoras de ICS, ao longo do período de estudo;
- ✓ Comparar as características clínico-epidemiológicas das infecções de corrente sanguínea por enterobactérias produtoras de ESBL e aquelas não produtoras;
- ✓ Identificar os fatores de risco para aquisição de ICS por enterobactérias produtoras de ESBL;
- ✓ Avaliar a taxa de mortalidade e curva de sobrevida;
- ✓ Estimar a probabilidade de aquisição de ICS por enterobactéria ESBL.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 FLUXOGRAMA DO PERCURSO METODOLÓGICO DO ESTUDO

Para o detalhamento da metodologia, neste item serão apresentados: o tipo de estudo realizado; o período de realização; a descrição do local onde foi realizado o estudo; o público-alvo e a amostra (público do estudo); os critérios de inclusão e exclusão de pacientes; os critérios de caracterização de paciente-controle; os critérios para o pareamento dos casos e controles; os critérios para a coleta de dados clínicos e laboratoriais; os procedimentos para a análise microbiológica e, por fim, os critérios para a análise dos dados obtidos (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma do Percurso Metodológico do Estudo



Fonte: Próprio Autor

A seguir, serão apresentados os tópicos da metodologia.

3.2 TIPO DE ESTUDO

Esta pesquisa caracterizou-se por ter sido um estudo retrospectivo, do tipo caso-controle.

3.3 PERÍODO DO ESTUDO

A observação do evento ocorreu em indivíduos (casos e controles) nascidos na FSCMPA e internados na Unidade de Neonatologia desta Instituição, no período de 01 janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2011.

3.4 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi conduzido no Serviço de Arquivo da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, hospital público geral de ensino e referência na assistência materno-infantil da Região Norte do país. Esta instituição é financiada na sua totalidade pelo Serviço Único de Saúde (SUS). Possui 367 leitos cadastrados e mantém a única maternidade de atendimento à gestante de alto risco com serviço de urgência e emergência obstétrica no estado do Pará, localizada na capital Belém. (FUNDAÇÃO, 2010).

A Unidade de Neonatologia da FSCMPA atende a demanda nascida na Instituição e a oriunda de outros municípios e instituições hospitalares, admitidos com idade de até 28 dias de vida. Além disso, presta assistência em sala de parto, alojamento conjunto, cuidados neonatais intermediários e intensivos (FUNDAÇÃO, 2010).

Os pacientes dispõem, quando necessário e possível, de atenção multidisciplinar, entre eles, assistente social, psicólogo, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, fonoaudióloga, pediatra/neonatalogista, enfermeiro e técnico de enfermagem, com apoio farmacêutico, laboratorial, de imagem, banco de leite humano, nutricional, e de médicos especialistas como neurocirurgião, neurologista, cardiologista, pneumologista, gastroenterologista, hematologista, nefrologista, otorrinolaringologista, oftalmologista, ortopedista, infectologista, geneticista, endocrinologista, cirurgião torácico, cirurgião pediátrico, cirurgião vascular e cirurgião plástico (FUNDAÇÃO, 2010).

Outro aspecto a ser considerado é que a Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará constitui-se em local de ensino de graduação e pós-graduação (Residência Médica em Pediatria, Neonatologia, Nefrologia Pediátrica e Cirurgia Pediátrica), bem como capacitação de profissionais de saúde em cuidados neonatais, de nível médio e superior (FUNDAÇÃO, 2010).

Até o ano de 2000, a unidade era dividida em 5 alas: uma UTI Neonatal com 12 leitos e quatro alas de cuidados intermediários, três para pacientes internos (nascidos na FSCMPA), que eram divididos de acordo com a complexidade do tratamento e gravidade, e uma para pacientes externos (comunicação pessoal).

Em 2001, a Unidade passou por reforma da infraestrutura sendo dividida em sete alas: ala OA (outras afecções, para tratamento de icterícia e distúrbio metabólico), ala ST (sala de transição, para receber pacientes da sala de parto com rotatividade de 48 a 72h, até definição do caso), ala CI (cuidados intermediários, para pacientes infectados não graves), ala CE (cuidados especiais, para pacientes que necessitassem de CPAP nasal, com ou sem antibioticoterapia), ala SI (semi-intensiva, para pacientes que recebiam alta da UTI Neonatal), Berçário Externo (para pacientes externos, vindos de outros municípios, hospitais ou do domicílio) e uma Unidade de Terapia Intensiva, possuindo 107 leitos de internação, distribuídos em 22 leitos de terapia intensiva neonatal e 85 de cuidados intermediários. Posteriormente, em 2004, foi implantada a ala Mãe Canguru, para os prematuros estáveis, sem infecção, em ganho de peso, com a presença da mãe.

A ala CE passou a comportar pacientes mais graves, inclusive em ventilação mecânica, que necessitavam de cuidados de terapia intensiva, porém sem infraestrutura predial, de equipamentos e de recursos humanos para tal, o que permitia a quebra das medidas de barreira para propagação de bactérias.

Em 2008, a unidade neonatal passa por nova reforma, sendo interrompido o berçário externo com livre demanda, passando a receber pacientes regulados pela gerência de regulação da FSCMPA com diagnóstico de patologia cirúrgica. E a ala CE foi transformada em UTI, passando a partir de 19 de dezembro de 2008, para a nova redistribuição de 67 leitos de cuidados intermediários e 40 leitos de terapia intensiva neonatal, divididos em 02 unidades, sendo uma para recém-nascidos prematuros e outra para recém-nascidos a termo.

Em 2010, após o relatório do Comitê de Mortalidade Neonatal referente ao ano de 2009, iniciou-se a implantação do protocolo supervisionado de nutrição

parenteral e nutrição enteral, rotina de internação e alta da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, implantação de cateter umbilical para todos os recém-nascidos com peso de nascimento menor ou igual a 1200g e reinvestimento no protocolo de PICC (cateter central de inserção percutânea), com implantação após 48 a 72 horas de vida. Antes deste período os pacientes com dificuldade de acesso venoso periférico realizavam dissecação venosa. Com a residência de cirurgia pediátrica iniciou-se o protocolo de inserção de intracath para pacientes com peso a partir de 2500g e estáveis hemodinamicamente (comunicação pessoal).

O número significativo de leitos na Unidade Neonatal, que manteve média mensal de taxa de ocupação de 112,6% no período de 2007 - 2010, constituiu-se em um dos elementos geradores de um déficit persistente de profissionais, especialmente de pediatras, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e técnicos de enfermagem, levando à sobrecarga de trabalho e dificuldade de manutenção de medidas de controle de infecção (FUNDAÇÃO, 2010).

3.5 CARACTERIZAÇÃO DO SERVIÇO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR DA FSCMPA

O serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH) da FSCMPA mantinha estreito vínculo com a equipe assistencial da Unidade Neonatal, com o intuito de garantir a eficácia de medidas de controle e prevenção de infecção hospitalar, como a vigilância de hemoculturas, a racionalização do uso de antimicrobianos e orientação das medidas de isolamento de contato.

3.5.1 Vigilância de Hemoculturas na FSCMPA

O SCIH, a partir de 2005, realizava diariamente a busca ativa dos resultados de hemoculturas positivas junto ao laboratório de microbiologia da Instituição. Posteriormente, identificava as que se referiam aos pacientes internados no serviço de Neonatologia e se dirigia ao setor de internação para repassar o resultado, permitindo a informação de todos os resultados positivos e negativos, melhorando o manejo clínico do paciente e garantindo medidas de controle e prevenção, quando necessárias (comunicação pessoal).

3.5.2 Racionalização do Uso de Antimicrobianos na FSCMPA

O médico infectologista discutia com o médico assistencial a melhor terapêutica a ser instituída, caso a caso, dos pacientes cujos resultados de hemoculturas fossem positivos, bem como, de todos os casos com suspeição clínica de infecção tardia sem confirmação laboratorial, a partir das fichas de antimicrobianos preenchidas pelos médicos assistentes no momento da troca ou introdução de antibiótico, quando da piora clínica, laboratorial e/ou radiológica do paciente.

A CCIH instituiu protocolo de sepse neonatal precoce que era controlado através de visitas parcerizadas entre o médico infectologista do SCIH e o médico neonatologista assistente do paciente, com o objetivo de otimizar o uso racional de antimicrobiano (comunicação pessoal) .

Em 2005, para conter a emergência de bactérias resistentes foram aplicadas medidas de racionalização do uso de antimicrobianos: redução da duração do primeiro esquema de antibioticoterapia para sepse neonatal precoce, suspeita ou confirmada (ampicilina e aminoglicosídeo); suspensão precoce deste esquema quando não havia evidência de infecção, através do uso do escore de Rodwell e do valor preditivo positivo da proteína C reativa; mudança do aminoglicosídeo, com substituição da gentamicina por amicacina; introdução de piperacilina-tazobactan, como antibiótico de segunda linha no protocolo de tratamento de sepse neonatal; e interrupção do uso de cefalosporinas de 3ª geração, que na época era a ceftazidima.

3.5.3 Medidas de Isolamento na FSCMPA

Visitas diárias eram realizadas pelo SCIH para preenchimento dos critérios NNISS (UTI) e das fichas de notificação de IH, garantindo vigilância rigorosa de todos os casos ocorridos neste setor, identificando os que exigiam medidas de isolamento, fosse de contato, de gotículas ou aerossol, de forma visível e esclarecedora para toda a equipe assistencial, além de orientação diante de não conformidades no cuidado do neonato (comunicação pessoal).

Em 2005, para conter a disseminação de bactérias resistentes foram implantadas medidas de barreira como: isolamento de contato dos pacientes infectados ou colonizados até a alta hospitalar; coorte destes pacientes e dos

profissionais que os manipulavam; introdução de álcool-gel na unidade com implantação de dispensadores de parede; substituição do PVPI (iodo) pela clorexidina degermante, para lavagem das mãos; e educação continuada em higienização das mãos. Estas medidas eram mantidas através de reforço contínuo pela equipe de controle de infecção hospitalar da FSCMPA.

A coleta sistemática de swab retal para identificação de pacientes colonizados foi incorporada à unidade a partir de 2010, e passou a ser realizada semanalmente nas unidades de terapia intensiva, e na UCI quando em vigência de surto.

3.6 POPULAÇÃO ALVO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população alvo foi composta por neonatos e lactentes nascidos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará e internados na Unidade Neonatal desta Instituição.

Foram identificados para estudo uma amostra inicial de 153 pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea tardia, por enterobactérias do gênero *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* e *E.coli*, isoladas em hemocultura, divididos em dois grupos, o de casos e o de controles.

O grupo de casos foi constituído de pacientes com infecção de corrente sanguínea por enterobactérias **produtoras** de betalactamases de espectro expandido (ESBL).

Já o grupo de controles foi de pacientes com infecção de corrente sanguínea por enterobactérias, porém, **não produtoras** de ESBL.

3.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos todos os indivíduos nascidos na Fundação Santa Casa Misericórdia do Pará, e internados na Unidade Neonatal, no período especificado para o estudo, com identificação de enterobactéria do gênero *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* e *E.coli* em hemocultura, colhida com mais de 48h de vida e cujos prontuários estavam disponíveis para consulta.

Foram excluídos os pacientes que apresentaram:

- ✓ isolamento da enterobactéria em hemocultura colhida nas primeiras 48h de vida;

- ✓ hemocultura positiva para outro agente bacteriano ou fungo em intervalo \leq a 7 dias da coleta da amostra positiva para enterobactéria;
- ✓ hemocultura positiva para mais de uma enterobactéria de gêneros diferentes em intervalo \leq 7 dias;
- ✓ pacientes com procedência do domicílio ou de outra instituição de saúde, e
- ✓ aqueles cujos prontuários não foram encontrados no Serviço de Arquivo da FSCMPA.

3.8 DEFINIÇÃO DE CASO E DE CONTROLE

Foi considerado **caso** do estudo o paciente nascido na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, internado na Unidade de Neonatologia da Instituição, com pelo menos uma hemocultura positiva para *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* ou *E. coli* produtora de betalactamase de espectro expandido, colhida com mais de 48h de vida, e identificada pelo setor de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas e Patologia da Instituição ou por laboratório terceirizado, durante o período da pesquisa.

Nos pacientes com mais de um episódio de ICS por enterobactéria do mesmo gênero, em um intervalo \leq 7 dias entre as culturas, foi considerada somente a primeira hemocultura.

Aqueles que apresentaram hemocultura positiva para mais de uma enterobactéria, de gêneros diferentes, em intervalo \leq 7 dias, foi interpretado como infecção polimicrobiana, e não fizeram parte da análise.

Quando o intervalo entre as culturas era $>$ 7 dias identificava-se como **caso** novo.

O paciente considerado **controle** do estudo foi aquele nascido na FSCMPA, internado na Unidade Neonatal, que adquiriu uma enterobactéria do gênero *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* ou *E. coli* não produtora de betalactamase de espectro expandido, isolada em hemocultura colhida com mais de 48 h de vida, no mesmo período do caso, identificada pelo setor de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas e Patologia da Instituição ou por laboratório terceirizado, adequando-se os mesmos cuidados com os resultados das culturas positivas que foram utilizados para os casos.

Após a definição dos grupos caso e controle, foram identificados 87 pacientes

com enterobactérias produtoras de ESBL (casos) e 66 pacientes com enterobactérias não produtoras de ESBL (controles), sendo procedido à exclusão aleatória, através de sorteio, de 21 pacientes do grupo caso, permanecendo a relação de 1:1 entre os grupos, para não haver viés na análise estatística.

3.9 PAREAMENTO DOS CASOS E CONTROLES

O pareamento dos casos e controles foi feito entre os pacientes com enterobactérias produtoras de ESBL e as não produtoras de ESBL, com as datas mais próximas de isolamento do agente e internados no mesmo setor.

3.10 COLETA DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

A identificação dos pacientes com infecção de corrente sanguínea, por enterobactérias, iniciou a partir do banco de dados da CCIH, onde estavam registrados todos os resultados positivos em hemocultura, desde 2007. Foram selecionados os agentes de interesse da pesquisa e identificados os números de registro de internação da FSCMPA ou o nome dos pacientes, quando disponível, e posteriormente acessado o arquivo das fichas de notificação de infecção hospitalar (Anexo A) do SCIH e os respectivos prontuários no Setor de Arquivo Médico da instituição.

As fichas de notificação de infecção hospitalar e os resultados dos antibiogramas foram avaliados para selecionar os indivíduos casos e controles. Em seguida, procedeu-se à revisão dos prontuários dos pacientes selecionados, sendo feito o registro dos dados em ficha de coleta de dados (Apêndice A), elaborada pela pesquisadora, contendo informações sobre:

✓ Dados gerais: caso/controle, registro numérico, local de internação no momento da infecção (UCI/UTI), iniciais do nome do paciente, número de prontuário, data de nascimento, data de internação, data do episódio de ICS, data de alta, sexo, peso de nascimento, idade gestacional, índice de APGAR no 1º e 5º minutos de vida e idade no momento da identificação da infecção;

✓ Dados clínicos: presença de procedimentos invasivos e tempo de permanência (cateter umbilical, flebotomia, intracath, PICC, ventilação mecânica, sonda vesical de demora, diálise e traqueostomia), realização de cirurgia (tipo e data), uso de nutrição

parenteral (incluindo período de uso), terapia antimicrobiana atual e prévia (base farmacêutica, tempo de uso, ênfase ao uso de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração), sítio de infecção (primário ou secundário) e o desfecho (alta ou óbito, e se óbito até 30 dias);

✓ Dados laboratoriais: a espécie da bactéria isolada em hemocultura, com antibiograma e data de coleta, colonização anterior ao evento pela mesma bactéria, e resultado de leucograma e PCR no momento de suspeição da ICS e os imediatamente anteriores.

Os dados laboratoriais incluíram contagem de células brancas, fórmula leucocitária, contagem de plaquetas e nível de proteína C reativa.

3.11 DEFINIÇÕES

Infecção **primária** de corrente sanguínea foi considerada quando o microrganismo isolado em hemocultura não estava relacionado à infecção em outro sítio e **secundária** quando tinha relação com infecção em outro local, como pneumonia, enterocolite necrosante, meningite, endocardite, infecção de ferida cirúrgica, osteomielite e infecção de trato urinário.

ICS associada ao cateter venoso central (CVC) foi referida quando o cateter estava presente no momento do diagnóstico ou até 48h após a sua remoção, e ICS relacionada ao cateter, quando a cultura da ponta do cateter isolava o mesmo agente etiológico encontrado na hemocultura.

A terapia antimicrobiana prévia referiu-se a todo antibiótico administrado nos últimos 30 dias antes da coleta do sangue para cultura.

O desfecho do caso foi alta hospitalar ou óbito. E o óbito foi considerado relacionado à ICS quando ocorreu até 30 dias após o isolamento da bactéria.

3.12 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA

O médico assistente do paciente diante da suspeição clínica de processo infeccioso solicitava hemocultura, a qual era coletada pela equipe de técnicos do laboratório, em um frasco contendo meio apropriado para microorganismos aeróbios (BACTEC Plus Aerobic/FR e BACTEC Plus Anaerobic/F - 2006 a 2008, e PROBAC -

2009 a 2010). A identificação e os testes de sensibilidade foram realizados de forma automatizada pelo sistema VITEK.

Para identificação inicial de bactérias produtoras de ESBL utilizou-se o método de difusão do disco, realizado durante a rotina do antibiograma, com os antibióticos marcadores - Cefpodoxima, Ceftazidima, Aztreonam e Cefotaxima, conforme orientado no documento M100-S17 do “National Committee of Clinical Laboratory Standards” (NCCLS) de janeiro de 2007, cujos pontos de corte são previamente definidos e modificados periodicamente. Qualquer halo menor ou igual ao ponto de corte foi indicativo da produção de betalactamase de espectro expandido (ESBL).

Tabela 1- Critério de triagem para ESBL sugerido pelo NCCLS, 2007

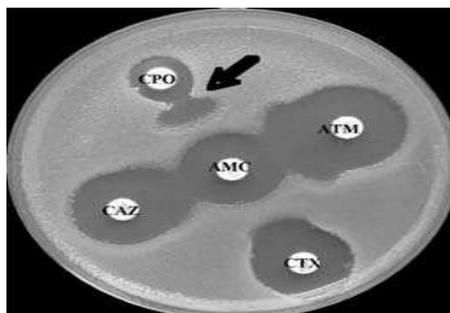
Antimicrobiano	Halo de difusão do disco
Cefpodoxima	≤ 17 mm
Ceftazidima	≤ 22 mm
Aztreonam	≤ 27 mm
Cefotaxima	≤ 27 mm
Ceftriaxona	≤ 25 mm

Resultado	Pode indicar produção de ESBL, necessita confirmação.
------------------	--

Fonte: Adaptação do documento M100 – S17 (NCCLS, 2007).

A figura 2 ilustra o método de aproximação do disco.

Figura 2 – Metodologia de Aproximação do Disco



Fonte: Dalmarco et al, 2006, p. 175.

4 ANÁLISE DE DADOS

Foi realizada, inicialmente, uma análise descritiva dos dados através de tabelas e gráficos, visando relatar as características do estudo na amostra.

Utilizou-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para avaliar a associação entre as variáveis. Como hipóteses do teste, foi considerada a primeira de que ter ICS por enterobactéria produtora de ESBL independe de características clinico-epidemiológicas dos neonatos, e a segunda o caso contrário, de dependência, aplicando-se para isso um nível de significância de 5%, sendo encontradas sete variáveis associadas à ICS por enterobactéria: tempo de ocorrência da ICS, cateter vascular central, cateter umbilical, PICC, nutrição parenteral, uso de antimicrobianos e evolução do caso.

Em seguida, foi aplicado um modelo de regressão logística binário, com o objetivo de testar uma variável dependente, e duas ou mais variáveis independentes, que podiam ser contínuas ou dicotômicas ou ambas, sendo a variável resposta (Y) binária, ou seja, assumia valor 1 (sucesso) ou 0 (insucesso) (Penha, 2002).

Neste trabalho a variável resposta assumiu duas categorias, enterobactérias ESBL + (grupo caso), representado por 1, ou enterobactérias ESBL – (grupo controle), representado por 0 (variável binária), e as variáveis preditoras significativas para o modelo. Após o ajuste do modelo, permaneceram cinco variáveis preditoras: tempo de ocorrência da ICS, cateter vascular central, PICC, nutrição parenteral e evolução do caso.

Por fim, calculou-se a incidência de ICS por enterobactéria produtora de ESBL em pacientes nascidos na FSCMPA e descreveu-se sua sobrevida através da curva de Kaplan-Meier.

Para o desenvolvimento deste trabalho foi usado o software SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) para a formação do banco de dados e realização dos testes qui-quadrado, teste exato de Fisher e modelo de regressão logística binário. E o programa Excel versão 2010 para o cálculo da incidência, formação e formalização de tabelas e elaboração de gráficos.

5 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

5.1 AVALIAÇÃO DE RISCOS E BENEFÍCIOS

O risco existente com esta pesquisa era a divulgação de informações pessoais que permitissem a identificação do paciente, porém, todo registro foi realizado em ficha individual contendo um código numérico, permitindo que somente a pesquisadora tivesse acesso à identificação dos pacientes, assegurando total sigilo, divulgando-se somente os dados coletados sem relacionar o paciente às informações.

Esta pesquisa trouxe a evidência dos benefícios obtidos com as medidas de controle e prevenção de infecções de corrente sanguínea entre os recém-nascidos internados na Unidade Neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, com diminuição de mortalidade, melhora do manejo do paciente e contenção de resistência bacteriana.

5.2 APRECIÇÃO ÉTICA

Quanto aos aspectos éticos, o projeto seguiu todas as orientações contidas na resolução nº 196/1996 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), com elaboração de um Termo de Consentimento para a Instituição (Apêndice B) para autorização da utilização de prontuários, bem como a coleta de dados neles contidos, sendo a pesquisa iniciada somente após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, de CAAE-0128.0.440.000-11 e protocolo nº. 167/11 – CEP (ANEXO B).

6 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados na sequência: análise descritiva da população de estudo, incidência de ICS por enterobactéria, análise descritiva dos grupos caso e controle, análise multivariada por regressão logística binária e curva de sobrevida.

6.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram identificados durante o período de 01 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2011, após a aplicação dos critérios de exclusão, 153 pacientes com infecção de corrente sanguínea pelas enterobactérias *Klebsiella sp.*, *Serratia sp.*, *Enterobacter sp.* e *E.coli*, dos quais 87 episódios assumiam o fenótipo de produtoras de betalactamases de espectro expandido (ESBL) e 66 de não produtoras de ESBL.

Para a realização de estudo caso-controle dessa amostra foram excluídos de forma aleatória, através de sorteio, 21 recém-nascidos com hemocultura positiva para enterobactéria ESBL positivo, para garantir a proporcionalidade dos grupos caso e controle em 1:1, permanecendo com 66 pacientes em cada grupo, e para evitar viés na análise estatística.

São apresentadas na tabela 02 as características demográficas e clínico-epidemiológicas de todos os neonatos com Infecção de Corrente Sanguínea (ICS) por enterobactérias, para a amostra inicial e para a amostra destinada ao estudo caso-controle, onde observa-se que não há diferença importante entre os resultados das duas amostras.

Tabela 02 – Características demográficas e clínico-epidemiológicas dos neonatos com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de janeiro/2007 a dezembro/2011, Belém – PA.

VARIÁVEIS	N = 153 (%)	N = 132 (%)
APGAR		
1' ≤ 7	75 (49.02)	63 (47.73)
5' ≤ 7	22 (14.37)	16 (12.12)
IDADE GESTACIONAL		
≤ 30 s	14 (9.15)	11 (8.33)
31 – 34 s	61 (39.87)	57 (43.18)
35 – 36 s	42 (27.45)	35 (26.51)
≥ 37 s	36 (23.53)	29 (21.97)
PESO AO NASCIMENTO		
< 1000g	15 (9.80)	13 (9.85)
1000 – 1499g	49 (32.03)	44 (33.33)
1500 – 2499g	66 (43.14)	57 (43.18)
≥ 2500g	23 (15.03)	18 (13.64)
DOENÇA DE BASE		
DPMH	28 (18.30)	23 (17.42)
Malformações congênitas ¹	38 (24.84)	32 (24.24)
IRAS precoce	49 (32.03)	51 (38.64)
IRAS Transplacentárias ²	13 (8.50)	11 (8.33)
Asfixia	05 (3.27)	04 (3.03)
Outros ³	20 (13.07)	11 (8.33)
FONTE DA ICS		
Primária ⁴	87 (56.87)	87 (65.91)
Pulmonar	28 (18.30)	27 (20.45)
Trato Urinário	04 (2.61)	04 (3.03)
Sítio Cirúrgico	07 (4.57)	04 (3.03)
Trato Gastrointestinal	19 (12.42)	15 (11.36)
Sistema Nervoso	05 (3.27)	03 (2.27)
Outros ⁵	03 (1.96)	02 (1.51)
TEMPO DE OCORRÊNCIA DA ICS		
3 – 7 dias	34 (22.1)	29 (21.97)
8 – 14 dias	44 (28.6)	35 (26.51)
15 – 21 dias	19 (12.3)	15 (11.36)
22 – 28 dias	15 (9.7)	15 (11.36)
> 28 dias	42 (27.3)	38 (28.79)
EVOLUÇÃO		
Alta	101 (66.0)	89 (67.42)
Óbito	52 (34.0)	43 (32.58)

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

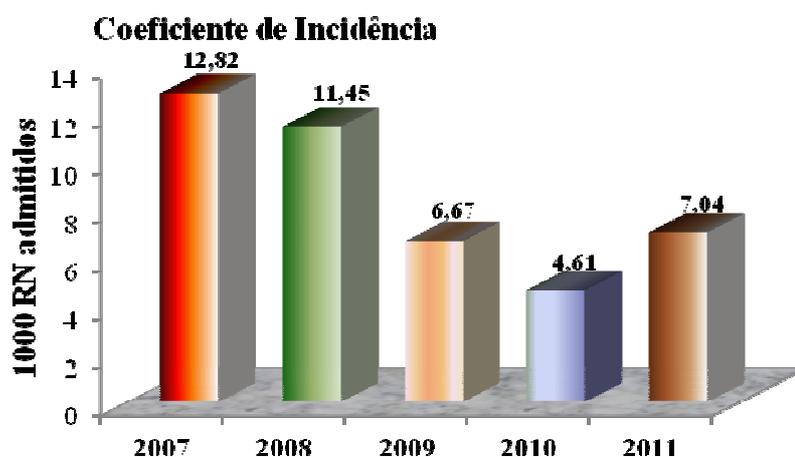
¹meningomielocle, hidranencefalia, encefalocle, gastrosquise, extrofia de bexiga, hidronefrose, atresia de esôfago, atresia intestinal, onfalocele, anomalia anorretal, extrofia de cloaca, displasia tanatofórica, múltiplas malformações, S. Down e cardiopatia congênita. ²sífilis, toxoplasmose, citomegalovirose. ³kernicterus, TTRN, baixo peso. ⁴doenças associadas a cateter. ⁵sítio cardiovascular e osteomielite.

6.2 INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA POR ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE ESBL ENTRE OS NEONATOS ADMITIDOS NA UNIDADE NEONATAL DA FSCMPA

A incidência global de ICS por enterobactéria produtora de ESBL encontrada entre os neonatos admitidos na Unidade Neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará foi de 8,63 pacientes para cada 1000 RN admitidos.

A figura 03 revela que a incidência foi mais alta nos anos de 2007 e 2008, onde para cada 1000 recém-nascidos admitidos na Unidade Neonatal da FSCMPA, 12 contraíram ICS por enterobactéria produtora de betalactamase de espectro estendido em 2007, e 11 em 2008. Havendo diminuição de novos casos a partir do ano de 2009.

Figura 03 – Incidência de Infecção de Corrente Sanguínea por enterobactéria ESBL entre neonatos admitidos na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém - PA.



Fonte: FSCMPA.

6.3 ANÁLISE DESCRITIVA DOS GRUPOS CASO E CONTROLE

6.3.1 Aspectos Microbiológicos das ICS por Enterobactérias

6.3.1.1 Distribuição de Enterobactérias de acordo com a Produção de ESBL ao longo do Período do Estudo

A tabela 03 e a figura 04 evidenciam que o maior número de casos ocorreu nos anos de 2007 e 2008, enquanto que, o maior número de controles se deu nos anos de 2010 e 2011, observando-se inversão das curvas, com diminuição ao longo

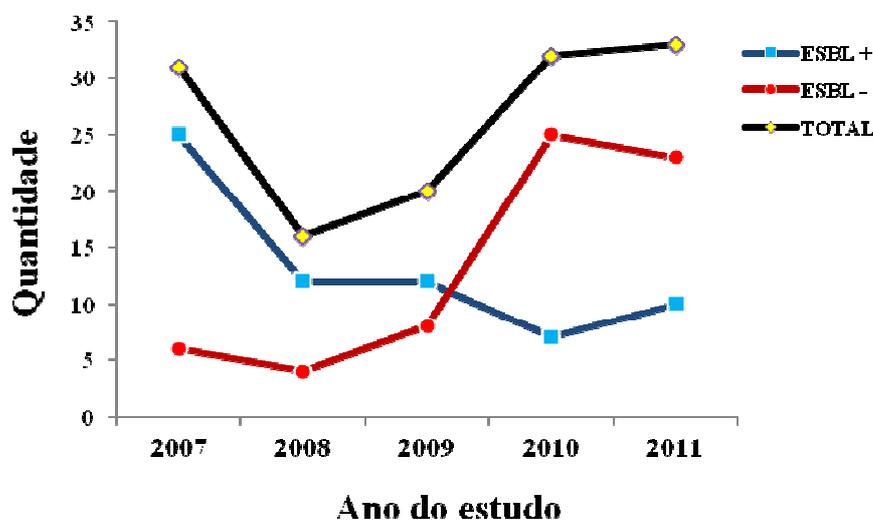
dos anos de pacientes com ICS por enterobactérias produtoras de ESBL e aumento de ICS por enterobactérias não produtoras de ESBL.

Tabela 03 – Distribuição das enterobactérias de acordo com a produção de ESBL, ao longo do período de estudo (2007 a 2011), entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém-PA.

ANOS DO ESTUDO	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
2007	26	81.25	6	19.35	31	100.00
2008	11	73.33	4	25.00	16	100.00
2009	12	60.00	8	40.00	20	100.00
2010	7	21.88	25	78.13	32	100.00
2011	10	30.30	23	69.70	33	100.00
TOTAL	66		66		132	

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Figura 04 – Distribuição das enterobactérias, de acordo com a produção de ESBL ao longo do período de estudo (2007 a 2011), entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém – PA.



Fonte: FSCMPA.

Tabela 04 - Probabilidade de aquisição de enterobactéria ESBL + por ano de estudo (2007 a 2011) entre os neonatos admitidos na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém – PA.

Variavel (ano)	P- valor	Rachão de Chances	IC 95%	
2007	0.001	1.78	0.12	3.47
2008	0.003	1.72	0.17	3.04
2009	0.004	1.36	0.10	1.27
2010	0.023	0.07	0.02	0.23
2011	0.014	0.10	0.03	0.33

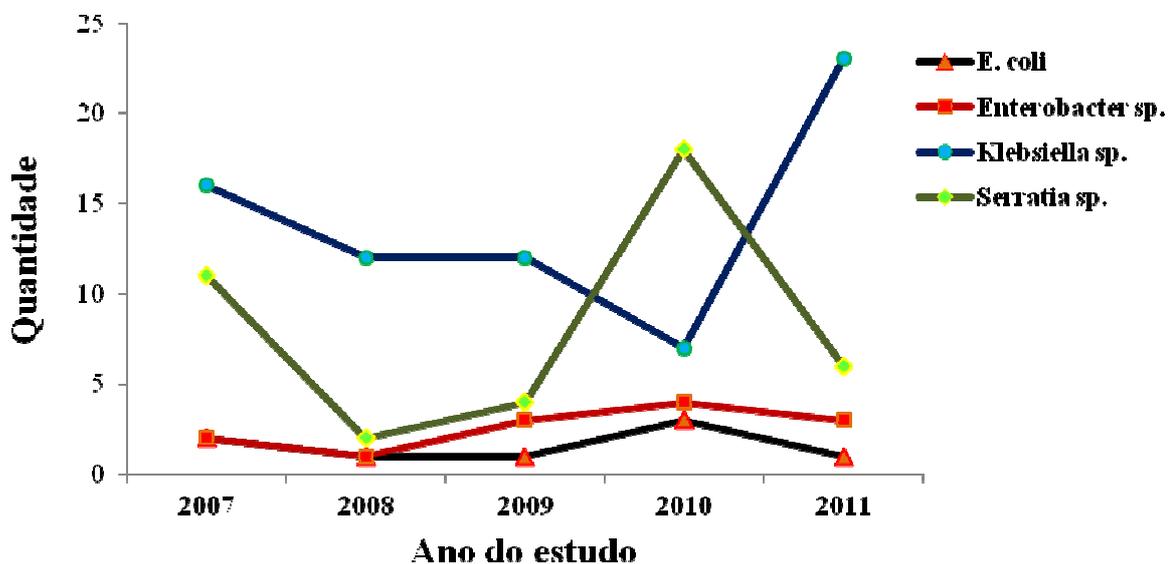
Fonte: FSCMPA, julho, 2012.

Os dados da tabela 04 mostram que recém-nascidos internados no ano de 2007 tiveram 78% mais chance de contrair a ESBL+, já no ano de 2011 houve 90% de chance de não contraírem ICS por ESBL +, sendo, portanto, nos anos de 2010 e 2011 os anos com menor probabilidade durante o período de estudo, e em 2007, 2008 e 2009 os anos com maior chance de aquisição da ICS por enterobactéria produtora de betalactamase de espectro expandido.

6.3.1.2 Distribuição das Espécies de Enterobactérias ao longo do Período do Estudo

A figura 05 e a tabela 05 apresentam a distribuição das espécies de enterobactérias, de acordo com a produção de ESBL, ao longo do período de estudo, entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA. Observou-se que a espécie mais frequente foi a *Klebsiella sp.* (53,03%). Porém, em 2010, ocorreu um pico de *Serratia sp.* com um declínio de *Klebsiella sp.*

Figura 05 – Distribuição das espécies de enterobactérias, ao longo do período de estudo (2007 a 2011), entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém – PA.



Fonte: FSCMPA.

Tabela 05 – Distribuição das espécies de enterobactérias de acordo com a produção de ESBL, ao longo do período de estudo (2007 a 2011), entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém - PA.

ESPÉCIE DE ENTEROBACTÉRIAS	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +	%	ESBL -	%		
<i>Klebsiella sp.</i>	45	68.18	25	37.88	70	53.03
<i>Serratia sp.</i>	12	18.18	29	43.94	41	31.06
<i>Enterobacter sp.</i>	5	7.58	8	12.12	13	9.85
<i>E. coli</i>	4	6.06	4	6.06	8	6.06
TOTAL	66	100.00	66	100.00	132	100.00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

6.3.2 Dados Demográficos

6.3.2.1 Idade Gestacional

A tabela 06 demonstra a distribuição dos pacientes com ICS por enterobactérias do grupo caso (ESBL +) e do grupo controle (ESBL –) de acordo com a idade gestacional, onde se nota para ambos os grupos que a maioria dos neonatos encontrou-se na faixa de 31 a 34 semanas, com 42,42% e 43,94%, respectivamente (p-valor = 0,930).

Tabela 06 – Distribuição, segundo a idade gestacional, dos neonatos com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

IDADE GESTACIONAL	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
≤ 30 semanas	5	7.58	6	9.09	11	8.33
31 – 34 semanas	28	42.42	29	43.94	57	43.18
35 – 36 semanas	17	25.76	18	27.27	35	26.52
≥ 37 semanas	16	24.24	13	19.70	29	21.97
TOTAL	66	100.00	66	100.00	132	100.00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Teste qui-quadrado, P = 0.930, $\chi^2 = 0.447$.

6.3.2.2 Peso de Nascimento

A tabela 07 demonstra a distribuição dos pacientes de acordo com o peso de nascimento. Entre os pacientes do grupo caso houve um maior número de neonatos com baixo peso ao nascer (1500 – 2499g), e entre os do grupo controle houve um percentual maior de pacientes com peso menor (1000 – 1499g), porém sem significância estatística (p-valor = 0.208).

Tabela 07 – Distribuição, segundo o peso ao nascimento, dos neonatos com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

PESO NASCIMENTO	AO	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
		ESBL +		ESBL -			
		Quantidade	%	Quantidade	%		
< 1000g		7	10.61	6	9.09	13	9.85
1000 - 1499g		18	27.27	26	39.39	44	33.33
1500 - 2499g		34	51.52	23	34.85	57	43.18
≥ 2500g		7	10.61	11	16.67	18	13.64
TOTAL		66	100.00	66	100.00	132	100.00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Teste qui-quadrado, P = 0.208, $\chi^2 = 4.542$.

6.3.2.3 Índice de APGAR no 1º min ≤ 7

A tabela 08 mostra que um número expressivo de pacientes tanto do grupo de casos (40,91%) quanto de controles (54,55%) apresentou índice de APGAR ≤ 7 no primeiro minuto de vida (p-valor = 0,134).

Tabela 08 – Distribuição, segundo o índice APGAR no 1º minuto, dos neonatos com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

INDICE APGAR 1º MINUTO ≤ 7	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
Sim	27	40.91	36	54.55	63	47.73
Não	37	56.06	30	45.45	67	50.76
Sem Informação	2	3.03	0	0.00	2	1.52
TOTAL	66	100.00	66	100.00	132	100.00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Teste qui-quadrado, P = 0.134, $\chi^2 = 4.017$.

6.3.2.4 Índice de APGAR no 5º min ≤ 7

A tabela 09 demonstra que cerca de 10% dos pacientes do grupo caso e 13% do grupo controle permaneceram com o índice de APGAR ≤ 7 no quinto minuto (p-valor = 0,533).

Tabela 09 – Distribuição, segundo o índice APGAR no 5º minuto, dos neonatos com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

ÍNDICE APGAR 5º MINUTO ≤ 7	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
Sim	7	10.61	9	13.64	16	12.12
Não	58	87.88	57	86.36	115	87.12
Sem Informação	1	1.52	0	0.00	1	0.76
TOTAL	66	100.00	66	100.00	132	100.00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Teste qui-quadrado, $P = 0.533$, $\chi^2 = 1.259$.

6.3.3 Características Clínico-Epidemiológicas Associadas à ICS por Enterobactérias Produtoras de ESBL

6.3.3.1 Fonte de Infecção da Corrente Sanguínea

A tabela 10 e a figura 06 demonstram que a fonte de ICS foi principalmente primária nos dois grupos, sendo que cerca de 30% dessas ICS primárias por ESBL+ estavam associadas a cateter (p -valor = 0,230).

Tabela 10 – Quantidade e percentual das enterobactérias ESBL, segundo a fonte de infecção da corrente sanguínea, entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

FONTE DA ICS*	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
Primária ¹	42	63,64	35	53,03	77	58,33
Pulmonar	8	12,12	19	28,79	27	20,45
Trato Gastrointestinal	10	15,15	5	7,58	15	11,36
Trato urinário	1	1,52	3	4,55	4	3,03
Sítio cirúrgico	2	3,03	2	3,03	4	3,03
Sistema Nervoso	2	3,03	1	1,52	3	2,27
Outros ²	1	1,52	1	1,52	2	1,52
TOTAL	66	100,00	66	100,00	132	100,00

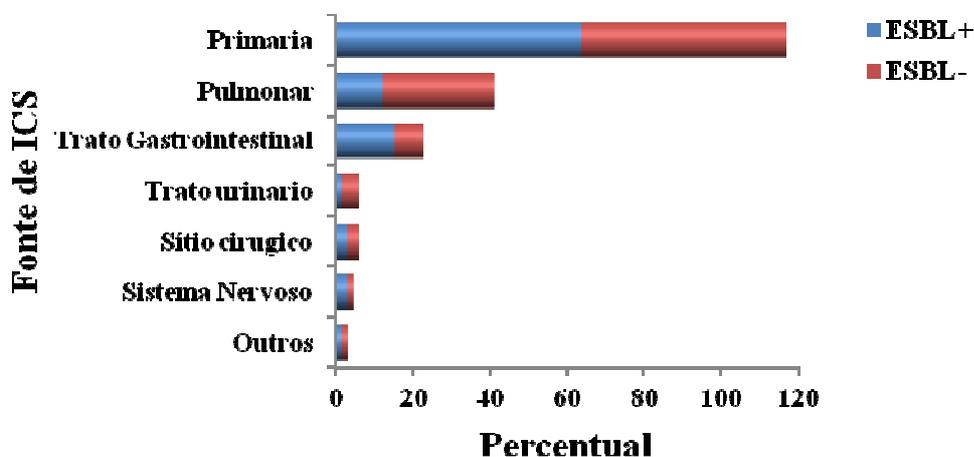
Fonte: FSCMPA, julho/2012.

ICS: Infecção de Corrente Sanguínea

¹ inclui ICS associadas a cateter. ²sítio cardiovascular e osteomielite.

Teste qui-quadrado, $P = 0.230$, $\chi^2 = 8.118$.

Figura 06 – Distribuição, segundo a fonte de infecção da corrente sanguínea por enterobactéria, dos neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.



Fonte: FSCMPA.

6.3.3.2 Tempo de Ocorrência da ICS

A tabela 11 e a figura 07 evidenciam que o acometimento por enterobactérias produtoras de ESBL causando ICS foi maior nos primeiros dias de vida, já entre os pacientes com ICS por enterobactéria não produtora de ESBL o tempo de ocorrência mais frequente se deu mais tardiamente (p-valor = 0,001).

Tabela 11 – Distribuição, segundo o tempo de ocorrência de ICS, dos neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

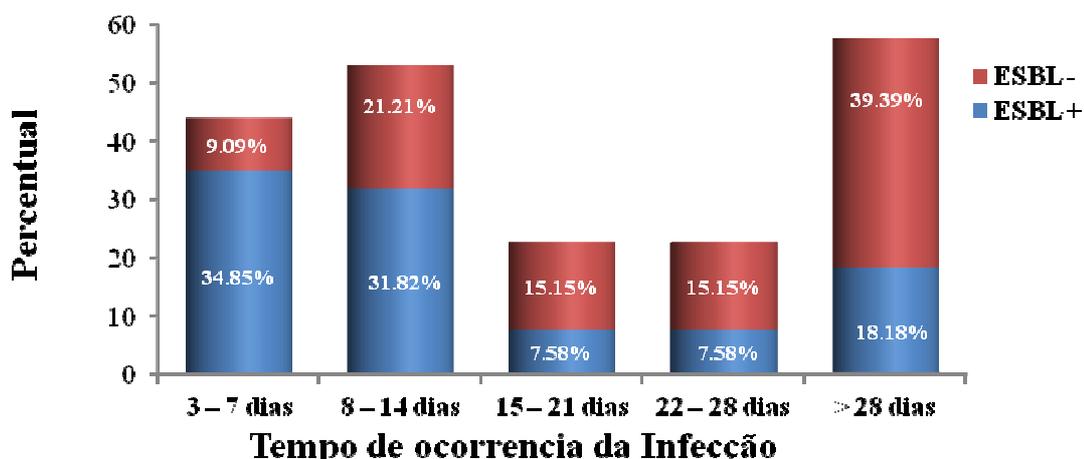
TEMPO DE OCORRÊNCIA DA INFECÇÃO	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
3 – 7 dias	23	34.85	6	9.09	29	21.97
8 – 14 dias	21	31.82	14	21.21	35	26.52
15 – 21 dias	5	7.58	10	15.15	15	11.36
22 – 28 dias	5	7.58	10	15.15	15	11.36
> 28 dias	12	18.18	26	39.39	38	28.79
TOTAL	66	100.00	66	100.00	132	100.00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Teste qui-quadrado, P = 0.001, $\chi^2 = 19.857$.

Figura 07 – Distribuição, segundo o tempo de ocorrência de ICS, dos neonatos internados

na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.



Fonte: FSCMPA.

Quando foi feita a distribuição do tempo de ocorrência das ICS pelos anos de estudo notou-se que o maior número de casos, nos primeiros dias de vida, concentrou-se no ano de 2007, e o maior número de controles de ocorrência mais tardia foi no ano de 2011, como podem ser observados na tabela 12.

Tabela 12 – Distribuição das ICS por enterobactérias, segundo o tempo de ocorrência (dias de vida) no momento da infecção, estratificado por ano de estudo (2007 a 2011), entre os neonatos admitidos na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém – PA.

Dias de vida	Enterobactérias											
	ESBL +						ESBL -					
	2007	2008	2009	2010	2011	TOTAL	2007	2008	2009	2010	2011	TOTAL
3-7	13	3	5	0	2	23	2	1	0	2	1	6
8-14	8	3	3	2	5	21	2	1	3	7	1	14
15-21	1	2	1	1	0	5	0	0	2	4	4	10
22-28	0	1	2	0	2	5	0	1	2	1	6	10
>28	3	3	1	4	1	12	2	1	1	11	11	26
TOTAL	25	12	12	7	10	66	6	4	8	25	23	66

Fonte: FSCMPA, julho/2012

6.3.3.3 Unidade de Origem

A tabela 13 mostra que a maioria dos pacientes do grupo de casos estava internada na Unidade de Cuidados Intermediários (UCI) quando foi acometida de ICS por enterobactéria ESBL positivo (62,12%).

Porém, quando esse acometimento foi estratificado por ano de estudo observou-se que esse maior número de neonatos com enterobactéria ESBL positivo, internado na UCI, ocorreu principalmente nos anos de 2007 e 2008, enquanto que, a

maior frequência do local de internação no momento da ICS por ESBL negativo foi na UTI, e principalmente nos anos de 2010 e 2011, como pode ser visto na tabela 14 (p-valor = 0,167).

Tabela 13 – Quantidade e percentual de ICS por enterobactérias, segundo a unidade de origem no momento da infecção, entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

UNIDADE DE ORIGEM	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
UCI	41	62.12	33	50.00	74	56.06
UTI	25	37.88	33	50.00	58	43.94
TOTAL	66	100.00	66	100.00	132	100.00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

UCI: Unidade de Cuidados Intermediários; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Teste Exato de Fisher, P = 0.167.

Tabela 14 – Distribuição, segundo a unidade de origem no momento da ICS por enterobactéria, estratificado por ano de estudo (2007 a 2011), dos neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém - PA.

ANO DO ESTUDO	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	UCI	UTI	UCI	UTI		
2007	19	6	5	1	31	23.48
2008	9	3	3	1	16	12.12
2009	4	8	4	4	20	15.15
2010	5	2	8	17	32	24.24
2011	4	6	13	10	33	25.00
TOTAL	41	25	33	33	132	
%	31.06	18.94	25.00	25.00	100	100.00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

UCI: Unidade de Cuidados Intermediários; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

6.3.3.4 Uso de Cateter Vascular Central

A tabela 15 e a figura 08 demonstram a quantidade e o percentual de uso de cateter vascular central entre os neonatos com ICS por enterobactérias, separando grupo caso (ESBL +) e grupo controle (ESBL -). Nelas observou-se que a maior frequência de uso do CVC ocorreu entre os pacientes do grupo ESBL negativo (62,12%), em relação ao grupo ESBL positivo (45,45%) (p-valor = 0,037).

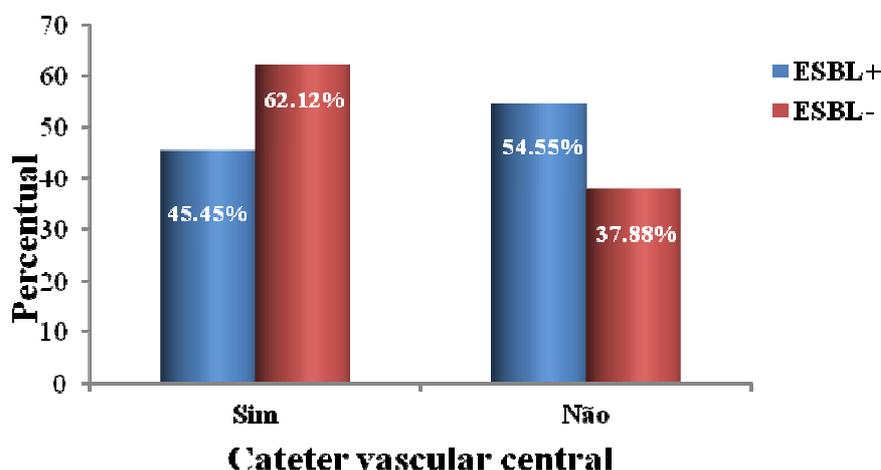
Tabela 15 – Quantidade e percentual de uso de cateter vascular central entre os neonatos com ICS por enterobactérias, internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

CATETER VASCULAR CENTRAL	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
Sim	30	45.45	41	62.12	71	53.79
Não	36	54.55	25	37.88	61	46.21
TOTAL	66	100.00	66	100.00	132	100.00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Teste Exato de Fisher: P = 0.037.

Figura 08 – Percentual de uso de cateter vascular central entre os neonatos com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.



Fonte: FSCMPA.

6.3.3.5 Tipo de Cateter Vascular Central

A tabela 16 e a figura 09 mostram que os tipos de cateter mais utilizados durante o período do estudo foi cateter umbilical seguido de dissecação venosa, tanto para a amostra dos 132 neonatos (40,59% e 24,75%, respectivamente) como para o grupo caso (44,44% e 30,55%, respectivamente). O cateter umbilical e o PICC foram significativamente mais frequentes nos episódios de ICS por enterobactérias não produtoras de ESBL (p-valor = 0,006 e 0,002, respectivamente).

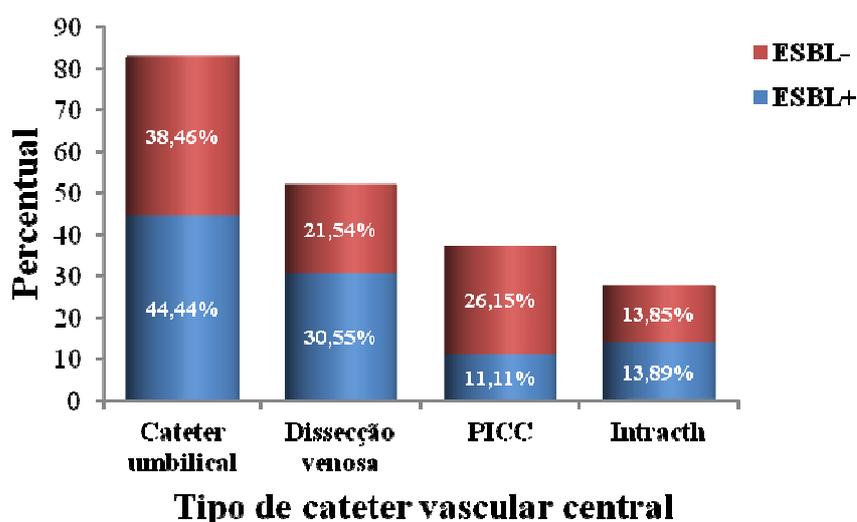
Tabela 16 – Quantidade e percentual do tipo de cateter usado pelos neonatos com ICS por enterobactéria, internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

TIPO DE CATETER VASCULAR CENTRAL	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
Cateter umbilical	16	44.44	25	38.46	41	40.59
Dissecção venosa	11	30.55	14	21.54	25	24.75
PICC	4	11.11	17	26.15	21	20.79
Intracath	5	13.89	9	13.85	14	13.86

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Teste Exato de Fisher, nível de significância: (Cateter umbilical: 0,006), (dissecção venosa: 0,329), (PICC: 0.002), (Intracath: 0.199).

Figura 09 – Percentual do tipo de cateter usado pelos neonatos com ICS por enterobactéria internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.



Fonte: FSCMPA.

Quando se estratificou o tipo de CVC por ano de estudo, notou-se que os anos de 2010 e 2011 contaram com um maior percentual de inserção de cateteres centrais (73,26%) quando comparados com os anos de 2007 e 2008 (12,87%), conforme demonstrado na tabela 17.

Tabela 17 – Distribuição dos cateteres ao longo do período de estudo (2007 a 2011) entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém-PA.

ANO DE ESTUDO	TIPO DE CATETER				Total	%
	Cateter umbilical	Dissecção venosa	PICC	Intracath		
2007	5	2	0	0	7	6,93
2008	4	2	0	0	6	5,94
2009	8	2	4	0	14	13,86
2010	12	11	6	8	37	36,63
2011	12	8	11	6	37	36,63
TOTAL	41	25	21	14	101	100

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

E ao desmembrar o tipo de CVC por ano e por grupo caso e controle evidenciou-se a maior frequência de todos os tipos de cateter entre os pacientes do grupo controle, porém, este uso esteve concentrado nos anos de 2010 e 2011, como pode ser visto na tabela 18.

Tabela 18 – Distribuição dos cateteres ao longo do período de estudo (2007 a 2011) entre os neonatos com ESBL + e ESBL - internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém-PA.

ANO DE ESTUDO	TIPO DE CATETER											
	Cateter umbilical			Dissecção venosa			PICC			Intracath		
	ESBL +	ESBL -	Total	ESBL +	ESBL -	Total	ESBL +	ESBL -	Total	ESBL +	ESBL -	Total
2007	5	0	5	2	0	2	0	0	0	0	0	0
2008	3	1	4	2	0	2	0	0	0	0	0	0
2009	4	4	8	2	0	2	1	3	4	0	0	0
2010	1	11	12	4	7	11	0	6	6	3	5	8
2011	3	9	12	1	7	8	3	8	11	2	4	6
TOTAL	16	25	41	11	14	25	4	17	21	5	9	14

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

6.3.3.6 Procedimentos Invasivos

A tabela 19 apresenta a quantidade e o percentual de uso de procedimentos invasivos entre os recém-nascidos com ICS por enterobactéria internados na Unidade Neonatal da FSCMPA no período do estudo, de 2007 a 2011.

Observou-se que nutrição parenteral foi o procedimento mais frequente em ambos os grupos, mas com clara predominância no grupo ESBL negativo, com 75,76%, enquanto que no grupo caso foi de 48,48% (p-valor = 0,001).

O segundo procedimento mais usado foi o cateter vascular central, com 62,12% entre os pacientes do grupo controle e 45,45% entre os do grupo caso, conforme já visto anteriormente (p-valor = 0,037).

Sobre o uso de nutrição parenteral foi feita sua distribuição por ano de estudo e observou-se um maior percentual entre os anos de 2010 e 2011 (60,98%), quando comparado com os anos de 2007 e 2008 (24,38%), conforme demonstra a tabela 20.

Tabela 19 – Uso de procedimentos invasivos entre os neonatos com ICS por enterobactéria, internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

PROCEDIMENTOS INVASIVOS	ENTEROBACTERIAS		TOTAL
	ESBL +	ESBL -	
Cateter vascular central			
Sim	30 (45.45%)	41 (62.12%)	71 (53.79%)
Não	36 (54.55%)	25 (37.88%)	61 (46.21%)
Ventilação mecânica			
Sim	29 (43.94%)	34 (51.52%)	63 (47.73%)
Não	37 (56.06%)	32 (48.48%)	69 (52.27%)
Nutrição parenteral			
Sim	32 (48.48%)	50 (75.76%)	82 (61.12%)
Não	34 (51.52%)	16 (24.24%)	50 (37.88%)
Cirurgia prévia			
Sim	13 (19.70%)	16 (24.24%)	29 (21.97%)
Não	53 (80.30%)	50 (75.76%)	103 (78.03%)

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Teste Exato de Fisher, Nível de Significância: (Cateter vascular central: 0.037), (Ventilação mecânica: 0.243), (Nutrição parenteral: 0.001), (Cirurgia prévia: 0.337).

Tabela 20: Uso de nutrição parenteral por ano de estudo (2007 a 2011) entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém-PA.

ANO DE ESTUDO	NUTRIÇÃO PARENTERAL				Total	%
	ESBL +	%	ESBL -	%		
2007	08	25,00	03	6,0	11	13,41
2008	07	21,87	02	4,0	09	10,97
2009	07	21,87	05	10,0	12	14,63
2010	03	9,38	21	42,0	24	29,27
2011	07	21,87	19	38,0	26	31,71
TOTAL	32	100	50	100	82	100

FONTE: FSCMPA, julho/2012.

6.3.3.7 Uso Prévio de Antimicrobianos

A tabela 21 e a figura 10 mostram a quantidade e o percentual de uso prévio de antimicrobianos, distribuído em três categorias: ≤ 2 antimicrobianos, 3 antimicrobianos e > 3 antimicrobianos.

Observou-se que no grupo caso o maior percentual de uso de antimicrobianos foi de dois ou menos antimicrobianos (59,09%) (p-valor = 0,01). E entre os pacientes do grupo controle houve maior frequência de uso de mais de três antimicrobianos (46,97%).

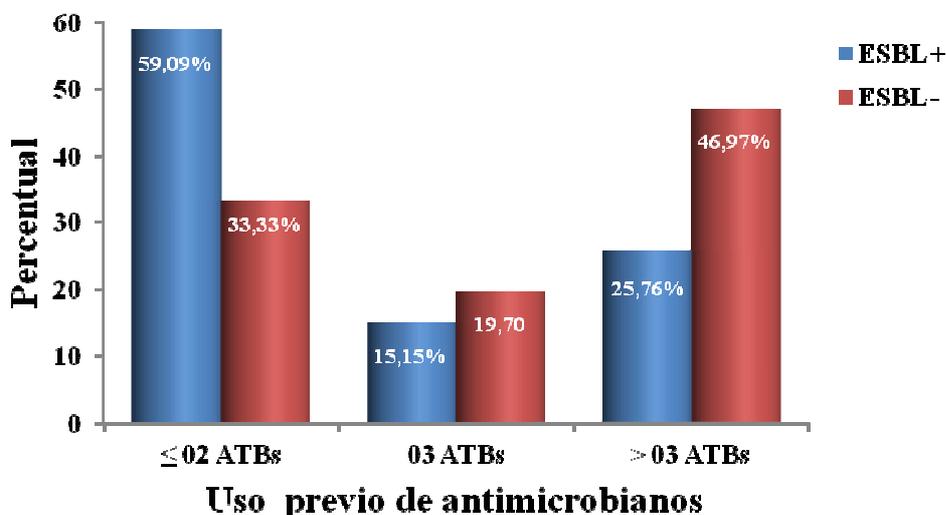
Tabela 21 – Quantidade e percentual de uso prévio de antimicrobianos entre os neonatos acometidos de ICS por enterobactéria, internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

USO PREVIO DE ANTIMICROBIANOS	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
≤ 02 ATBs	39	59,09	22	33,33	61	46,21
03 ATBs	10	15,15	13	19,70	23	17,42
> 03 ATBs	17	25,76	31	46,97	48	36,36
TOTAL	66	100	66	100	132	100

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Teste qui-quadrado, $P = 0.010$, $\chi^2 = 9.212$.

Figura 10 – Percentual do uso prévio de antimicrobianos entre os neonatos acometidos de ICS por enterobactéria internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.



Fonte: FSCMPA.

6.3.3.8 Colonização Prévia

A tabela 22 demonstra a quantidade e o percentual de colonização prévia pela mesma enterobactéria isolada em hemocultura responsável pela ICS entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA no período de 2007 a 2011.

Observou-se que apenas dois pacientes do grupo controle apresentaram colonização prévia ao evento estudado na amostra (p-valor = 0,248).

Tabela 22 – Quantidade e percentual de colonização prévia pela mesma enterobactéria causadora de ICS em neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

COLONIZAÇÃO PRÉVIA POR ENTEROBACTÉRIA (ESBL)	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
Sim	0	0.00	2	3.03	2	1.52
Não	66	100.00	64	96.97	130	98.48
TOTAL	66	100.00	66	100.00	132	100.00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Teste Exato de Fisher: P = 0.248.

6.3.3.9 Evolução do Caso

A tabela 23 e a figura 11 mostram o percentual de evolução para alta e óbito dos recém-nascidos dos grupos caso e controle acometidos de ICS por enterobactéria na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011.

Do total de 132 pacientes, 43 evoluíram a óbito (32.58%), sendo o maior percentual entre os neonatos do grupo caso (40,91%) quando comparado ao grupo controle (24,24%) (p-valor = 0,031).

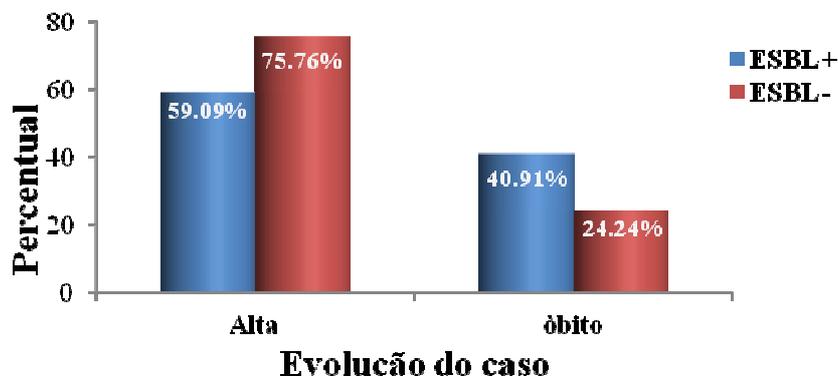
Tabela 23 – Quantidade e percentual demonstrativos da evolução dos pacientes com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém-PA.

EVOLUÇÃO DO CASO	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
Alta	39	59.09	50	75.76	89	67.42
Óbito	27	40.91	16	24.24	43	32.58
TOTAL	66	100.00	66	100.00	132	100.00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Teste Exato de Fisher, P = 0.031.

Figura 11 – Percentual demonstrativo da evolução dos pacientes com ICS por enterobactérias internados na Unidade Neonatal de Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.



Fonte: FSCMPA

E quando esses óbitos foram estratificados por ano de estudo observou-se que o maior número de óbitos, entre os pacientes com ICS por ESBL positivo, ocorreu em 2007 e 2008, e entre os ESBL negativo, nos anos de 2010 e 2011, como pode ser visto na tabela 24.

Tabela 24 – Quantidade e percentual de óbitos distribuídos por ano de estudo (2007 a 2011) entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, Belém-PA.

ANO DE ESTUDO	ÓBITO				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
2007	09	33,33	01	6,25	10	23,26
2008	05	18,52	02	12,50	07	16,28
2009	05	18,52	01	6,25	06	13,95
2010	05	18,52	06	37,50	11	25,58
2011	03	11,11	06	37,50	09	20,93
TOTAL	27	100,00	16	100,00	43	100,00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

6.3.3.10 Óbito ocorrido até 30 dias do episódio de ICS

A tabela 25 apresenta a quantidade e o percentual de óbito ocorrido até 30 dias após o episódio de ICS por enterobactéria entre os neonatos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA no período do estudo.

Dos 43 neonatos que foram a óbito, 76,74% faleceram até 30 dias após o episódio de ICS por enterobactéria, sendo o percentual maior entre os pacientes do grupo caso (92,59%), comparado com o do grupo controle (50%) (p-valor = 0.002).

Tabela 25 – Distribuição de óbito até 30 dias após o episódio de ICS por enterobactéria entre os recém-nascidos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.

ÓBITO ATÉ 30 DIAS	ENTEROBACTERIAS				TOTAL	%
	ESBL +		ESBL -			
	Quantidade	%	Quantidade	%		
Sim	25	92,59	8	50,00	33	76,74
Não	2	7,41	8	50,00	10	23,26
TOTAL	27	62,79	16	37,21	43	100,00

Fonte: FSCMPA, julho/2012.

Teste Exato de Fisher, P = 0.002.

6.4 ANÁLISE MULTIVARIADA ATRAVÉS DE APLICAÇÃO DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA DICOTÔMICA

Através da análise univariada das variáveis com a aplicação do teste qui-quadrado e do teste exato de Fisher foram identificadas sete variáveis com associação significativa com ICS por enterobactéria: tempo de ocorrência da ICS, cateter vascular central, cateter umbilical, PICC, nutrição parenteral, uso de antimicrobianos e evolução do caso.

A variável resposta ou dependente assumiu duas categorias no modelo binário: **sucesso** (ICS ESBL +) e **insucesso** (ICS ESBL -).

As variáveis que foram significativas para o modelo de regressão logística dicotômica (simples) foram: tempo de ocorrência da ICS, cateter vascular central, PICC, nutrição parenteral, uso prévio de antimicrobiano e evolução do caso. Após o ajuste do modelo permaneceram cinco variáveis preditoras ou independentes, sendo excluída a variável “uso prévio de antimicrobiano”.

As variáveis independentes estão apresentadas na tabela 25, com seus respectivos níveis descritivos, razão de chances (odds ratio) e intervalos de confiança para $\alpha = 0.05$ (L.I – Limite Inferior e L.S – Limite Superior). As variáveis que não foram significativas para o modelo encontram-se no apêndice B.

O PICC (cateter central de inserção percutânea) e a nutrição parenteral foram mais utilizados entre os pacientes que apresentaram ICS por enterobactéria não produtora de ESBL, o que pode ser evidenciado com razão de chances de 0,24 (IC 0,06 – 0,98) e 0,47 (IC 0,18 – 1,22), respectivamente.

O cateter vascular central também tem um odds ratio favorável à enterobactéria não produtora de ESBL, porém com um intervalo de confiança mais alargado e passando pela zona de nulidade (IC 0,46 – 3,56).

Paciente com ICS por enterobactéria ESBL positivo tem 3,47 mais chance de evoluir a óbito (IC 1,33 – 9,06) do que um paciente com ICS por enterobactéria não produtora de ESBL.

Os primeiros dias de vida apresentaram uma maior chance de acometimento de ICS por enterobactérias produtoras de ESBL e a partir da 3ª semana de vida o acometimento foi maior por enterobactéria ESBL negativo.

Tabela 26 – Estatísticas Resultantes da Regressão Logística Binária com cinco variáveis independentes.

Variáveis	Coefficientes	Erro Padrão	P	Razão de Chances	IC 95%	
					LI	LS
Constante	1.3089	0.519	0.012	-	-	-
Cateter vascular central						
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	0.2465	0.522	0.037	0.28	0.46	3.56
PICC						
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-1.4105	0.710	0.047	0.24	0.06	0.98
Nutrição parenteral						
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-0.7521	0.484	0.02	0.47	0.18	1.22
Evolução do caso						
Alta*	-	-	-	-	-	-
Óbito	1.2450	0.489	0.011	3.47	1.33	9.06
Tempo de ocorrência de ICS						
3 – 7 dias*	-	-	-	-	-	-
8 – 14 dias	-0.7563	0.606	0.012	0.47	0.14	1.54
15 – 21 dias	-1.6003	0.757	0.035	0.20	0.05	0.89
22 – 28 dias	-1.7393	0.748	0.020	0.18	0.04	0.76
> 28 dias	-2.0233	0.689	0.003	0.13	0.03	0.51

Nota: * Representam as categorias de referencia da variável.

6.5 CURVA DE SOBREVIDA

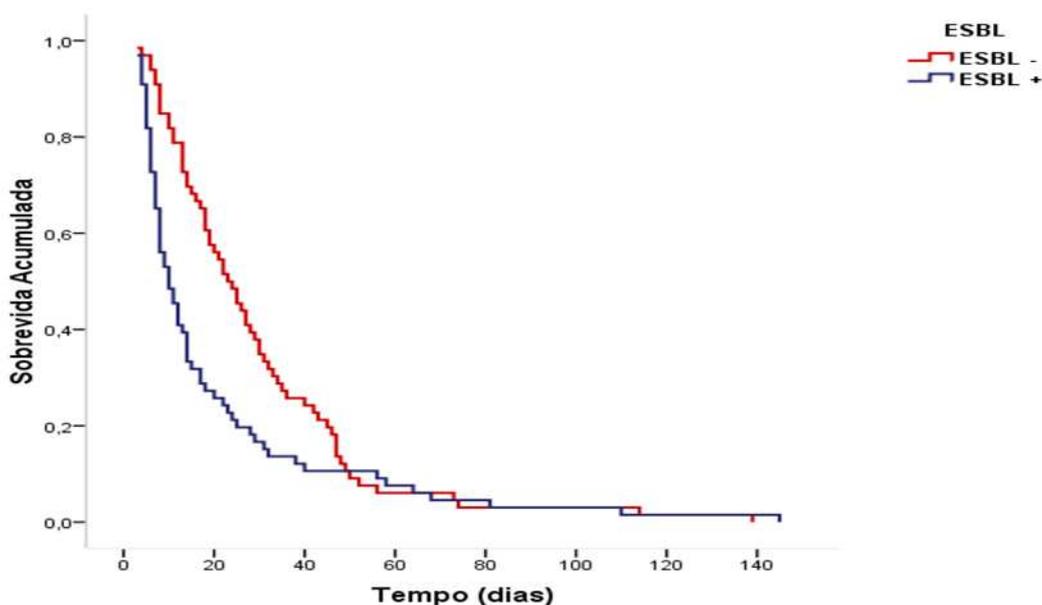
Através da curva de sobrevida (Figura 12) podemos perceber que os pacientes com ESBL+ tiveram menor probabilidade de sobrevivência em relação ao grupo ESBL-.

O gráfico mostra de forma clara a diferença existente entre os dois grupos em estudo. O tamanho da amostra diminui ao longo do tempo de observação e as estimativas nos períodos finais de observação (parte direita da curva) são bastante imprecisas. Ao fim do período de tempo arbitrário observa-se que a sobrevida dos neonatos é praticamente igual em ambos os grupos a partir de 80 dias.

Aos 20 dias de internação, a sobrevida de RN com ESBL+ é de aproximadamente 25%, enquanto que, para RN com ESBL- o tempo de vida é maior, no mesmo tempo de internação (20 dias), evidenciando uma sobrevida de aproximadamente 60%.

A mediana (50% dos pacientes) daqueles com ESBL + apresentou uma duração de sobrevida de 10 dias, com intervalo de confiança de 95% (6.817; 13.183) e para aqueles com ESBL- essa duração foi de 22 dias, com intervalo de confiança de 95% (17.029; 28.971).

Figura 12 – Curva de sobrevida dos neonatos com Infecção de Corrente Sanguínea por enterobactéria ESBL + em relação àqueles com ICS por ESBL – , admitidos na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, Belém – PA.



Fonte: FSCMPA.

7 DISCUSSÃO

A incidência geral de ICS por enterobactérias produtoras de ESBL encontrada nesta unidade neonatal foi de 8,63 casos para cada 1000 recém-nascidos admitidos no período de 2007 a 2011 (87 casos/10.080 admissões). Tragante et al. em trabalho realizado em São Paulo, por um período de 5 anos (2000 a 2004) identificaram 7 casos de ICS por bactéria gram-negativa produtora de ESBL em 1728 internações, menos da metade do que foi encontrado neste trabalho (TRAGANTE et al., 2008).

A incidência em 2007 e 2008 foi de aproximadamente 12 casos para cada 1000 recém-nascidos admitidos. A partir de 2009, esta incidência diminuiu para 6,67casos/1000 RN admitidos e se manteve relativamente constante nos anos seguintes do estudo (2010 e 2011), o que evidenciou a eficácia da estratégia de controle de infecção hospitalar adotada na Unidade Neonatal da FSCMPA.

A curva de distribuição das enterobactérias ao longo deste período de estudo demonstrou uma divisão epidemiológica em dois momentos: o primeiro, de 2007 a 2008, quando a incidência de ESBL foi maior, e um segundo, de 2010 a 2011, em que as bactérias ESBL negativo tornaram-se mais prevalentes, havendo uma chance de adquirir ESBL até 78% no primeiro momento, diminuindo esta probabilidade de aquisição nos anos seguintes do estudo.

Dentre as espécies de enterobactérias, a mais frequente foi a *Klebsiella sp.*, tanto na amostra total quanto entre os pacientes do grupo de casos, o que acompanha os dados identificados por outros autores (LEBESSI et al., 2002; GUPTA, 2002; JAIN et al., 2003; TRAGANTE et al., 2008; FALAGAS; KARAGEORGOPAULOS, 2009). Segundo Espínola, *Klebsiella sp.* apresenta uma tendência de comportamento endêmico na unidade neonatal da FSCMPA (ESPÍNOLA, 2010).

A maior frequência de *Serratia sp.* observada no ano de 2010, deveu-se ao surto de casos de infecção ocorrido por esta bactéria neste ano, voltando a *Klebsiella sp.* a ser a mais prevalente em 2011.

Saiman fez uma apresentação sobre os fatores de risco para aquisição de infecções hospitalares em unidades de cuidados neonatais e os dividiu em inerentes ao local e inerentes ao recém-nascido. Dentre os fatores próprios do neonato estão os intrínsecos e os extrínsecos. A hipótese científica desta pesquisa abordou os

fatores extrínsecos ao RN, que são a necessidade de procedimentos invasivos e a alteração da flora bacteriana (SAIMAN, 2002), para a aquisição de ICS por enterobactérias produtoras de betalactamase.

Procedimentos invasivos, como colocação de cateter vascular central, ventilação mecânica, sondagem vesical, cirurgia e nutrição parenteral, estão frequentemente associados à aquisição de sepse hospitalar em neonatos, já que se tornam porta de entrada para a ocorrência destas infecções (SAIMAN, 2002; MIURA, 2003; BRASIL, 2006; GRAHAM et al., 2007; FEJA et al., 2005; STOLL, 1996). Há ainda uma correlação positiva entre o tempo de permanência do fator de risco e a incidência de infecção, o que traz à tona a importância do tempo prolongado de internação como fator de risco para aquisição de infecção de corrente sanguínea (STOLL et al., 2002; SHAKIL et al., 2010).

Nesta pesquisa não foi possível identificar fator de risco associado à aquisição de ICS por enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro expandido entre os recém-nascidos internados na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011. Isto poderia ser devido ao tamanho ainda limitado da amostra. Shun Chiu et al. também não encontraram fatores de risco associados com a aquisição de ICS por enterobactérias produtoras de ESBL em sua unidade neonatal em Taiwan, no ano de 2001 (SHUN CHIU et al., 2005).

A outra explicação seria que podem existir outros fatores de risco que não foram objeto deste estudo, como por exemplo, aqueles inerentes ao ambiente de internação. Segundo Saiman, estes fatores são a desproporção entre o número de recém-nascidos internados e o número de profissionais da equipe de saúde, e o número de pacientes internados acima da capacidade local (SAIMAN, 2002).

Esta pesquisa foi posterior a um longo período de aderência às medidas adotadas de controle de infecção, iniciadas em 2005, para conter a emergência e a transmissão de bactérias resistentes.

Para conter a transmissão dessas bactérias foram implantadas **medidas de barreira** como: **isolamento de contato** dos pacientes infectados ou colonizados até a alta hospitalar; **coorte** destes pacientes e dos profissionais que os manipulavam; introdução de **álcool-gel** na unidade com implantação de dispensadores de parede; substituição do PVPI (iodo) pela **clorexidina** degermante, para lavagem das mãos; educação continuada em higienização das mãos, e manutenção dessas medidas

através de reforço contínuo pela equipe de controle de infecção hospitalar da FSCMPA.

E como medida para controlar seleção de resistência bacteriana foi implementada a **racionalização do uso de antimicrobianos**, através de redução da duração do primeiro esquema de antibioticoterapia para sepse neonatal precoce, suspeita ou confirmada (ampicilina e aminoglicosídeo); suspensão precoce deste esquema quando não havia evidência de infecção, através do uso do escore de Rodwell e do valor preditivo positivo da proteína C reativa; mudança do aminoglicosídeo, com substituição da gentamicina por amicacina; introdução de piperacilina-tazobactan, como antibiótico de segunda linha no protocolo de tratamento de sepse neonatal; interrupção do uso de cefalosporinas de 3ª geração, que na época era a ceftazidima, e **vigilância ativa** das culturas.

As cefalosporinas de 3ª geração representam uma das classes de antibióticos mais utilizados em hospitais e sabidamente exercem pressão seletiva para o desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes, especialmente ceftazidima (SHUN CHIU et al., 2005). A substituição dessa classe de antimicrobiano por antibióticos de menor espectro de ação, como a amicacina, ou ainda por aqueles de 2ª linha como cefepime, ou betalactâmico associado a inibidor de betalactamase, como a piperacilina-tazobactan, tem sido sugerida como estratégia para redução da emergência de bactérias produtoras de ESBL (FLIDEL et al., 2003; LEE et al., 2007).

No período deste estudo somente um paciente do grupo controle fez uso de cefalosporina de 3ª geração, não podendo este fator ser implicado na emergência de cepas bacterianas ao longo dos anos de 2007 a 2011, mas a restrição do seu uso, a partir de 2005, pode ser apontada como uma medida que contribuiu para a posterior redução da incidência de casos de ICS por enterobactérias produtoras de ESBL nesta unidade neonatal, já que as medidas de controle de infecção para diminuir resistência bacteriana em geral necessitam de um intervalo de tempo até a demonstração de eficácia.

Pacientes colonizados previamente por uma bactéria são mais propensos a se infectarem por esta bactéria do que aqueles que não estão colonizados (SAIMAN, 2002; BRASIL, 2006). Neste trabalho, somente dois pacientes (1,5%) do grupo controle tiveram colonização prévia pela mesma bactéria isolada em hemocultura, causadora do quadro de ICS.

O fato de não haver a rotina de coleta de swab de vigilância na unidade de cuidados intermediários, onde ocorreu a maioria dos episódios de ICS (56%), bem como a rotina de vigilância na UTI só ter iniciado, de forma sistemática, em 2010, após um surto de casos de infecção por *Serratia marcescens* na unidade, pode explicar a baixa ocorrência de colonização prévia encontrada.

A prematuridade é claramente um risco para ICS tardia em unidades de terapia intensiva neonatal, pela sua imaturidade imunológica e de função de barreira (pele e trato gastrointestinal), por serem pacientes frequentemente submetidos à procedimentos invasivos e por caracteristicamente apresentarem um tempo de internação hospitalar prolongado, favorecendo a colonização por germes hospitalares (SAIMAN, 2002; STOLL, 1996). O peso ao nascer é considerado um indicador de gravidade da doença, sendo o risco para infecção em recém-nascido inversamente proporcional ao seu peso de nascimento (SAIMAN, 2002), porém, nem a idade gestacional nem o peso ao nascer foram considerados como fator de risco para adquirir ICS por enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro expandido nesta amostra.

Estes fatores, apesar de frequentes, não foram decisivos para a aquisição de enterobactérias neste serviço, provavelmente porque sua clientela é composta principalmente por este perfil de pacientes: prematuros e/ou com baixo peso ao nascer, não podendo ser designados como fatores de risco, já que a população alvo é semelhante demograficamente à população de estudo, parecendo uma característica própria desta população.

A maternidade da FSCMPA é a única referência neste Estado para gestação de alto risco, que leva à cerca de 80% dos partos (FUNDAÇÃO, 2010), isto pode explicar o alto percentual (47,7%) de pacientes necessitando de reanimação na sala de parto da instituição, e que possivelmente justifica a não associação de índice de APGAR no 1º minuto ≤ 7 com ICS tardia por enterobactérias, já que da mesma forma que o baixo peso e a prematuridade, o índice de APGAR no primeiro minuto ≤ 7 é muito frequente nesta população.

A permanência do índice de APGAR menor ou igual a 7 no 5º minuto gera um paciente com tempo de permanência e de ventilação mecânica prolongados, com maior susceptibilidade à procedimentos invasivos e por conseguinte complicações infecciosas, porém, o número de casos com asfixia na amostra foi pequeno, o que pode justificar a não associação significativa com ICS tardia por enterobactéria.

A infecção primária de corrente sanguínea associada a cateter vascular central tem sido apontada como a principal infecção em UTI Neonatal (BRASIL, 2010, p.11). Nesta pesquisa a principal fonte de ICS tardia em neonatos acometidos por enterobactérias produtora de ESBL foi primária (63,64%), das quais cerca 30% estavam associadas a cateter, mais do que Schun-Chiu et al. identificaram em unidades neonatais de Taiwan, onde aproximadamente 20% das infecções causadas por enterobactérias ESBL positivo tinham como fonte o cateter vascular central (SHUN-CHIU et al., 2005).

Vale ressaltar a presença de um viés de coleta desta informação, já que quando era identificado na impressão diagnóstica o termo “infecção neonatal” como sinônimo de sepse neonatal, foi necessária a análise da evolução clínica e dos exames complementares para a conclusão sobre a fonte de ICS, ficando sob a responsabilidade do pesquisador-observador esta informação, o que pode ter gerado um dado superestimado ou subestimado.

Infecções de corrente sanguínea por bactérias produtoras de mecanismos de resistência adquiridos tendem a ocorrer mais tardiamente durante a internação de pacientes em unidades hospitalares, donde se prevê a ocorrência de pressão seletiva, pelo uso de vários antimicrobianos (FRIDKIN; GAYNES, 1999).

De forma diversa da esperada, o maior acometimento por enterobactérias resistentes nesta pesquisa, ocorreu nos primeiros dias de vida do recém-nascido e entre os pacientes que fizeram uso de apenas dois antimicrobianos, que correspondiam ao primeiro esquema de tratamento para sepse precoce, suspeita ou confirmada (ampicilina e aminoglicosídeo). O uso de somente esse esquema de tratamento e um tempo de ocorrência mais precoce sugerem uma maior exposição à resistência bacteriana por quebra das medidas de barreira para controle da disseminação da bactéria nesta unidade neonatal, que fazia, anteriormente, uso abusivo de cefalosporinas de 3ª geração.

Quando esse tempo de ocorrência foi estratificado por ano de estudo identificou-se a maior frequência desse acometimento precoce no ano de 2007, onde se concentraram 21 dos 66 casos (31,82%), corroborando com a nossa teoria de relação entre estes episódios de ICS por ESBL positivo com a infraestrutura da unidade que favorecia a disseminação de bactérias resistentes através de transmissão cruzada.

Unidades de terapia intensiva neonatal são serviços para internação de pacientes graves, submetidos a um maior número de procedimentos invasivos e a mais esquemas de antibióticos, o que as torna propícias para eventos de ICS tardias por bactérias resistentes, diferentemente das unidades de cuidados intermediários, onde permanecem pacientes mais estáveis e menos sujeitos a procedimentos terapêuticos e diagnósticos invasivos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2004, p. 10).

Entretanto, levando-se em consideração a peculiaridade da unidade neonatal da FSCMPA, descrita anteriormente, em que havia pacientes que necessitavam de cuidados intensivos mantidos em uma unidade de cuidados intermediários, principalmente nos anos de 2007 e 2008, com um número de profissionais de saúde deficiente para a demanda, bem como inadequação de equipamentos e espaço físico, poderemos entender o motivo do maior percentual de ICS tardias por enterobactérias produtoras de ESBL na UCI (62,12%) do que na UTI Neonatal (37,88%). Quando essa informação sobre o local de origem no momento da infecção foi desmembrada por ano de estudo observou-se que essa maior ocorrência de casos (ESBL +) na unidade de cuidados intermediários se deu principalmente nos anos de 2007 e 2008 (68,3%), quando existia uma ala na UCI, chamada ala CE (cuidados especiais), onde permaneciam os pacientes com indicação de terapia intensiva. No início do período de estudo (2007 e 2008) acredita-se ter havido uma maior exposição à infecção cruzada, corroborando com a hipótese de fatores de risco para aquisição de ICS inerentes ao ambiente de internação.

O fato do uso de cateter central e de nutrição parenteral terem sido maiores entre os pacientes com infecção por enterobactéria não produtora de betalactamase é uma evidência da mudança de comportamento que ocorreu no serviço a partir de 2010, com a introdução do PICC, uma rotina mais rígida de passagem de cateter umbilical e protocolo mais consistente de nutrição parenteral, com monitorização contínua da prescrição, o que coincidiu com a maior prevalência de enterobactérias ESBL negativo, não podendo ser apontados como fatores de proteção para infecção de corrente sanguínea, lembrando que a literatura científica sinaliza o uso de cateter vascular central entre os fatores de risco mais importantes para aquisição de ICS tardia (BRASIL, 2010, p.11; SAIMAN, 2002; MIURA, 2003; BRASIL, 2006; PESSOA-SILVA et al., 2004).

Quanto à evolução dos pacientes, um maior número de recém-nascidos evoluiu a óbito quando acometido por enterobactéria ESBL (40,91%) em comparação com o grupo controle (24,24%), estando de acordo com os dados da literatura. Tragante et al. relataram 42,8% e Sehgal et al. 23,6% de taxa de mortalidade entre os neonatos com ICS por enterobactéria ESBL positivo, ambos relacionando uma maior letalidade nestes recém-nascidos do que naqueles infectados por bactérias não produtoras de betalactamase de espectro expandido (SEHGAL et al., 2007; TRAGANTE et al., 2008).

Dentre os pacientes acometidos por enterobactéria ESBL positivo, que evoluíram a óbito, a quase totalidade (92,59%) faleceu até 30 dias após o episódio de ICS, demonstrando a sua estreita relação com o desfecho desfavorável.

Nesta unidade neonatal a chance de um paciente com ICS por enterobactéria produtora de ESBL vir a óbito é de 3,47 vezes maior do que se a bactéria for não produtora de ESBL (IC 1,33 – 9,06).

A curva de sobrevida esclarece ainda que a sobrevida de um paciente com ESBL + aos 20 dias, após o episódio de ICS, é de apenas 25%, praticamente três vezes menos quando comparada com ESBL –, que ao mesmo tempo de internação é de 60%. E mais, após o início do processo infeccioso, metade dos casos tem uma sobrevida de 10 dias, enquanto que, para os controles é de 22 dias, evidenciando um prognóstico sombrio para estes recém-nascidos.

Percebeu-se que independente de qualquer variável clínica, seja uso de CVC, de nutrição parenteral, ventilação mecânica ou antibioticoterapia prévia, só o fato da infecção de corrente sanguínea ser causada por enterobactéria com o fenótipo ESBL, o recém-nascido evolui mais a óbito.

Isso notoriamente exige investimento maciço e rigoroso para evitar disseminação destas bactérias promovendo aderência pela unidade às medidas de controle de infecção hospitalar, que se destacam incontestavelmente com este trabalho como as “armas” mais importantes na luta pela sobrevivência destes recém-nascidos.

Esta pesquisa destacou a mudança de comportamento desta unidade neonatal a partir de protocolos assistenciais mais rígidos e de um contínuo processo de promoção e adesão à medidas de controle de infecção hospitalar para conter a seleção de resistência bacteriana e evitar a transmissão dessas bactérias, o que

conduziu à inversão benéfica da prevalência de enterobactérias de produtoras de ESBL para não produtoras de ESBL.

O ensejo em estudar os fatores de risco para aquisição destas bactérias produtoras de ESBL não logrou êxito pela existência de outros fatores inerentes ao local de internação e pelo tamanho limitado da amostra para enterobactérias, devendo essa pesquisa ser continuada com o intuito de obter ampliação amostral, visitar os fatores de risco extrínsecos ao RN assim como investigar aqueles próprios do ambiente, diante agora de uma unidade com perfil assistencial mais sedimentado.

Ter a impressão é diferente de ter a comprovação. Resultados como os aqui encontrados reafirmam a necessidade de uma busca pela melhoria assistencial e beneficiam o clínico ao despertá-lo como parte integrante deste processo, através de sua conduta terapêutica e preventiva, e sua avaliação crítica diante do prognóstico do paciente, exercendo por fim a medicina baseada em evidências.

CONCLUSÃO

✓ Foi observada uma elevada incidência global de infecção de corrente sanguínea por enterobactéria produtora de ESBL entre os recém-nascidos admitidos na Unidade Neonatal da FSCMPA, no período de 2007 a 2011, sendo mais alta nos anos de 2007 e em 2008.

✓ Houve mudança do perfil de resistência quanto à produção de ESBL ao longo do período do estudo, havendo maior prevalência de bactérias ESBL positivo nos anos de 2007 e 2008, invertendo em 2010 e 2011 onde as enterobactérias não produtoras de ESBL foram mais prevalentes.

✓ A maioria dos casos (ESBL +) foi acometida nos primeiros dias de vida, principalmente em 2007 (19,7%) e fez uso de somente dois antibióticos. Em ambos os grupos a maior parte dos neonatos apresentou idade gestacional entre 31 e 34 semanas. O grupo controle (ESBL -) fez mais uso de CVC e de nutrição parenteral. A evolução a óbito ocorreu mais entre os casos e maior parte deles morreu até 30 dias após o episódio de ICS.

✓ Os fatores de risco estudados apresentaram associação negativa com ICS causada por enterobactérias produtoras de ESBL devido à mudança da flora hospitalar ocorrida ao longo do período desta pesquisa e à maior utilização de procedimentos invasivos durante o momento de maior prevalência de não ESBL, não sendo encontrados, portanto, fatores de risco para aquisição de ICS por enterobactéria ESBL positivo nesta amostra.

✓ A taxa de mortalidade encontrada entre os recém-nascidos acometidos de ICS por enterobactéria produtora de ESBL foi elevada, com chance três vezes maior de evoluir a óbito quando comparado às infecções por enterobactérias sensíveis, evidenciando uma menor probabilidade de sobrevivência entre os pacientes com enterobactéria ESBL positivo.

✓ Ao longo do período de estudo houve diminuição da chance de um RN internado na Unidade Neonatal da FSCMPA de adquirir ICS por enterobactéria ESBL.

REFERÊNCIAS

ACOLET, D.; AHMET, Z.; HOUANGT, E.; HURLEYF, R.; KAUFMANN, M.E. Enterobacter cloacae in a neonatal intensive care unit: account of an outbreak and its relationship to use of third generation cephalosporins. **Journal of Hospital Infection**, v. 28, p. 273 – 286, 1994.

BEAGLEHOLE, R.; Bonita, R.; Kjellstrom T. **Epidemiologia Básica**. São Paulo: Santos, 1996.

BERTAGNON, J.R.D.; SEGRE, C.A.M. Terminologia Técnica. In: SEGRE, C.A.M. **PERINATOLOGIA: Fundamentos e Prática**. São Paulo: SARVIER, 2002. p. 315 – 319.

BRADFORD, P.A. Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 4, p. 933 – 951, Oct. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Enterobactérias. In: _____. **Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde: Detecção e Identificação de Bactérias de Importância Médica**. Brasília, 2004. Módulo 5, p. 14 – 30. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/microbiologia/mod_5_2004.pdf. Acesso em: 05 setembro 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Pediatria: Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar**. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação de Mortalidade**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>. Acesso em: 11 junho 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Unidade de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos (UIPEA). **Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Saúde**. Brasília, 2010. p. 10 – 33.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Controle de Infecção Hospitalar. Portaria nº 2.616/MS/GM, de 12 de maio de 1998. **Visalegis**. Disponível em: <http://Anvisa> – Legislação – Portarias.htm. Acesso em: 23 setembro 2011.

CALLEGARI, J.; Sidia, M. **Bioestatística: princípios e aplicações**. Porto Alegre: Artmed, 2003.

CALIL, R.; MARBA, S.T.M.; von NOWAKONSKI, A.; TRESOLDI, A.T. 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. **American Journal of Infection Control**, v. 29, p. 133 – 8, 2001.

CARVALHO, R.G.C.; CARNEIRO, I.C.R.; PINHEIRO, M.S.; PINHEIRO, S.C.; AZEVEDO, P.S.R.; SANTOS, S.D.; COSTA, A.R.F.; RAMOS, F.L.P.; LIMA, K.V.B. Caracterização fenotípica e genotípica de *Serratia marcescens* provenientes de Unidade Neonatal de Referência em Belém, Pará. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 1, p. 101 – 106, Mar. 2010.

CEZÁRIO, R.C.; RIBAS, R.M.; ABDALLAH, V.O.S.; CARNEIRO, C.L.; GONTIJO FILHO, P.P. Infection and colonization by Gram-negative bacilli in neonates hospitalized in high risk nursery at Uberlandia Federal University Hospital: etiology, resistant phenotypes and risk factors. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, n. 3, p. 193 – 198, 2004.

CLASSIFICAÇÃO das Beta-lactamases. Disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/Beta-lactamase>. Acesso em: 24 maio 2011.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**; Seventeenth Informational Supplement. CLSI document M100 – S17, Wayne, 2007.

COQUE, T.M.; BAQUERO, F.; CANTON, R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. **Euro Surveillance**, v. 13, n. 47, p. 573 – 583, 2008.

CORDERO, L.; SANANES, M.; AYERS, L.W. Comparison of a closed (Trach Care MAC) with an open endotracheal suction system in small premature infants. **Journal of Perinatology**, v. 20, n. 3, p. 151 – 156, Apr - May, 2000.

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. **Journal of Hospital Infection**, v. 67, n. 2, Oct. 2007.

DALBEN, M.; VARKULJA, G.; BASSO, M.; KREBS, V.L.J.; GIBELLI, M.A.; VAN DER HEIJDEN, I.; ROSSI, F.; DUBOC, G.; LEVIN, A.S.; COSTA, S.F. Investigation of an outbreak of *Enterobacter cloacae* in a neonatal unit and review of the literature. **Journal of Hospital Infection**, v. 70, n.1, p. 7 – 14, 2008.

DALMARCO, E.M.; BLATT, S.L.; CÓRDOVA, C.M.M. Identificação Laboratorial de β -lactamases de Espectro Estendido (ESBLs) – Revisão. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 38, n. 3, p.171 – 177, 2006.

ESPÍNOLA, D.C.S.M. **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**. 2010. 77f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) - Universidade Federal do Pará, Belém, 2010.

ESTRATEGIA mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. **Revista Panamericana de Salud Pública**. v. 10, n. 4, p. 284 – 94, 2001.

FEJA, K.N.; WU, F.; ROBERTS, K.; LOUGHREY, M.; NESIN, M.; LARSON, E.; DELLA-LATTA, P.; HAAS, J.; CIMIOTTI, J.; SAIMAN, L. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. **The Journal of Pediatrics**, v. 147, n. 2, p. 156 – 161, Aug. 2005.

FLIDEL-RIMON, 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 Paediatrica**, v. 92, n. 10, p. 1205 – 1207, Oct. 2003.

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ. Comissão de Mortalidade Neonatal. **Relatório da Comissão de Mortalidade Neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará - 2009**. Belém, 2010.

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ. Gerência de Neonatologia. **Relatório de Gestão da Gerência de Neonatologia - 2010**. Belém, 2011.

FURASTÉ, Pedro Augusto. **Normas Técnicas para o Trabalho Científico: Explicação das Normas da ABNT**. 15. ed. Porto Alegre, Dáctilo-Plus, 2011.

GONÇALVES, Marta Gonzaga. **Orientações básicas sobre normalização de projetos acadêmicos**. Belém, 2011.

GONÇALVES, T.M.P. **Caracterização de genes que codificam para ESBLs em Enterobacteriaceae de origem hospitalar**. 2010. 85f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2010.

GOOTZ, T.D. The Global Problem of Antibiotic Resistance. **Critical Reviews in Immunology**, v. 30, n. 1, p. 79 – 93, 2010.

GUPTA, Archana. Hospital-acquired Infections in the Neonatal Intensive Care Unit-Klebsiella pneumonia. **Seminars in Perinatology**, v. 26, n. 5, p. 340 – 345, Oct. 2002.

GRAHAM, P.; 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. **The Pediatric Disease Journal**, v. 25, n. 2, p. 113 – 117, Feb. 2006.

HUANG, Y; ZHUANG, S.; DU, M. Risk factors of nosocomial infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. **Infection**, v. 35, n. 5, p. 339 – 345, 2007.

JACOBY, G.A. Extended-spectrum β -lactamases and other enzymes providing resistance to oxymino- β -lactams. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 11, n. 4, p. 875 – 887, 1997.

KAHWAGE NETO, S.G.; MIRANDA, E.C.B.M.; BRAZÃO, R.V. Sepsis. In: LEÃO, R.N.Q.(coord.). **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico**. Belém: Cejup, 1997. p. 191 – 204.

LEÃO, R.N.Q.; SALLES, J.M.C.; DAMASCENO, R.P.; CARVALHO, A.J.M. Infecções hospitalares. In: LEÃO, R.N.Q (coord.). **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico**. Belém: Cejup, 1997. p. 141 – 161.

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. **Journal of Antimicrob Chemotherapy**, v. 60, n. 3, p. 629 – 637, Jun. 2007.

LEITE, A. J. M; ALMEIDA, N.M.G.S. **Mortalidade Perineonatal: Situação Atual e Perspectivas Futuras**. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN). Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 119 – 146.

LIN, M.-F.; HUANG, M.-L.; LAI, S.-H. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. **Journal of Hospital Infection**, v. 53, n.1, p. 39 – 45, 2003.

LIVERMORE, D.M. Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 1, p. S11 – S23, 2003.

LISSAUER, T.; FANAROFF, A. Neonatal Infection. In: **Neonatology at a Glance**. England: Blackwell Publishing, 2006. p. 100 – 101.

MARAGAKIS, L.L.; WINKLER, A.; TUCKER, M.G.; COSGROVE, S.E.; ROSS, T.; LAWSON, E.; CARROLL, K.C.; PERL, T.M. Outbreak of multidrug-resistant *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 29, n. 5, p. 418 – 423, May 2008.

MILLAR, M.; PHILPOTT, A.; WILKS, M.; WHILEY, A.; WARWICK, S.; HENNESSY, E.; COEN, P.; KEMPLEY, S.; STACEY, F.; COSTELOE, K. Colonization and Persistence of Antibiotic-Resistant *Enterobacteriaceae* Strains in Infants Nursed in Two Neonatal Intensive Care Units in East London, United Kingdom. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 2, p. 560 – 567, Feb. 2008.

MISHRA, U.K.; JACOBS, S.E.; DOYLE, L.W.; GARLAND, S.M. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. **Archives of Diseases in Childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 91, n. 3, p. F208 - F212, 2006.

MIURA, E. Diagnóstico e Tratamento de Sepse Neonatal de Início Tardio e Uso de Imunomoduladores. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Programa de Atualização em Neonatologia** (PRORN). Porto Alegre: Artmed, 2003. p. 85 – 116.

NOBREGA, R.F. Choque. In: LOPEZ, F.A; CAMPOS JÚNIOR, D. **Tratado de Pediatria** – Sociedade Brasileira de Pediatria – Barueri, SP: Manole, 2007.

PENHA, Renata Neves. **Um Estudo Sobre Regressão Logística Binária**. Minas Gerais, 2002.

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

PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA. Office of Laboratory Security. **Serratia spp.** : material safety data sheets (MSDS). Canada, 2011. Disponível em: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds138e-eng.php>. Acesso em: 11 setembro 2011.

_____. Pathogen Regulation Directorate. **Enterobacter**: pathogen safety data sheet – infectious substances. Canada, 2010. Disponível em: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/enterobacter-eng.php>. Acesso em: 11 setembro 2011.

RABIER, V.; BATAILLON, S.; JOLIVET-GOUGEON, A.; CHAPPLAIN, J.M.; BEUCHEE, A.; BETREMIEUX, P. Hand washing soap as a source of neonatal *Serratia marcescens* outbreak. **Acta Paediatrica**, v. 97, n. 10, p. 1381 – 1385, Oct. 2008.

RAMOS, S.R.T.S. Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares. In: RICHTMANN, Rosana (coord.). **Diagnóstico e Prevenção de Infecção Hospitalar em Neonatologia**. São Paulo: Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar, 2002.

RICHTMANN, R. (coord.). **Diagnóstico e Prevenção de IRAS em Neonatologia**. 2ª ed. rev. e ampl. São Paulo: APECIH – Associação Paulista de Epidemiologia e Controle de Infecção Hospitalar, 2011.

SAIMAN, Lisa. Risk Factors for Hospital-acquired Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. **Seminars in Perinatology**, v. 26, n. 5, p. 315 – 321, Oct. 2002.

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

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, p. 90 – 96, 2010.

SILVEIRA, R.C.; GIACOMINI, C.; PROCIANOY, R.S. Seps e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n. 3, p. 280 – 290, 2010.

SMITH, R.D.; COAST, J. Antimicrobial resistance: a global response. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 80, n. 2, p. 126 – 133, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Documento Científico: Infraestrutura para atendimento integral ao recém-nascido**. Rio de Janeiro, p.10, Nov. 2004.

SOTO, S.M.; BOSCH, J.; JIMENEZ DE ANTA, M.T.; VILA, J. Comparative study of virulence traits of *Escherichia coli* clinical isolates causing early and late neonatal sepsis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 3, p. 1123 – 1125, Mar. 2008.

STEBBERGER, K.; WALTER, S.; CLAROS, M.C.; SPENCKER, F. B.; KIESS, W.; RODLOFF, A.C.; VOGTMANN, C. Nosocomial neonatal outbreak of *Serratia marcescens* – analysis of pathogens by pulsed field gel electrophoresis and polymerase chain reaction. **Infection**, v. 30, n. 5, p. 277 – 281, Oct. 2002.

STOLL, B.J.; GORDON, T.; KORONES, S.B.; SHANKARAN, S.; TYSON, J.E.; BAUER, C.R.; FANAROFF, A.A.; LEMONS, J.A.; DONOVAN, E.F.; OH, W.; STEVENSON, D.K.; EHRENKRANZ, R.A.; PAPILE, L-A.; VERTER, J.; WRIGHT, L.L. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. **The Journal of Pediatrics**, v. 129, n. 1, p. 63 – 71, 1996.

STOLL, B.J.; HANSEN, N.M.P.H.; FANAROFF, A.A.; WRIGHT, L.L.; CARLO, W.A.; EHRENKRANZ, R.A.; LEMONS, J.A.; DONOVAN, E.F.; STARK, A.R.; TYSON, J.E.; OH, W.; BAUER, C.R.; KORONES, S.B.; SHANKARAN, S.; LAPTOOK, A.R.; STEVENSON, D.K.; PAPPILÉ, L-A.; POOLE, W.K. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, v. 110, n. 2, p. 285 – 291, Aug. 2002.

TRABULSI, L.R.; TOLEDO, M.R.F. *Escherichia*. In: TRABULSI, L.R. **Microbiologia**. Rio de Janeiro, São Paulo: Atheneu, 1991. p. 149 – 155.

TRAGANTE, C.R.; CECCON, M.E.J.R.; FALCÃO, M.C.; SEITI, M.; SAKITA, N.; VIEIRA, R.A. Prevalência de seps por bactérias Gram-negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 26, n. 1, p. 59 – 63, 2008.

VOELZ, A.; MULLER, A.; GILLEN, J.; LE, C.; DRESBACH, T.; ENGELHART, S.; EXNER, M.; BATES, C.J.; SIMON, A. Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: Clinical aspects, risk factors and management. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. v.

213, n. 2, p. 79 – 87, 2010.

APÊNDICES

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

PROJETO DE PESQUISA: “FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA POR ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE BETALACTAMASES DE ESPECTRO EXPANDIDO (ESBL): ESTUDO CASO-CONTROLE EM UNIDADE NEONATAL DO BRASIL”

FICHA DE COLETA DE DADOS DO PACIENTE

CASO () CONTROLE () NÚMERO: _____

Local no momento da infecção UCI () UTI ()

1) Dados gerais:

Nome (Iniciais):

RG:

Data de Nascimento:

Idade:

Data de Internação:

Data de alta:

Sexo:

PN:

IG:

Índice de Apgar:

Data do episódio de IRAS:

2) Dados clínicos e laboratoriais:

Procedimentos invasivos:

Procedimentos Invasivos	Não	Sim	Data de Início	Data de Término	Permanência
VMI					
CUV					
Dissecção					
Intracath					
PICC					
SVD					
Diálise					
Traqueostomia					

NP () Não () Sim Início: ___/___/___ Término: ___/___/___ Dias: ___

Cirurgia? () Não () Sim Data: ___/___/___

Qual cirurgia? _____

Data da coleta da HMC:

Espécie da bactéria isolada em HMC:

ESBL + () ESBL – ()

Antibiograma:

Antibiótico	Sensibilidade	Antibiótico	Sensibilidade
Ampicilina		Meropenem	
Gentamicina		Imipenem	
Amicacina		Ciprofloxacina	
Piperacilina-Tazobactam		Polimixina B	
Cefepime			

Colonização anterior ao evento pela mesma bactéria () Não () Sim

Data da colonização: ____/____/____

Leucograma no momento da suspeição da ICS/anterior:

Data	Leuc	Baso	Eosi	Bast	Segm	Linf	Mono	Meta	Mielo	Plaq

Observação:

PCR no momento de suspeição da ICS/anterior:

Data	PCR

Terapia antimicrobiana (base farmacêutica e tempo de uso)

Antibiótico	Data de início	Data de retirada	Tempo de uso
PGC			
Ampicilina			
Gentamicina			
Amicacina			
Piperacilina-Tazobactam			
Cefepime			
Meropenem			
Imipenem			
Ciprofloxacina			
Polimixina			
Vancomicina			
Oxacilina			
Linezolida			
Anfotericina B			
Fluconazol			

Uso prévio de cefalosporinas: 3ª geração () 4ª geração ()

Sítio de infecção: () primário () secundário _____

Desfecho: Alta () Óbito ()

Óbito relacionado à infecção (14 dias): () Não () Sim

Observação:

APÊNDICE B - Termo de Consentimento da Instituição

Termo de Consentimento da Instituição

Título do Projeto: “Fatores de risco para infecção de corrente sanguínea por enterobactérias produtoras de betalactamases de espectro expandido (ESBL): estudo caso-controle em unidade neonatal de referência da região Norte do Brasil, no período de 2007 a 2011”

_____, responsável pelo serviço de arquivo médico da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, estas informações estão sendo fornecidas para sua autorização deste projeto de pesquisa.

Este estudo tem como objetivo identificar os fatores de risco envolvidos em infecção de corrente sanguínea por enterobactérias fermentadoras produtoras de ESBL: *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* e *Serratia sp.*, em pacientes internados na Unidade Neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

As altas taxas de mortalidade observadas na Unidade de Neonatologia associadas à infecção de corrente sanguínea, suas complicações clínicas, o aumento do tempo de permanência hospitalar, além das dificuldades geradas para o serviço de saúde e para a sociedade com a resistência bacteriana, exigem a apropriação do conhecimento dos fatores de risco para ICS, que mais estão envolvidos neste serviço de saúde, para que haja informações que justifiquem e definam intervenções específicas e focalizadas no problema.

Para isso será necessário a coleta de dados registrados em prontuários médicos de pacientes internados no período de 2007 a 2011, arquivados no Setor de Arquivo de Prontuários da FSCMPA. Essa coleta se dará a partir de outubro de 2011 a janeiro de 2012, com posterior análise estatística.

O risco existente com esta pesquisa é a divulgação de informações pessoais que permita a identificação do paciente, porém, todo registro será realizado em ficha individual contendo um código numérico garantindo-se confidencialidade durante e após a pesquisa, divulgando-se somente os dados coletados sem relacionar o paciente às informações.

Como benefício esta pesquisa servirá de subsídio para melhorar as medidas de controle e prevenção de infecções de corrente sanguínea entre os recém-nascidos internados na Unidade Neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará permitindo um melhor manejo clínico dos pacientes, com conseqüente impacto na redução da mortalidade.

Eu, _____, gerente de informação do paciente da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, após esclarecido sobre a pesquisa, autorizo sua realização.

Data: ____/____/____

Assinatura do representante legal do Setor de Arquivo da FSCMPA

Declaro que obtive de forma apropriada o consentimento para realização da pesquisa do responsável legal pelo Setor de Arquivo de Prontuário Médico da FSCMPA.

Data: ____/____/____

Assinatura da pesquisadora responsável pelo estudo

**Endereço: Conjunto Marex, Rua São Paulo, 24, Bairro: Val-de-Cães, Belém-PA,
Telefone: (5591)81007570 Email: danillelima@hotmail.com**

APÊNDICE C – Tabela com as Estatísticas Resultantes da Regressão Logística Binária Simples para variáveis não significativas para o modelo

TABELA A: Estatísticas Resultantes da Regressão Logística Binária simples para variáveis não significativas para o modelo (1.1).

Variáveis	Coeficientes	Erro Padrão	P-valor	Rachão de Chances	IC 95%	
					LI	LS
Constante	-0.1823	0.606	0.763	-	-	-
Faixa etária gestacional	-	-	-	-	-	-
≤ 30 semanas*	-	-	-	-	-	-
31 – 34 semanas	0.1823	0.660	0.782	1.20	0.33	4.38
35 – 36 semanas	0.0645	0.696	0.926	1.07	0.27	4.18
≥ 37 semanas	0.3900	0.711	0.584	1.48	0.37	5.96
Constante	0.154	0.556	0.782	-	-	-
Peso ao nascimento	-	-	-	-	-	-
< 1000g*	-	-	-	-	-	-
1000 - 1499g	-0.5219	0.635	0.411	0.59	0.17	2.06
1500 - 2499g	0.2367	0.618	0.702	1.27	0.38	4.26
≥ 2500g	-0.6061	0.737	0.411	0.55	0.13	2.31
Constante	-0.2162	0.250	0.386	-	-	-
Índice APGAR1	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	0.4259	0.350	0.224	1.53	0.77	3.04
Constante	-0.1178	0.486	0.808	-	-	-
Índice APGAR2	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	0.1352	0.520	0.795	1.14	0.41	3.18
Constante	-0.2559	0.272	0.347	-	-	-
Fonte de ICS	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	0.4383	0.3554	0.218	1.55	0.77	3.11
Constante	0.2171	0.234	0.353	-	-	-
Unidade de origem	-	-	-	-	-	-
UCI*	-	-	-	-	-	-
UTI	-0.4947	0.354	0.162	0.61	0.30	1.22
Constante	0.1985	0.211	0.346	-	-	-
Cateter umbilical	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-0.6447	0.383	0.093	0.52	0.25	1.11
Constante	0.0561	0.193	0.772	-	-	-
Dissecção venosa	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-0.2973	0.447	0.506	0.74	0.31	1.78
Constante	0.0678226	0.184221	0.713	-	-	-
Intracth	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-0.6556	0.587	0.264	0.52	0.16	1.64
Constante	0.1452	0.241	0.548	-	-	-
Ventilação mecânica	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-0.3042	0.350	0.384	0.74	0.37	1.46
Constante	0.0583	0.197	0.768	-	-	-
Cirurgia previa	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-0.2659	0.422	0.529	0.77	0.34	1.75

Nota: * Representam as categorias de referencia da variável.

LI: limite inferior; LS: limite superior.

TABELA A: Estatísticas Resultantes da Regressão Logística Binária simples para variáveis não significativas para o modelo (1.1) *Continuação.*

Variáveis	Coeficientes	Erro Padrão	P- valor	Rachão de Chances	IC 95%	
					LI	LS
Constante	-21.203	24378.3	0.999	-	-	-
Uso de antimicrobianos	-	-	-	-	-	-
≤ 01 ATB	-	-	-	-	-	-
02 ATBs	21.822	24378.3	0.999	3.00E+09	0	-
03 ATBs	21.021	24378.3	0.999	1.30E+09	0	-
> 03 ATBs	20.57	24378.3	0.999	8.60E+08	0	-
Constante	0.0308	0.175	0.861	-	-	-
Colonização previa	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-21.2337	17238	0.999	0	0	0
Constante	-0.1719	0.196	0.38	-	-	-
Óbito por IRAS	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	0.865	0.453	0.056	2.38	0.98	3.89

Nota: * Representam as categorias de referencia da variável.

LI: limite inferior; LS: limite superior.

ANEXOS

