

Universidade de Brasília
Núcleo de Medicina Tropical
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Felipe Teixeira de Mello Freitas

**Impacto das infecções relacionadas à assistência à saúde em um
serviço de neonatologia de referência do Distrito Federal**

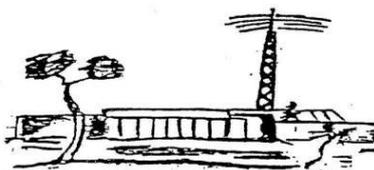
Brasília
2017

**Impacto das infecções relacionadas à assistência à saúde em um
serviço de neonatologia de referência do Distrito Federal**

Felipe Teixeira de Mello Freitas

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical. Área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Gustavo Adolfo Sierra Romero



**Brasília
2017**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

FF866i FREITAS, FELIPE TEIXEIRA DE MELLO
Impacto das infecções relacionadas à assistência à
saúde em um serviço de neonatologia de referência do
Distrito Federal / FELIPE TEIXEIRA DE MELLO FREITAS;
orientador GUSTAVO ADOLFO SIERRA ROMERO. -- Brasília,
2017.

160 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Medicina Tropical)
-- Universidade de Brasília, 2017.

1. Infecção relacionada à assistência à saúde. 2.
sepse neonatal. 3. Streptococcus do grupo B. 4.
Mortalidade infantil. 5. Análise de sobrevida. I.
ROMERO, GUSTAVO ADOLFO SIERRA, orient. II. Título.

DATA DA DEFESA

21 de junho de 2017

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor Gustavo Adolfo Sierra Romero (presidente)

Universidade de Brasília

Professora Doutora Roseli Calil (membro)

Universidade de Campinas

Professor Doutor Wildo Navegantes de Araujo (membro)

Universidade de Brasília

Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira (membro)

Universidade de Brasília

Doutora Lucia Rolim Santana de Freitas (suplente)

Ministério da Saúde

DEDICATÓRIA

Para todos os recém-nascidos, seus pais e responsáveis que passaram pelo Hospital Materno Infantil de Brasília durante o período de pesquisa e que contribuíram com dados para essa tese, com o intuito de compreendermos e avançarmos na prevenção e redução das infecções relacionadas à assistência à saúde, para que as futuras crianças nascidas nesta maternidade tenham uma chance menor de vivenciar a dor de uma infecção nos primeiros dias de sua vida.

Para Natália, que no momento em que escrevo, vive no seu período neonatal e espero que encontre no futuro um mundo com menos infecções neonatais e mais saudável para seus filhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço meus pais, Suzana e Márcio, que desde pequeno me ensinaram a importância de estudar, aprender e questionar.

Agradeça minha esposa, Anna, pelo apoio incondicional nas minhas escolhas e na perseguição dos meus sonhos, mesmo quando isso tenha significado sacrifício do convívio familiar em alguns momentos.

Um agradecimento especial aos profissionais e usuários que fazem o Hospital Materno Infantil de Brasília. Minha vida profissional foi profundamente marcada e engrandecida com o tempo que passei a trabalhar no hospital.

Agradeço a equipe da unidade de neonatologia, que me acolheu e permitiu que eu fizesse parte desta equipe, no nobre trabalho de lidar com a saúde nos primeiros dias da vida de uma criança.

Agradeço a equipe do Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar, Fabiana, Ana Flávia, Isabel, Welma e Gileno, que são parceiros e amigos no trabalho de prevenir e manejar as infecções relacionadas à assistência à saúde no hospital. Esse trabalho jamais seria possível sem a contribuição deles.

Por fim, agradeço ao Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, em especial o professor Gustavo, que me acolheu e aceitou o desafio dessa tese, de estudar as infecções no período neonatal.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tese: Impacto das infecções relacionadas à assistência à saúde em um serviço de neonatologia de referência do Distrito Federal

Quadro 1. Escore de qualidade utilizado para classificar os estudos incluídos na revisão sistemática.....33

Quadro 2. Definições das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016.....37

Quadro 3. Protocolo de pesquisa da colonização por estreptoco do Grupo B e uso de profilaxia antibiótica intraparto, Brasília, Brasil.....42

Artigo 1. Infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia no Brasil: revisão sistemática e meta-análise

Quadro 1. Escore de qualidade utilizado para classificar os estudos incluídos na revisão sistemática.....70

Tabela 1. Escore de qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática.....72

Tabela 2. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....73

Tabela 3. Microrganismos responsáveis por IRAS em neonatos, isolados da corrente sanguínea, 12 estudos da revisão sistemática, Brasil.....79

Artigo 2. Sepsis neonatal precoce e a implantação de profilaxia contra estreptococo do Grupo B em uma maternidade brasileira: um estudo descritivo

Quadro 1. Protocolo de pesquisa da colonização por estreptoco do Grupo B e uso de profilaxia antibiótica intraparto, Brasília, Brasil.....94

Tabela 1. Distribuição dos patógenos isolados de sepsis neonatal precoce durante 2012-2013 e 2014-Setembro 2015, Brasília, Brasil.....96

Artigo 3: Sepsis neonatal tardia e mortalidade entre recém-nascidos internados em uma unidade de terapia intensiva brasileira: um estudo de coorte e análise de sobrevivência

Quadro 1. Definições das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016.....117

| | |
|---|-----|
| Tabela 1. Características dos RN incluídos no estudo, Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016..... | 120 |
| Tabela 2. Incidência de IPCS entre os RN incluídos no estudo, Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016..... | 122 |
| Tabela 3. Distribuição dos patógenos causadores de IPCS confirmado por hemocultura entre os RN incluídos no estudo, Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016..... | 123 |
| Tabela 4. Análise de resíduos de Schoenfeld das variáveis avalidas no modelo com desfecho o tempo até o óbito..... | 126 |
| Tabela 5. Análise de resíduos de Schoenfeld das variáveis avalidas no modelo com desfecho o até o primeiro episódio de infecção primária de corrente sanguínea..... | 126 |
| Tabela 6. <i>Hazard ratio</i> das variáveis avalidas no modelo com desfecho o tempo até o óbito..... | 126 |
| Tabela 7. <i>Hazard ratio</i> das variáveis avalidas no modelo com desfecho o tempo até o primeiro episódio de infecção primária de corrente sanguínea..... | 128 |

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Artigo 1. Infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia no Brasil: revisão sistemática e meta-análise

Figura 1. Diagrama de seleção dos artigos.....71

Figura 2. Incidência combinada e densidade de incidência dos estudos de IRAS, Brasil, 1995-2014. A. Incidência de IRAS por 100 pacientes admitidos. B. Incidência de pacientes com IRAS por 100 pacientes admitidos. C. Incidência de IRAS por 1.000 pacientes-dia. D. Incidência de IPCS por 1.000 CVC-dia. E. Incidência de PAV por 1.000 VM-dia.....76

Artigo 3: Sepses neonatal tardia e mortalidade entre recém-nascidos internados em uma unidade de terapia intensiva brasileira: um estudo de coorte e análise de sobrevivência

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier. A. Tempo até óbito. B. Tempo até o primeiro episódio de IPCS. Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016.....124

Figura 2. Curva de Log-Log de sobrevivência. A. Tempo até óbito. B. Tempo até o primeiro episódio de IPCS. Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016.....125

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*
CLSI – *Clinical and Laboratory Standards Institute*
CRE – *Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae*
CVC – Cateter Venoso Central
ECN – Enterocolite Necrotizante
ECoN – Estafilococo Coagulase Negativo
EGB – Estreptococo do Grupo B
ESBL – *Extended Spectrum Beta Lactamase*
FAP-DF – Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal
FEPECS – Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde
HR – *Hazard Ratio*
IC 95% – Intervalo de Confiança de 95%
IRAS – Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
IPCS – Infecção Primária de Corrente Sanguínea
ISC – Infecção de Sítio Cirúrgico
LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MRSA – *Meticilin Resistant Staphylococcus aureus*
NHSN – *National Healthcare Safety Network*
NV – Nascido Vivo
ODM – Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
OMS – Organização Mundial da Saúde
PAI – Profilaxia Antibiótica Intraparto
PAV – Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PCR – Proteína C Reativa
RIPSA – Rede Interagencial de Informações para a Saúde
RN – Recém-nascido
RNMBP – Recém-nascido de muito baixo peso
SciELO – *Scientific Electronic Library Online*

SCIH – Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SES-DF – Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal
SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINASC – Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
SNP – Sepsis Neonatal Precoce
SNT – Sepsis Neonatal Tardia
STROBE – *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*
UCIN – Unidade de Cuidados Intermediários Neonatal
UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VM – Ventilação Mecânica

FINANCIAMENTO

A Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF) concedeu auxílio para participação em congresso científico internacional para a divulgação dos resultados.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 19 |
| 1.1. A mortalidade neonatal e o papel das infecções no mundo | 19 |
| 1.2. A mortalidade neonatal e o papel das infecções no Brasil..... | 21 |
| 1.3. As infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia..... | 23 |
| 1.3.1 Sepses Neonatais Precoces..... | 24 |
| 1.3.2 Sepses Neonatais Tardias..... | 26 |
| 2. JUSTIFICATIVA..... | 28 |
| 3. OBJETIVOS..... | 29 |
| 3.1. Objetivos gerais..... | 29 |
| 3.2. Objetivos específicos..... | 29 |
| 4. MÉTODOS..... | 30 |
| 4.1 Revisão sistemática de IRAS entre recém-nascidos de alto risco no Brasil..... | 30 |
| 4.1.1 Revisão Sistemática..... | 30 |
| 4.1.2 Pergunta de revisão..... | 31 |
| 4.1.3 Estratégia de Busca dos Artigos..... | 31 |
| 4.1.4 Seleção dos artigos e critério de inclusão..... | 32 |
| 4.1.5 Extração dos dados e classificação dos estudos..... | 32 |
| 4.1.6. Análise estatística..... | 34 |
| 4.2. Estudo das IRAS em um serviço de referência em neonatologia do Distrito Federal..... | 35 |
| 4.2.1 Período e local do estudo..... | 35 |
| 4.2.2 Vigilância de IRAS..... | 36 |
| 4.2.3 Definição de IRAS..... | 36 |
| 4.2.4 Uso racional de antimicrobianos..... | 40 |
| 4.2.5 Protocolo de Prevenção de Infecção Neonatal por Estreptococo do Grupo B..... | 41 |
| 4.2.6 Coleta e processamento das amostras clínicas..... | 44 |
| 4.2.7 Desenho do estudo – Sepses Neonatais Precoces..... | 45 |

| | |
|--|-----|
| 4.2.8 Coleta de dados – Sepses Neonatal Precoce..... | 45 |
| 4.2.9 Análise estatística – Sepses Neonatal Precoce..... | 45 |
| 4.2.10 Desenho do estudo – Sepses Neonatal Tardia..... | 46 |
| 4.2.11 Coleta de dados – Sepses Neonatal Tardia..... | 46 |
| 4.2.12 Análise estatística – Sepses Neonatal Tardia..... | 47 |
| 4.2.13 Análise de sobrevivência – Sepses Neonatal Tardia..... | 47 |
| 4.3 Aspectos éticos..... | 48 |
| 5. RESULTADOS..... | 50 |
| 5.1 Primeiro artigo: Infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia no Brasil: revisão sistemática e meta-análise..... | 50 |
| 5.2 Segundo artigo: Sepses neonatal precoce laboratorialmente confirmada e a implantação de profilaxia contra estreptococo do Grupo B em uma maternidade brasileira: um estudo descritivo..... | 80 |
| 5.3 Terceiro artigo: Sepses neonatal tardia e mortalidade entre recém-nascidos internados em uma unidade de terapia intensiva brasileira: um estudo de coorte e análise de sobrevivência | 97 |
| 6. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 129 |
| 7. CONCLUSÕES..... | 137 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 138 |
| i. APÊNDICES..... | 146 |
| ii. ANEXOS..... | 148 |

RESUMO

Introdução: A sepse é uma das principais causas de óbito evitáveis no período neonatal. As infecções podem ser compreendidas como relacionadas à assistência à saúde (IRAS), seja as do período neonatal precoce, relacionadas ao pré-natal e assistência durante o parto ou no período neonatal tardio, relacionadas à assistência no hospital. **Objetivos:** Estimar a incidência e descrever as principais características das IRAS nos períodos neonatais precoce e tardio em uma maternidade de referência no Distrito Federal. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática com estudos originais obtidos dos bancos de dados do MEDLINE, LILACS e Scielo de Janeiro de 1995 a Dezembro de 2014. Os estudos foram avaliados a partir de um escore de qualidade criado pelos autores. A mediana e intervalos para a incidência acumulada e densidade de incidência de IRAS foram reportados e a meta-análise foi desenvolvida aplicando efeito de qualidade aos modelos. Para estudo da sepse neonatal precoce (SNP) e tardia (SNT) foi realizada uma vigilância prospectiva das IRAS em uma maternidade de referência regional. Todos os recém-nascidos (RN) que preenchem os critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária foram acompanhados do dia de admissão até a alta ou até o nonagésimo dia de internação. Para estudo da SNP foi realizado um estudo descritivo, comparando o período de janeiro a 2012 a dezembro de 2013 com o período de janeiro de 2014 a setembro de 2015, quando foi iniciada a pesquisa de colonização por estreptococo do grupo B (EGB) e a profilaxia com antibióticos durante o parto. A SNP foi definida como um resultado de hemocultura positiva obtida de RN com ≤ 72 horas de vida e tratamento com antibióticos por ≥ 5 dias. Para estudo da SNT foi realizado um estudo de coorte no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016. Foi realizada uma análise de sobrevivência, tendo como desfechos os tempos até o óbito ou até o primeiro episódio de infecção primária de corrente sanguínea (IPCS) tardia. Um modelo de Cox estendido e o cálculo do *hazard ratio* (HR) foi aplicado comparando os RN de muito baixo peso (RNMBP) e os demais RN nascidos na maternidade.

Resultados: Quatorze estudos foram incluídos na revisão sistemática, que representaram 22.922 pacientes e 277.838 pacientes-dia. A incidência combinada de IRAS global foi de 26,5% (IC 95% 17,9 a 36,2). A densidade de incidência de IRAS, de IPCS e de pneumonia associada à ventilação (PAV) combinada foi de 23,9 (IC 95% 15,4 a 37,0), 9,1 (IC 95% 1,5 a 56,1) e 8,2 (IC 95% 1,0 a 65,5) por 1.000 pacientes-dia ou dispositivos-dia, respectivamente. Um alto nível de heterogeneidade foi observado em todos os modelos ($I^2 > 99\%$; $p < 0,05$). No estudo de SNP, a incidência de SNP foi de 1,7 casos por 1.000 nascidos vivos (NV) e a letalidade de 44%. A partir de 2014, 74 (24%) swabs foram positivos para EGB. Após a implantação das diretrizes de prevenção de EGB, não foram observados novos casos de EGB e a incidência SNP foi reduzida de 1,9 (IC 95% 1,3 a 2,8) para 1,3 (IC 95% 0,7 a 2,3) casos por 1.000 NV ($p = 0,32$). No estudo de SNT, de 2014 a 2016, 1560 RN foram seguidos, ocorreram 864 IRAS, das quais 714 (83%) tardias, e destas, 435 foram episódios de IPCS. A incidência de IPCS foi de 22% e a densidade de incidência de IPCS foi de 18,6 por 1.000 cateteres venosos centrais-dia. De 318 episódios de IPCS com cultura positiva, 209 (66%) foram por estafilococo coagulase negativo. A mortalidade variou de 22% entre RNMBP e 8% nos demais RN. O HR para tempo até óbito foi de 4,06 (IC 95% 2,75 a 6,00, $p < 0,01$) nos primeiros 60 dias de vida e para o tempo até o primeiro episódio de IPCS foi de 1,76 (IC 95% 1,31 a 2,36, $p < 0,01$) nos primeiros 36 dias de vida, sendo mais frequente entre os RNMBP nesse período. A direção do efeito se inverte no tempo até o primeiro episódio de IPCS a partir do 37º dia de vida, sendo o evento de interesse mais frequente entre os RN de maior peso, (HR de 2,94; IC 95% 1,92 a 4,34, $p < 0,01$) até o fim do seguimento. **Conclusões:** A incidência de IRAS no país é alta, medidas para prevenção das IRAS são essenciais para redução da mortalidade infantil, ressaltando as diferenças de risco observadas entre RN de acordo com o peso ao nascimento.

Palavras-chave: Infecção relacionada à assistência à saúde, sepse neonatal, *Streptococcus* do grupo B, análise de sobrevivência, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is one of the leading preventable causes of death in the neonatal period. Infections can be understood as healthcare-associated (HAI), in the early neonatal period as related to prenatal care and delivery practices or in the late neonatal period as related to hospital care, especially in the neonatal intensive care unit. **Objectives:** To estimate the incidence and to describe the main characteristics of HAI in the early and late neonatal periods in a reference maternity hospital in the Federal District. **Method:** A systematic review was carried out with original studies obtained from MEDLINE, LILACS and Scielo databases from January 1995 to December 2014. The studies were evaluated using a quality score created by the authors. The median and intervals for cumulative incidence and incidence density of HAI were reported and a meta-analysis was performed, applying quality effect to the models. Early-onset neonatal sepsis (EOS) and late-onset sepsis (LOS) prospective surveillance was performed in a regional reference maternity hospital. All newborns (NB) that fulfilled the National Sanitary Surveillance Agency criteria for HAI surveillance were accompanied by the day of admission until discharge or until the ninety-day of hospital stay. A descriptive study was carried out to study the EOS, comparing the period from January of 2012 to December of 2013 with the period from January of 2014 to September 2015, when a protocol for group B streptococcus (GBS) colonization screening and antibiotic prophylaxis during labor was instituted. EOS was defined as a result of a positive blood culture obtained from NB with ≤ 72 hours of life and treatment with antibiotics for ≥ 5 days. To study LOS, a cohort study was conducted from January 2014 to December 2016. A survival analysis was performed, with the time-to-death or time to the first episode of primary bloodstream infection (BSI) as outcomes. An extended Cox model was applied and the hazard ratio (HR) calculated, comparing very low birth weight (VLBW) infants and the other NBs born in the maternity ward. **Results:** Fourteen studies were included in the systematic review, which represented 22,922 patients and 277,838 patient-

days. The combined incidence of overall HAI was 26.5% (95% CI 17.9 to 36.2). The incidence density of HAI, BSI, and ventilator-associated pneumonia (VAP) was 23.9 (95% CI 15.4 to 37.0), 9.1 (95% CI 1.5 to 56.1) and 8.2 (95% CI 1.0 to 65.5) per 1,000 patient-days or device-days, respectively. A high level of heterogeneity was observed in all models ($I^2 > 99\%$, $p < 0.05$). In the study about EOS, the incidence of EOS was 1.7 cases per 1,000 live births (LB) and the fatality rate was 44%. From 2014, 74 (24%) swabs were positive for GBS. After the implementation of GBS prevention guidelines, no case of GBS arose, and the incidence of EOS was reduced from 1.9 (95% CI 1.3 to 2.8) to 1.3 (95% CI 0.7 to 2.3) cases per 1,000 LB ($p = 0.32$). In the study about LOS, from 2014 to 2016, 1560 NB were followed, 864 HAI occurred, of which 714 (83%) were LOS, and of these, 435 were episodes of BSI. The incidence of BSI was 22% and the incidence density of BSI was 18.6 per 1,000 central venous catheter-days. Of 318 episodes of BSI with positive culture, 209 (66%) were caused by coagulase negative staphylococcus. Mortality ranged from 22% in VLBW to 8% in other NB. The HR for time to death was 4.06 (95% CI 2.75 to 6.00, $p < 0.01$) in the first 60 days of life and for the time until the first episode of BSI was 1.76 (95% CI 1.31 to 2.36, $p < 0.01$) in the first 36 days of life, being more frequent among the VLBW infants in this period. But it reverses for the time until the first episode of BSI from the 37th day of life, being more frequent among the most heavily infants, a HR of 2.94 (95% CI 1.92 to 4.34, $p < 0.01$) until the end of follow-up. **Conclusions:** The incidence of HAI in the country is high; measures for the prevention of HAI are fundamental for reducing infant mortality, taking into account the differences between NB according to birth weight.

Key words: Healthcare-associated infection, neonatal sepsis, group B *Streptococcus*, survival analysis, Brazil.

1. INTRODUÇÃO

1.1 A mortalidade neonatal e o papel das infecções no mundo

A redução pela metade dos óbitos infantis nas últimas duas décadas é considerada uma das maiores histórias de sucesso do desenvolvimento da humanidade (Lawn, 2014). Durante esse período, os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) orientaram as prioridades em políticas de saúde no mundo (United Nations, 2015) e os recursos para a saúde da criança e da mulher mais que dobraram nas últimas duas décadas (Hsu et al., 2012; Pitt et al., 2010). Pela primeira vez, uma convergência global em que os desfechos de saúde dos países mais pobres convergem com os dos países mais ricos, pode ser aventada (Jamison et al., 2013).

No entanto, existe uma agenda pós-2015, não finalizada, que inclui os aproximadamente 2.900.000 óbitos neonatais anuais que ocorrem nos primeiros 28 dias de vida, que representam 44% dos óbitos em menores de cinco anos no mundo, sendo mais da metade dos óbitos em menores de cinco anos em um grande número de países (United Nations Children's Fund, 2015). No mundo, de 1990 a 2012, a redução dos óbitos entre crianças de um a 59 meses foi de 3,4% ao ano, enquanto a redução dos óbitos neonatais foi de 2,0% ao ano (Lawn et al., 2012; United Nations Children's Fund, 2015). Desde 1990 até 2012, a taxa de mortalidade neonatal global passou de 33 para 21 óbitos por 1.000 nascidos vivos, uma redução de 37% no período, inferior à redução de 50% dos óbitos entre crianças de um a 59 meses de idade (United Nations Children's Fund, 2015).

Ademais, as condições neonatais e malformações congênitas respondem por quase 10% da carga global de doença (Murray et al., 2012). Apesar dos óbitos responderem por 95% dessa carga, as sequelas e incapacidades tem aumentado cada vez mais, a medida que se consegue evitar a morte precoce de recém-nascidos em locais mais desenvolvidos.

Conhecer a causa desses óbitos é importante para identificar as intervenções adequadas e as prioridades em saúde pública. Da mesma forma, conhecer as causas no período neonatal precoce - de zero a seis dias de vida - , diferenciando-os daquelas no período neonatal tardio - de sete a 27 dias de vida - é igualmente importante, pois tanto empiricamente, quanto em termos biológicos, a causalidade do óbito difere muito entre esses dois períodos (Oza et al., 2015).

Para o recém-nascido vivo, o maior risco de morte ocorre durante o trabalho de parto e no primeiro dia de vida. Esses resultados são consistentes em todas as regiões do mundo, independentemente da condição socioeconômica (Lawn et al., 2014). Em 2012, estimou-se que 73% dos óbitos neonatais no mundo ocorreram na primeira semana de vida, sendo 36% no primeiro dia de vida (Save the Children, 2013).

Em 2005, as causas globais de óbitos neonatais foram estimadas, pela primeira vez, para mais de 190 países (Lawn, 2006; Lawn et al., 2005), e desde então são submetidas a atualizações periódicas (Black et al., 2010; Lawn et al., 2008; Liu et al., 2012; Oza et al., 2015). Em 2012, as três principais condições responsáveis pela maioria dos óbitos neonatais eram potencialmente evitáveis. Entre elas, as complicações relacionadas ao parto prematuro e baixo peso (1.030.000 óbitos, 36%); complicações durante o parto, que correspondem ao que antigamente se denominava de asfixia perinatal, (660.000 óbitos, 23%); e infecção, notadamente sepse, meningite e pneumonia (660.000 óbitos, 23%) (Oza et al., 2015).

No período neonatal precoce, predominam os óbitos relacionados ao parto prematuro (41%) e às complicações durante o parto (27%), sendo as infecções a terceira causa de óbito (8%). Já no período neonatal tardio, as infecções constituem a principal causa de óbito neonatal (37%) (Oza et al., 2015).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima para 195 países, que as infecções sejam responsáveis por 680.000 óbitos neonatais (Liu et al., 2012), o que representa um quarto dos óbitos neonatais anuais e até metade dos óbitos em regiões com altas taxas de mortalidade neonatal

(Lawn et al., 2014). Ainda cabe ressaltar, a estimativa de cerca de 2.600.000 natimortos anuais relacionados a causas infecciosas que ainda tem um impacto pouco quantificado e as sequelas após quadros infecciosos de meningite e sepse, das quais pouco se conhece (Lawn et al., 2016; Seale et al., 2013). Estima-se que 6.900.000 recém-nascidos podem ter infecções bacterianas graves anualmente na África Subsaariana, Sudeste Asiático e América Latina e que aproximadamente 84% dos casos de infecção poderiam ser prevenidos pelo aumento da cobertura da prevenção e acesso ao tratamento (Seale et al., 2014).

Portanto, uma agenda de desenvolvimento pós-2015 deve considerar ações para a prevenção e redução da mortalidade neonatal. Com esse intuito, a OMS lançou um plano de ação, *Every Newborn Action Plan*, com o objetivo de acelerar as ações para redução do óbito neonatal, com a meta de alcançar uma taxa de óbito neonatal global menor que 10 óbitos por 1.000 nascidos vivos até 2035 (Lawn et al., 2014; World Health Organization, 2014). O plano inclui intervenções custo-efetivas e baseadas em evidências para prevenir e tratar as principais causas de óbito neonatal, incluindo as ações para redução das infecções durante o período neonatal.

1.2 A mortalidade neonatal e o papel das infecções no Brasil

O Brasil experimentou nas últimas décadas uma rápida mudança nas características do óbito infantil, alcançando a Meta 4 dos ODM, de reduzir em dois terços a taxa de mortalidade infantil de 1990 até 2015 (United Nations, 2015). Em 1990, a taxa de mortalidade infantil no Brasil era de 47,1 óbitos em menores de um ano por 1.000 nascidos vivos e o compromisso com a meta era de alcançar 15,7 óbitos em menores de um ano por 1.000 nascidos vivos até 2015. Esta meta foi alcançada em 2011.

Em 2013, a taxa de mortalidade infantil no Brasil foi de 14,5 óbitos em menores de um ano por 1.000 nascidos vivos (Ministério da Saúde, 2015), uma expressiva redução de 70% no número de óbitos infantis desde 1990. No entanto, a maior parte dessa redução ocorreu no componente pós-

neonatal da mortalidade, acima de 27 dias de vida, sendo atribuída às mudanças socioeconômicas e demográficas vivenciadas pela sociedade brasileira nas últimas décadas, tais como: crescimento econômico; redução na desigualdade de renda; urbanização; aumento da escolaridade das mulheres e redução das taxas de fertilidade. Estas mudanças ocorreram em um cenário caracterizado por melhoria das condições sanitárias e na qualidade da água e programas de transferência de renda para as populações mais pobres; programas verticais de saúde iniciados na década de 1980 como a promoção da amamentação materna, reidratação oral e combate à diarreia aguda e altas coberturas de imunização entre crianças; aumento da cobertura e universalização do acesso aos serviços de saúde, sobretudo nas áreas mais pobres; e diversos programas nacionais ou regionais de melhoria da saúde e nutrição infantil e em menor extensão, da saúde da mulher (Barros et al. 2010; Victora et al. 2011).

A mortalidade pós-neonatal reduziu em uma taxa de 8,1% por ano de 1990 a 2007, enquanto a mortalidade neonatal reduziu em um ritmo menor de 3,2% por ano no mesmo período (Victora et al., 2011). De 1990 a 2013, a taxa de mortalidade neonatal reduziu de 23,1 para 10,0 óbitos por 1.000 nascidos vivos, uma redução de 57%. O maior risco de óbito ainda afeta o período neonatal precoce, sendo que um em cada quatro óbitos em menores de um ano ocorre no primeiro dia de vida, em todas as regiões do Brasil (Ministério da Saúde, 2015). Em 2013, a taxa de mortalidade neonatal precoce foi de 7,6 óbitos por 1.000 nascidos vivos e a taxa de mortalidade neonatal tardia de 2,4 óbitos por 1.000 nascidos vivos (Ministério da Saúde, 2015). Atualmente, o componente da mortalidade neonatal responde por 69% da taxa de mortalidade infantil (Ministério da Saúde, 2015).

Entre as causas do óbito neonatal, de acordo com dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) de 2013, no período neonatal precoce, predominam as causas relacionadas à prematuridade (25,0%), malformações congênitas (17,8%), asfixia/hipóxia (15,8%) e as infecções são a quarta causa (10,8%) de óbito neste período. Já no período neonatal tardio, as infecções são a principal causa de óbito (26,8%), seguidas das

causas relacionadas às malformações congênitas (20,7%) e da prematuridade (14,6%) (Ministério da Saúde, 2015).

Desde 2010, o ritmo da redução da mortalidade infantil tem sido mais lento, sinalizando que ações são necessárias para que o país possa alcançar a meta de menos de 10 óbitos em menores de um ano por 1.000 nascidos vivos, como observado em países com nível semelhante de desenvolvimento econômico (Ministério da Saúde, 2015).

1.3 As infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia

Em neonatologia, as infecções podem ser de três tipos de acordo com a forma de aquisição. Elas podem ser congênitas, adquiridas por via transplacentária durante a gestação; precoces, de origem materna, adquiridas por ascensão bacteriana após a ruptura das membranas amnióticas ou pelo canal do parto; e tardias, adquiridas por transmissão na comunidade ou no hospital pelo contato com outros indivíduos doentes ou relacionada a procedimentos invasivos de assistência à saúde (por exemplo: cateter venoso central, ventilação mecânica, etc.) durante a internação hospitalar (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013).

Para fins de vigilância epidemiológica no Brasil, as infecções congênitas (sífilis, toxoplasmose, entre outras) são notificadas e monitoradas por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Já a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) monitora as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e define como precoces, aquelas que se manifestam até 48 horas de vida, relacionadas aos cuidados no pré-natal e à assistência direta ao parto; e tardias, aquelas que se manifestam após 48 horas de vida, relacionadas ao cuidado assistencial durante a internação no serviço de saúde (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013). Importante ressaltar que não são consideradas IRAS para fins de vigilância, além das infecções congênitas, as infecções nas primeiras 48 horas de vida após parto domiciliar e as infecções de recém-nascidos que

são reinternados dentro do período de incubação de aquisição da infecção na comunidade (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013).

Tendo em vista que, no Brasil, 98,1% dos nascimentos ocorrem no hospital (Rede Interagencial de Informações para a Saúde, 2012), a vasta maioria dos casos de infecção, que ocorre nas primeiras 48 horas de vida ou naqueles recém-nascidos mais vulneráveis que necessitam de internação em unidade de cuidados intensivos neonatais, é considerada relacionada à assistência à saúde.

1.3.1 Sepses Neonatal Precoce

Sepses neonatal precoce (SNP) tem sido definida de forma variável, baseada na idade do início das manifestações clínicas, usualmente nas primeiras 48-72 horas de vida ou até o sexto dia de vida. Tipicamente se manifesta como uma doença sistêmica, fulminante nas primeiras 24 horas de vida, com mediana de aparecimento dos sintomas de seis horas, sendo que a maioria dos demais casos manifesta-se até o segundo dia de vida. A incidência de SNP com resultado de hemocultura ou cultura de líquido positiva é estimada entre 0,77 a 1 caso por 1.000 nascidos vivos, nos Estados Unidos e na Inglaterra (Stoll et al., 2011; Vergnano et al., 2011). A incidência e a mortalidade são maiores em recém-nascidos de muito baixo peso (peso de nascimento <1.500 gramas). Nos Estados Unidos, a incidência estimada é de 26 casos por 1.000 nascidos vivos entre os nascidos com menos de 1.000 gramas e de 8 por 1.000 nascidos vivos naqueles recém-nascidos com peso de nascimento entre 1.000 a 1.500 gramas (Weston et al., 2011). No Brasil não há estimativas da incidência de SNP.

Os microrganismos responsáveis por SNP colonizam o trato genitourinário materno e são adquiridas pelo recém-nascido por meio da exposição no canal do parto durante o nascimento, dias ou horas antes do parto por ruptura, oculta ou evidente, das membranas amnióticas (Gibbs & Duff, 1991). Recém-nascidos com SNP usualmente tem uma história de uma

ou mais complicações obstétricas, incluindo ruptura prematura ou por tempo prolongado de membranas amnióticas; exposição a procedimento de medicina fetal, dias antes do parto, que rompem a cavidade amniótica, como cerclagem e amniocentese; parto prematuro sem causa aparente; infecção urinária não tratada no momento do parto; corioamnionite ou febre materna periparto; ou colonização por *Streptococcus agalactiae* sem quimioprofilaxia adequada durante o parto (Adair et al., 2003).

Os microrganismos mais frequentemente envolvidos com SNP são *Streptococcus agalactiae*, também denominado como estreptococo do grupo B (EGB), e *Escherichia coli*, que juntos respondem por aproximadamente 70% dos casos de SNP. Os outros microrganismos que respondem por 30% dos casos são outros estreptococos (mais comumente estreptococos do grupo *viridans*, mas também *Streptococcus pneumoniae*); *Staphylococcus aureus*; *Enterococcus* spp; bacilos gram negativos entéricos como *Klebsiella* spp e *Enterobacter* spp; *Haemophilus influenzae*, não tipáveis na era da vacina contra *H. Influenza* do tipo b; e *Listeria monocytogenes* (Bizzarro, 2005; Stoll et al., 1996; Weston et al., 2011).

Historicamente, EGB emergiu como causa relevante de SNP na década de 1960 e substituiu *S. aureus* como o agente mais comum de SNP (Eickhoff et al., 1964). Estudos epidemiológicos recentes tem mostrado redução na frequência de SNP por EGB em países desenvolvidos relacionada diretamente à triagem materna para detecção de colonização por EGB durante o pré-natal e à quimioprofilaxia com antibióticos no momento do parto (Bauserman et al., 2013; Phares et al., 2015). O uso de profilaxia antibiótica intraparto reduziu a incidência de infecção por EGB em 80%, no entanto, EGB ainda é uma das principais causas de SNP em países desenvolvidos (Stoll et al., 2011). Quando recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso são considerados separadamente, as infecções por *E. coli* se tornaram as principais responsáveis pela SNP, com alta letalidade (Stoll et al., 2011).

Após a adoção de triagem universal no pré-natal para pesquisa de colonização por EGB na gestante por meio de swab vaginal-retal e

quimioprofilaxia durante o parto para as gestantes colonizadas, a incidência de SPN por EGB reduziu de 1,8 para 0,33 casos por 1.000 nascidos-vivos nos Estados Unidos, do final da década de 1990 para os dias atuais (Verani et al., 2010). No Brasil, a incidência de SNP por EGB é estimada entre 0,35 e 1,0 casos por 1.000 nascidos-vivos (Evangelista & de Mello Freitas, 2015; Fiolo et al., 2012; Miura & Martin, 2001; Vaciloto et al., 2002), porém, a profilaxia antibiótica intraparto não é uma política nacionalmente adotada, sendo realizada de forma irregular, dependendo das condições de cada local. Nos países desenvolvidos, após uma década de quimioprofilaxia intraparto, as taxas de SNP por EGB tornaram-se estáveis e os casos de SNP por *E. coli* aumentaram entre recém-nascidos de muito baixo peso (Bauserman et al., 2013). Novas estratégias para prevenção de SNP estão em desenvolvimento, sobretudo o estudo de vacina contra o EGB e medidas para diminuir a mortalidade por SNP por bactérias gram negativas (Heath, 2016).

1.3.2 Sepses Neonatal Tardia

Sepses neonatal tardia (SNT) tem sido definida para fins epidemiológicos como aquela que se manifesta após 48-72 horas ou seis dias de vida, com maior incidência entre o décimo e vigésimo segundo dia de vida (Boghossian et al., 2013; Hammoud et al., 2012; Vergnano et al., 2011). Recém-nascidos com SNT podem ter uma história de complicações obstétricas, mas isso é menos comum do que na SNP. Os microrganismos responsáveis por SNT são adquiridos por meio de contato humano após o nascimento ou contato com equipamentos ou material hospitalar, quando o recém-nascido necessita de cuidado intensivo hospitalar. A letalidade varia de 2% a 40%, sendo mais alta em recém-nascidos de muito baixo peso, com infecção por bactérias gram negativas (Stoll et al., 2002).

A incidência de SNT tem aumentado, à medida que aumenta a sobrevivência dos RN prematuros, sobretudo nos de muito baixo peso, indicando o papel da hospitalização e dos dispositivos invasivos utilizados

nos serviços de neonatologia na patogênese da sepse tardia. Inúmeros fatores contribuem para a incidência de SNT, tais como: prematuridade, baixo peso, uso prolongado de acesso vascular central ou de ventilação mecânica, uso de nutrição parenteral, tempo de hospitalização e uso de antibióticos de largo espectro (Downey et al., 2010; Stoll et al., 2002).

O principal microrganismo causador de SNT é o estafilococo coagulase negativa (ECoN), responsável por 53% a 78% dos casos em países desenvolvidos e 35% a 47% em países em desenvolvimento (Hammoud et al., 2012; Tsai et al., 2014; Vergnano et al., 2011). As infecções por ECoN não são tão virulentas quanto as infecções por outros agentes como *S. aureus*, bacilos gram negativos e espécies de *Candida*, o que explica a menor incidência de complicações e menor letalidade, porém em RN menores de 1.000g, são causa importante de seqüela neurocognitiva (Stoll, 2004). O restante das infecções tardias são causadas por *S. aureus*, *Enterococcus* spp., bacilos gram negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* e *Pseudomonas aeruginosa*; e entre os fungos, *Candida* spp. Estas últimas são infecções mais graves que as causadas por ECoN, com altas taxas de complicações, seqüelas e letalidade, principalmente entre os RN de muito baixo peso. Nas últimas décadas, associado ao uso disseminado de antibióticos de largo espectro, houve um aumento na incidência de microrganismos multirresistentes em serviços de neonatologia, especialmente com resistência às cefalosporinas, em até 20% dos bacilos gram negativos isolados (Tsai et al., 2014). Também foi observado maior risco de óbito (2,8 vezes) nos expostos à infecção por microrganismos multirresistentes (Tsai et al., 2014).

A adesão aos protocolos de boas práticas de controle de infecção hospitalar é a base fundamental para a prevenção de SNT. A implantação de pacotes de medidas (“*bundles*”) com estratégias baseadas em evidências científicas, que incluem: higiene das mãos dos profissionais de saúde; precauções com barreira total para procedimentos invasivos; uso de antissépticos, como clorexidina 2%, para limpeza da pele durante procedimento; pronta remoção de cateteres venosos desnecessários,

combinados com uma mudança comportamental e de cultura nas instituições; foi capaz de reduzir significativamente a incidência de SNT. Além disso, nos casos de SNT, não associados a dispositivos vasculares, ainda são necessários: melhorias em outras práticas preventivas como uso pré-natal de esteroides; redução no uso de ventilação mecânica pelo uso precoce de ventilação não invasiva com pressão positiva; uso precoce de surfactante pulmonar e otimização das estratégias para alimentação precoce (Bersani & Speer, 2012).

2. JUSTIFICATIVA

O Brasil alcançou a meta 4 dos ODM graças a uma redução importante da mortalidade pós-neonatal que reduziu em ritmo muito mais acelerado do que a mortalidade neonatal de 1990 a 2015. Atualmente, 69% da mortalidade em menores de um ano, ocorre entre o primeiro e o vigésimo sétimo dia de vida. Portanto, considerando uma agenda de desenvolvimento pós 2015, ações voltadas para a redução da mortalidade neonatal são necessárias para alcançar uma redução significativa da mortalidade infantil para níveis próximos aos observados em países desenvolvidos.

A sepse é uma das principais causas de óbito evitáveis que ocorre no período neonatal, sendo a terceira no período neonatal precoce e a primeira no período neonatal tardio. No Brasil, onde 98% dos nascimentos acontecem no hospital, as infecções podem ser compreendidas como relacionadas à assistência à saúde, seja as do período neonatal precoce, relacionadas ao pré-natal e assistência durante o parto ou as do período neonatal tardio, relacionadas à assistência no hospital, sobretudo na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN).

Os sistemas nacionais de vigilância sobre o nascimento e óbito dos recém-nascidos, são sistemas passivos e incapazes de acompanhar a

evolução detalhada dos RN de alto risco até a alta ou o óbito. Há uma urgência no conhecimento da etiologia, incidência, sensibilidade aos antimicrobianos e desfechos relacionados às infecções neonatais. Esses dados são essenciais para compreender a carga da doença e os fatores de risco das infecções neonatais, refinar algoritmos de tratamento, dar base a potenciais intervenções preventivas, por exemplo, a vacinação contra estreptococo do grupo B, e mitigar a resistência aos antimicrobianos que ameaça a eficácia dos tratamentos atuais. Portanto, obter dados primários e de forma prospectiva para estudar o papel das infecções e sua relação com o óbito em RN de alto risco que internam em uma UTIN é essencial para orientar as medidas de prevenção necessárias para um avanço na redução da mortalidade infantil no país.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

- Realizar uma revisão sistemática das IRAS em neonatologia no Brasil e estimar a incidência e descrever as principais características das infecções relacionadas à assistência à saúde nos períodos neonatais precoce e tardio em uma maternidade de referência regional no Distrito Federal.

3.2 Objetivos específicos

- Estimar a frequência de IRAS entre recém-nascidos internados em unidades de neonatologia do Brasil.
- Estimar a incidência de sepse neonatal precoce em uma UTI neonatal de referência.

- Descrever as principais características dos recém-nascidos acometidos e os principais microrganismos causadores de sepse neonatal precoce em uma UTI neonatal de referência.
- Avaliar a profilaxia antibiótica intraparto contra estreptococo do grupo B entre os recém-nascidos admitidos em uma UTI neonatal de referência.
- Descrever as principais características da sepse neonatal tardia e estimar sua incidência em uma UTI neonatal de referência.
- Descrever os principais microrganismos causadores de sepse neonatal tardia e o seu perfil de resistência aos antimicrobianos em uma UTI neonatal de referência.
- Estimar e comparar o tempo de sobrevivência até o óbito e até o primeiro episódio de sepse neonatal tardia entre recém-nascidos de muito baixo peso e $\geq 1500\text{g}$ em uma UTI neonatal de referência.

4. MÉTODOS

4.1 Revisão sistemática de IRAS entre recém-nascidos de alto risco no Brasil

4.1.1 Revisão Sistemática

O objetivo foi revisar sistematicamente os estudos sobre a epidemiologia das IRAS no período neonatal, incluindo a proporção de IRAS de origem materna, aquelas que se manifestam nas primeiras 48-72 horas de vida e a incidência de IRAS de origem hospitalar que se manifestam após 48-72 horas de vida. Para IRAS de origem hospitalar, o escopo da revisão fez ênfase nos principais sítios de infecção e nas taxas de infecção primária da corrente sanguínea relacionadas com cateteres venosos centrais (IPCS - CVC) e de pneumonia associada à ventilação

mecânica (PAV). Também foram obtidos os dados dos principais microrganismos isolados em amostras microbiológicas relevantes e a sua resistência aos antimicrobianos.

4.1.2 Pergunta de revisão

A pergunta norteadora da revisão foi: qual a incidência de IRAS entre recém-nascidos internados nas UTIN brasileiras?

4.1.3 Estratégia de Busca dos Artigos

Foi realizada a busca na literatura médica por meio do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) procurando os artigos publicados em periódicos indexados durante o período compreendido entre janeiro de 1995 e dezembro de 2014, com nenhuma restrição de idioma. Utilizou-se a seguinte sintaxe de busca, incluindo descritores da *Medical Subject Headings (MeSH)* e as seguintes palavras chaves: (“Cross infection” [Mesh] OR “Hospital Infection” OR “Hospital Infections” OR “Nosocomial Infection” OR “Nosocomial Infections” OR “Healthcare associated infection” OR “Healthcare associated infections” OR “Healthcare-associated infection” OR “Healthcare-associated infections” OR “sepsis” OR “infection” OR “infections”) AND ((“Infant, newborn” [Mesh] OR “infant newborn” OR “newborn infant” OR “newborn infants” OR “neonate” OR “neonates” OR “newborn” OR “newborns” OR “neonatal” OR “infant, premature” OR “infant” OR “infants”) OR (“Intensive care units” [Mesh] OR “Intensive care unit” OR “Intensive care units” OR “Intensive care” OR “Care Unit Intensive” OR “Unit Intensive Care”) OR (“Intensive Care Units, Neonatal” [Mesh] OR “Newborn Intensive Care Unit ” OR “Newborn Intensive Care Units” OR “Neonatal Intensive Care Unit” OR “Neonatal Intensive Care Units” OR “Neonatal Intensive Care” OR “Newborn Intensive Care” OR “NICU”)) AND (“Brazil” [Mesh] OR “Brazil” OR “Brazilian” OR “Brasil”). Aplicou-se a mesma estratégia de busca para bases de dados regionais,

Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), utilizando os seguintes descritores em ciência da saúde: “Infecção hospitalar”, “Recém-nascido”, “Unidades de Terapia Intensiva Neonatal” e “Brasil”.

4.1.4 Seleção dos artigos e critérios de inclusão

Os artigos foram selecionados se o título indicava que o estudo era relacionado com IRAS em neonatologia. Em seguida, um autor revisou os resumos dos artigos identificados pelo título e obteve o texto integral de estudos potencialmente relevantes se no resumo havia informação completa ou parcial sobre a frequência de IRAS ou dos microrganismos causadores dessas infecções. Finalmente, os artigos selecionados para leitura completa foram avaliados por dois investigadores de forma independente, para a extração dos dados em planilha padronizada com o objetivo de estabelecer se preenchiam os seguintes critérios de inclusão para a análise final: 1) Ser realizado no Brasil; 2) População de estudo incluindo crianças internadas em UTI ou recém-nascidos com peso de nascimento <1.500g ou recém-nascidos com qualquer dispositivo invasivo (CVC ou ventilação mecânica); 3) Disponibilidade de dados para cálculo de incidência ou prevalência de IRAS. Secundariamente, foram procurados artigos relevantes nas listas de referências de todos os estudos revisados para encontrar outras publicações elegíveis.

Foram excluídas as referências duplicadas, relatos de surtos, publicações redundantes e estudos não originais. No caso de várias publicações dos mesmos autores ou da mesma unidade com sobreposição de datas de estudo foi incluído o artigo com o período mais abrangente. No caso de discordância entre os autores sobre a inclusão de algum artigo, a decisão final foi decidida por consenso entre os dois.

4.1.5 Extração dos dados e classificação dos estudos

Os dados extraídos foram: autores; ano de publicação; local onde o estudo foi realizado; período do estudo; tipo de publicação; desenho do estudo; tamanho da amostra; tipo de população de pacientes; tipo de infecção investigada; métodos de vigilância; definições utilizadas para diagnóstico; dados de incidência de infecção reportados e denominadores correspondentes; e isolados microbiológicos. Somente foram considerados os dados microbiológicos como adequados para a avaliação, quando o número de isolados bacterianos era relatado.

Após a revisão completa e a entrada de dados em um banco de dados específico, foram classificados os estudos de acordo com a sua qualidade com base em uma pontuação criada pelos autores (Quadro 1). A pontuação baseou-se em: 1) Uso de definições padronizadas de IRAS; 2) Desenho do estudo; 3) Método de detecção de casos de IRAS; 4) Tamanho da amostra e; 5) Medida das taxas de IRAS. O resultado final do escore de qualidade de cada estudo podia variar de 0 a 1 e representou o resultado da sua pontuação total dividida pela pontuação máxima possível do escore.

Quadro 1. Escore de qualidade utilizado para classificar os estudos incluídos na revisão sistemática.

1. Definição de IRAS*

CDC** ou ANVISA*** = 2

Outra = 1

Não mencionado = 0

2. Desenho do estudo

Prospectivo = 2

Transversal = 1

Não mencionado = 0

3. Detecção de IRAS

Busca ativa = 2

Vigilância passiva = 1

Não mencionado = 0

4. Tamanho da amostra

> 1.000 pacientes ou > 10.000 pacientes-dia = 2

> 500 a 1.000 pacientes ou > 5.000 a 10.000 pacientes
dia = 1

≤ 500 pacientes ou ≤ 5.000 pacientes-dia = 0

5. Medida da incidência de IRAS

Denominador pessoa-tempo = 1

Denominador incidência acumulada = 0

* IRAS: Infecção reacionada à assistência à saúde

** CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

*** ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

4.1.6 Análise estatística

Os dados de estudos de incidência foram apresentados utilizando-se o mesmo denominador. A incidência de infecções ou pacientes infectados refere-se ao número de episódios de infecções ou pacientes infectados por 100 pacientes internados na UTIN, respectivamente, durante o período de estudo. A densidade de incidência de infecção refere-se ao número de episódios de infecção por 1.000 pacientes-dia ou dispositivos-dia.

Foram calculados a mediana e intervalos mínimo e máximo para a incidência acumulada e a densidade de incidência. Para os estudos relatando os mesmos desfechos e utilizando os mesmos métodos, foram combinados os dados quando o mesmo denominador estava disponível. Foram calculadas as proporções e densidades de incidência combinadas com o *software* Meta XL, versão 5.3 (EpiGear). Os modelos foram sistematicamente aplicados com efeitos de qualidade. Dados de incidência e densidade de incidência passaram por uma transformação arco-seno para estabilizar a variância e evitar o excesso ou subestimação do peso dos estudos. Foi testada a hipótese de homogeneidade pelo teste de Cochran

com nível de significância $<0,05$ e quantificada a heterogeneidade por meio da estatística I^2 (valores de 25%, 50% e 75% representando baixa, média e alta heterogeneidade, respectivamente).

Foram descritos os números absolutos de patógenos reportados como causa de infecções da corrente sanguínea e seu padrão de resistência aos antimicrobianos.

4.2. Estudo das IRAS em um serviço de referência em neonatologia do Distrito Federal

4.2.1 Período e local do estudo

O estudo foi realizado com dados obtidos de forma retrospectiva de janeiro de 2012 a setembro de 2015 para estudo dos casos de SNP e com dados obtidos de forma prospectiva de janeiro de 2014 a dezembro de 2016 para estudo dos casos de SNT. O estudo foi conduzido no Hospital Materno Infantil de Brasília, a maior maternidade pública de Brasília, Distrito Federal. É um centro de referência regional para assistência ao parto prematuro e cirurgia neonatal, recebendo gestantes de alto risco e recém-nascidos (RN) de outros serviços, em uma área de abrangência do Distrito Federal e seu entorno, de aproximadamente quatro milhões de habitantes. O hospital tem uma UTIN de 30 leitos e uma unidade de cuidados intermediários neonatais (UCIN) de 16 leitos.

O hospital é uma unidade escola que recebe residentes de medicina e enfermagem; na UTIN há uma relação de um médico para cada cinco leitos, um enfermeiro para cada 10 leitos e um técnico de enfermagem para cada dois a três leitos. Existem duas pias para higiene das mãos a cada 10 leitos e uma solução com álcool a 70% para higiene das mãos está disponível à beira de cada leito. As rotinas de controle de infecção hospitalar incluem a vigilância ativa de IRAS; emissão de pareceres para orientar o uso racional de antibióticos e manejo das infecções; treinamento em higiene das mãos, precauções e isolamento, e boas práticas de controle de infecção.

4.2.2 Vigilância de IRAS

A vigilância de IRAS no Hospital Materno Infantil de Brasília é realizada diariamente pela equipe do serviço de controle de infecção (SCIH), que coleta as informações necessárias para cálculo de indicadores. As infecções são detectadas de forma ativa por meio do resultado de culturas do laboratório, prescrição de antimicrobianos e durante visita multidisciplinar com a equipe de neonatologia. São alvo da vigilância todos os RN internados na unidade de neonatologia (unidade de terapia intensiva e cuidados intermediários) que preenchem pelo menos um dos seguintes critérios: 1) peso ao nascimento <1.500 g; 2) uso de ventilação mecânica (entubação ou traqueostomia); 3) uso de cateter venoso central (cateter umbilical, cateter central de inserção periférica, cateter venoso central inserido por punção ou dissecação de veia); 4) pós-operatório; e 5) suspeita de quadro infeccioso (em uso de antimicrobiano). Estes RN são acompanhados pelo SCIH até alta do hospital ou até completarem 90 dias de vida. As infecções que se manifestam nas primeiras 48 horas de internação de RN admitidos de outros hospitais ou no domicílio não são computadas na vigilância de IRAS.

4.2.3 Definição de IRAS

A definição de IRAS é baseada nos critérios da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013). Notar que as infecções congênitas de transmissão transplacentária (citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis, rubéola, entre outras) não são incluídas nestas definições. As IRAS são classificadas em dois grupos, as precoces, de origem materna, que se manifestam nas primeiras 48 horas de vida e com fatores de risco maternos para infecção ou não detectados, e as tardias, de origem hospitalar, que se manifestam após 48 horas de vida. As definições das principais IRAS encontram-se no quadro 2.

Quadro 2. Definições das infecções relacionadas à assistência à saúde, Brasília, janeiro de 2014 a dezembro de 2016.

| IRAS precoce | Fatores de risco maternos para IRAS precoce |
|--|--|
| <p>De provável origem materna, são aquelas que se manifestam clinicamente nas primeiras 48 horas de vida com fatores de risco maternos para infecção ou não detectados.</p> <p>*As definições de infecção primária de corrente sanguínea e pneumonia descritas são utilizadas para IRAS precoce e tardia</p> | <p>Bolsa rota > 18 horas; cerclagem; trabalho de parto em gestação < 35 semanas; procedimento de medicina fetal há < 72 horas; febre materna nas últimas 48 horas; corioamnionite; colonização por EGB sem profilaxia intraparto.</p> |
| IRAS tardia | Infecção primária de corrente sanguínea laboratorial |
| <p>De provável origem hospitalar, são aquelas que se manifestam após as primeiras 48 horas de vida.</p> <p>As principais IRAS tardias são a infecção primária de corrente sanguínea de diagnóstico laboratorial ou clínico, pneumonia, meningite, enterocolite necrosante e infecção de sítio cirúrgico.</p> | <p><u>Critério 1:</u> Hemocultura positiva por microrganismo não contaminante de pele e sem outro sítio de infecção.</p> <p><u>Critério 2:</u> Sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa ou relação com infecção em outro sítio E microrganismos contaminantes da pele cultivados em duas hemoculturas de locais diferentes OU estafilococo coagulase negativa cultivado em uma hemocultura em paciente com cateter vascular central.</p> |
| | Infecção primária de corrente sanguínea clínica |
| | <p>Sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa ou</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>relação com infecção em outro sítio E hemograma com escore de Rodwell ≥ 3 (Rodwell et al., 1988) ou proteína C reativa $> 1\text{mg/dl}$ E hemocultura não realizada ou negativa E terapia antimicrobiana instituída pelo médico assistente</p> |
| | <p>Pneumonia</p> |
| | <p>Paciente com duas ou mais radiografias de tórax seriadas com infiltrado persistente, novo ou progressivo, consolidação, cavitação ou pneumatocele E piora da troca gasosa E pelo menos três dos achados: instabilidade térmica, leucocitose ou leucopenia, mudança ou aumento da secreção traqueal, sibilância ou roncos, bradicardia.</p> |
| | <p>Meningite</p> |
| | <p><u>Critério 1</u>: microrganismo isolado do líquido E terapia antimicrobiana instituída pelo médico assistente. <u>Critério 2</u>: Sinais e sintomas sem causa reconhecida E aumento de leucócitos no líquido E aumento de proteínas ou diminuição de glicose ou bacterioscopia</p> |

| | |
|--|---|
| | positiva no líquido. |
| | Enterocolite necrosante |
| | Pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem causa reconhecida: vômitos, distensão abdominal, resíduos pré-alimentares ou sangue nas fezes E pelo menos uma das seguintes alterações radiológicas abdominais: pneumoperitônio, pneumatose intestinal, alças do intestino delgado imóveis |
| | Infecção de sítio cirúrgico |
| | Infecção que ocorra até 30 dias após a cirurgia ou um ano se colocação de prótese. <u>Critério 1:</u> drenagem purulenta de incisão. <u>Critério 2:</u> microrganismo isolado em cultura obtida assepticamente de secreção de ferida operatória. <u>Critério 3:</u> sinais e sintomas de infecção de ferida e abertura deliberada pelo cirurgião. <u>Critério 4:</u> diagnóstico de infecção de sítio cirúrgico pelo cirurgião. |

4.2.4 Uso racional de antimicrobianos

No caso do uso de antimicrobianos na suspeita de SNP, todo RN sintomático (instabilidade térmica, bradicardia, apneia, intolerância alimentar, desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica ou hipoatividade/letargia) nas primeiras 48 horas de vida, independente da idade gestacional ou assintomático ≤ 32 semanas de gestação com fatores de risco maternos para sepse recebe ampicilina e gentamicina devido um quadro de infecção suspeita. Após 72 horas de vida, o RN é reavaliado clinicamente, assim como os resultados de hemocultura, proteína C reativa (PCR) e hemograma. Se a hemocultura for negativa, a PCR não estiver alterada e o escore hematológico de Rodwell (Rodwell et al., 1988), baseado em alterações do hemograma, for menor que três, os antibióticos são suspensos. Em qualquer alteração nos exames, o esquema antibiótico é mantido por sete dias se não houver suspeita clínica e radiológica de pneumonia ou 10 dias na suspeita de pneumonia. O líquido é coletado sempre que a hemocultura é positiva ou no caso de clínica muito sugestiva de sepse quando há história de corioamnionite materna. No caso de meningite confirmada, a gentamicina é substituída por cefotaxima, associada a ampicilina por 21 dias. Os antibióticos sempre são ajustados para monoterapia ou para o esquema de menor espectro de ação microbiana após resultado das culturas. O protocolo de uso racional de antimicrobianos em SNP encontra-se no anexo II.

Na suspeita de SNT, que se manifesta após 48 horas de vida, o esquema antimicrobiano inicial é vancomicina e amicacina. O líquido é coletado em todo caso suspeito de SNT e caso haja meningite confirmada, a amicacina é substituída por cefepime. Na suspeita de enterocolite necrotizante ou foco infeccioso abdominal, a amicacina é substituída por piperacilina-tazobactam. O meropenem é reservado para tratamento no caso de isolamento de microrganismo resistente aos esquemas anteriores. O CVC sempre é trocado, quando possível. A duração do tratamento depende do microrganismo isolado, variando de cinco a sete dias nas infecções por

ECoN ou até 14 dias nas infecções por *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ou bacilos gram negativos. Os antibióticos sempre são ajustados para monoterapia ou para o esquema de menor espectro de ação microbiana após resultado das culturas. O protocolo de uso racional de antimicrobianos em SNT encontra-se nos anexos III e IV.

A unidade não realiza profilaxia antifúngica em RN menores de 1.000g por não ter uma incidência alta de infecção por *Candida* spp nesta população. A unidade adota um protocolo de uso empírico de antifúngico baseado na presença de piora clínica do RN e quatro critérios: 1) peso ao nascer < 1.500g ou RN grave; 2) neutropenia ou plaquetopenia; 3) uso anterior de antibióticos de largo espectro (cefepime, vancomicina ou meropenem) por cinco dias ou mais; e apresentar um dos seguintes fatores: nutrição parenteral, ventilação mecânica, uso de corticoide, uso de bloqueadores H2 ou presença de candidíase mucocutânea (Procianoy et al., 2006). O esquema antifúngico inicial é desoxicolato de anfotericina B, na impossibilidade do uso desta, há como alternativas, anfotericina B lipossomal, fluconazol ou micafungina. Todo RN com candidemia passa por exames para pesquisa de foco profundo que inclui ultrassom transfontanela, ecocardiograma, fundo de olho, ultrassom abdominal, punção lombar e urocultura. O cateter venoso central sempre é retirado e o tratamento dura 14 dias a partir da primeira hemocultura negativa ou de 28 a 42 dias no caso de foco infeccioso profundo. O protocolo de manejo de candidemia encontra-se no anexo V.

4.2.5 Protocolo de prevenção de infecção neonatal por estreptococo do grupo B

Antes de 2014, não existia no Hospital Materno Infantil de Brasília uma política para o rastreamento de colonização por EGB e profilaxia antibiótica intraparto (PAI). A PAI foi implementada em janeiro de 2014, com base nas recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (Verani et al., 2010), e consistiu de um protocolo que instrui a coleta de um

swab vaginal-retal para pesquisa de colonização por EGB para todas as mulheres com ≥ 24 semanas de gravidez admitidas no hospital com trabalho de parto prematuro ou ruptura prematura de membranas. Além disso, o protocolo orienta PAI para: 1) toda mulher com um resultado de *swab* para EGB positivo; 2) toda mulher, independentemente do resultado do *swab*, com uma cultura de urina positiva para EGB durante a gravidez, ou com história de um filho anterior com infecção por EGB; e 3) toda mulher com um status de colonização por EGB desconhecido, que esteja em trabalho de parto <37 semanas de gestação ou com ≥ 18 horas de ruptura de membranas ou febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) durante o parto (Quadro 3).

É importante salientar que a pesquisa de colonização por EGB durante o pré-natal não é uma política implementada no Distrito Federal até o presente momento, e a grande maioria das mulheres admitidas no Hospital Materno Infantil de Brasília tinha um status de colonização por EGB desconhecido, na chegada a maternidade, durante o período do estudo.

Quadro 3. Protocolo de pesquisa da colonização por estreptoco do Grupo B e uso de profilaxia antibiótica intraparto, Brasília, Brasil.

Obter *swab* vaginal-retal para pesquisa de EGB para toda gestante ≥ 24 semanas, admitida na maternidade com parto prematuro ou ruptura prematura de membranas

Profilaxia antibiótica intraparto contra EGB indicada

- Filho prévio com infecção invasiva por EGB
 - Bacteriúria com EGB em qualquer trimestre da gestação atual
 - Cultura de *swab* vaginal-retal positiva no terceiro trimestre da gestação atual
-

- Status de colonização para EGB desconhecido no momento do parto (cultura não realizada ou resultados desconhecidos) e uma das seguintes condições a seguir:

- Parto com < 37 semanas de gestação
- Ruptura de membranas amnióticas \geq 18 horas
- Temperatura intraparto \geq 38.0°C

Profilaxia antibiótica intraparto

- Penicilina G, 5 milhões de unidades IV dose inicial, então 2,5 - 3 milhões de unidades IV a cada 4 horas até o nascimento

OU

- Ampicilina, 2 g IV dose inicial, então 1 g IV a cada 4 horas até o nascimento

Se o paciente tiver história de alergia (anafilaxia, angioedema, insuficiência respiratória ou urticária) depois de receber penicilina ou uma cefalosporina

- Clindamicina 900mg IV a cada 8 horas até o nascimento

Profilaxia antibiótica intraparto não indicada

- Cultura de *swab* vaginal-retal para EGB negativa durante a gestação atual, independente dos fatores de risco intraparto

- Cesariana realizada antes do início do trabalho de parto em mulher com membranas amnióticas intactas, independente do status de colonização de EGB ou idade gestacional

Observações

- Um resultado de swab para EGB negativo é considerado válido por cinco semanas, após este tempo, fazer nova coleta se a gestante ainda não teve o parto
 - Se a mulher está recebendo ampicilina e/ou clindamicina para corioamnionite presumida ou ruptura prematura das membranas durante o parto, ela não necessita de antibiótico adicional
-

4.2.6 Coleta e processamento das amostras clínicas

O *swab* para pesquisa de EGB era coletado e imediatamente colocado no caldo *Todd-Hewitt* pelo médico assistente, e em seguida, encaminhado para o laboratório de microbiologia do próprio hospital. O caldo *Todd-Hewitt* é um meio de enriquecimento seletivo usado para identificar EGB. Após o enriquecimento, o EGB era isolado por subculturas em placas de ágar sangue com teste de CAMP-disco para identificação presuntiva.

Os RN com suspeita de infecção tinham suas amostras de sangue coletadas no volume de 1 mL, sempre que possível, e imediatamente inoculadas em garrafas para hemoculturas. As hemoculturas eram submetidas a um sistema de monitoramento contínuo automatizado para detecção de bactérias (série fluorescente BACTEC System® Becton Dickinson Microbiology System). Em seguida, um painel automatizado de identificação bacteriana (MicroScan Walk-AWAY® Dade Behring Inc.) era utilizado para identificar espécies de bactérias e realizar o teste de susceptibilidade antimicrobiana a antibióticos. O laboratório do hospital utilizava o manual do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) para a interpretação da concentração inibitória mínima (Clinical Laboratory Standards Institute, 2013).

4.2.7 Desenho do estudo – sepse neonatal precoce

Estudo descritivo e com uma análise ecológica, a partir dos dados das hemoculturas positivas, do período de janeiro de 2012 a setembro de 2015, e do número total de *swabs* vaginais-retais positivos obtidos de janeiro de 2014 a setembro de 2015 a partir do banco de dados do laboratório de microbiologia do Hospital Materno Infantil de Brasília.

A SNP foi definida como o isolamento de um patógeno de hemocultura coletada dentro das 72 horas de vida em recém-nascido que tivesse recebido tratamento antimicrobiano por pelo menos cinco dias ou morrido antes do quinto dia de vida, recebendo antimicrobiano. O crescimento de ECoN em apenas uma amostra de hemocultura foi considerado contaminante.

4.2.8 Coleta de dados – sepse neonatal precoce

Os prontuários dos pacientes foram revistos e informações maternas e dos recém-nascidos foram coletadas. As informações maternas incluíram a idade gestacional, tempo de ruptura de membranas, presença de febre no momento do parto, diagnóstico de corioamnionite, tipo de parto, status de colonização para EGB, exposição a PAI e o antibiótico prescrito. As informações relacionadas ao RN incluíram a data de nascimento, data de admissão na UTIN, sexo, peso ao nascimento e desfecho (óbito ou alta do hospital). Os dados de suscetibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos isolados em cultura foram analisados, quando disponíveis.

4.2.9 Análise estatística – sepse neonatal precoce

A incidência de SNP foi calculada utilizando o número de infecções precoces dividido pelo número de nascidos vivos durante o período de estudo. Os dados foram analisados considerando todo o período de estudo e entre dois períodos: antes (2012 e 2013) e depois (2014 a setembro de

2015) da implantação de um protocolo de prevenção contra infecção neonatal por EGB. Os dados foram analisados de forma descritiva, utilizando proporções para as variáveis discretas e mediana para as variáveis contínuas. Para comparar as taxas de incidência de SNP entre os dois períodos foi utilizado o teste do qui-quadrado e foram calculados intervalos de 95% de confiança (IC 95%) para comparação entre as taxas. Os dados também foram analisados por subgrupos de crianças infectadas com EGB ou *Escherichia coli*.

4.2.10 Desenho do estudo – sepse neonatal tardia

Estudo de coorte, realizado de janeiro de 2014 a dezembro de 2016, no Hospital Materno Infantil de Brasília. Foram incluídos no estudo todos os pacientes incluídos na vigilância de IRAS do SCIH até alta do hospital ou até completar 90 dias de internação.

A SNT foi definida como aquela que se manifesta após 48 horas de vida, de acordo com as definições de IRAS no quadro 2.

4.2.11 Coleta de dados – sepse neonatal tardia

Os RN incluídos na vigilância foram seguidos diariamente por uma enfermeira do SCIH que coletava os seguintes dados maternos: idade da mãe, número de consultas de pré-natal, paridade, idade gestacional, tempo de ruptura de membranas, intercorrências maternas como corioamnionite, febre materna 48 horas antes do parto, infecção do trato urinário 72 horas antes do parto, procedimento de medicina fetal 72 horas antes do parto ou cerclagem; e os seguintes dados do RN como data de nascimento, data de admissão no hospital, tipo de parto, sexo, peso ao nascimento, escore de APGAR, exposição a patologia cirúrgica ou má formação congênita, uso de dispositivos invasivos como cateter venoso central e ventilação mecânica, uso de antimicrobianos, resultado de culturas, data da alta e desfecho (alta

ou óbito). A ficha de vigilância de IRAS utilizada pelo SCIH encontra-se no apêndice I.

4.2.12 Análise estatística – sepse neonatal tardia

A incidência total acumulativa de infecção primária de corrente sanguínea (IPCS) foi calculada de duas formas: dividindo o número de episódios de IPCS e o número de pacientes com IPCS (independente do número de episódios de IPCS por paciente), pelo total de pacientes admitidos na unidade durante o período de estudo, respectivamente, multiplicado por 100. A densidade de incidência de IPCS foi calculada dividindo o número de IPCS pelo total de pacientes-dia ou dispositivo-dia, multiplicado por 1.000. Os resultados de cultura e o perfil de resistência aos principais antimicrobianos utilizados na unidade foram descritos. As taxas de IPCS e os resultados descritivos foram estratificadas pelo peso de nascimento.

4.2.13 Análise de sobrevida – sepse neonatal tardia

Com o objetivo de descrever a sobrevida dos recém-nascidos de muito baixo peso, foi realizada análise de sobrevida com dois desfechos distintos: o tempo até o óbito e o tempo até o primeiro episódio de IPCS. A variável independente de interesse foi o peso ao nascimento, que foi categorizada em dois grupos distintos, os RN prematuros de muito baixo peso ($< 1.500\text{g}$ de peso ao nascimento) e os demais RN ($\geq 1.500\text{g}$ de peso ao nascimento). Quando o óbito ou as infecções não foram observados durante a internação até a transferência ou alta do paciente ou se o paciente permaneceu sem apresentar os desfechos de interesse até o nonagésimo dia de internação, os casos foram censurados na análise.

A probabilidade acumulada de morrer e de ter pelo menos um episódio de IPCS foi calculada utilizando o método de Kaplan-Meier (Kaplan & Meier, 1958). Foram calculados a mediana, em dias de vida, do óbito e do

primeiro episódio de IPCS para ambos os grupos, além do tempo mediano de sobrevivência e taxa de *hazard* média entre os dois grupos. As curvas de Kaplan-Meier foram comparadas utilizando o teste estatístico de *log-rank* (Mantel, 1966). Na análise, cujo desfecho foi o tempo até o primeiro episódio de IPCS, o óbito foi incluído como um risco competitivo.

Utilizando o modelo de regressão de *hazards* proporcionais de Cox (Cox, 1972), foi calculado a *hazard ratio* (HR) entre a curva de sobrevivência dos prematuros de muito baixo peso e dos demais RN, ajustada pelas variáveis com plausibilidade biológica de serem variáveis de confundimento por estarem relacionadas aos desfechos (sexo, escore de APGAR < 5 no 5º minuto de vida, presença de má formação congênita e exposição prévia a antibiótico por sêpsis neonatal precoce). A premissa básica do modelo, a proporcionalidade dos *hazards* durante o tempo analisado foi checada por meios gráficos com curvas de sobrevivência log-log e por meio do teste de Harrell e Lee que utiliza resíduos de Schoenfeld para as variáveis incluídas no modelo (Harrell et al., 1984; Schoenfeld, 1980). Se a premissa de proporcionalidade dos *hazards* era violada na variável peso ao nascimento, um modelo de Cox estendido foi desenvolvido. O *hazard* foi considerado constante em dois momentos distintos de seguimento e o *hazard ratio* foi calculado para cada período separadamente. Em seguida, o HR ajustado pelas demais variáveis incluídas no modelo foi calculado e uma curva de sobrevivência ajustada para cada grupo apresentada, levando em conta o óbito como um risco competitivo para o desfecho tempo até IPCS no segundo modelo.

Durante todo o estudo, foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$ e foram calculados os intervalos de 95% de confiança, quando pertinente.

O banco de dados foi criado no *software* EpiInfo versão 3.5.1 (CDC) e as análises estatísticas foram realizadas no *software* STATA versão 11 (StataCorp).

4.3 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), sob os pareceres números 484.015 e 1.399.477 (anexo I).

5. RESULTADOS

5.1 Primeiro artigo: Infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia no Brasil: revisão sistemática e meta-análise

Autores

Felipe Teixeira de Mello Freitas (1,2)

Gustavo Adolfo Sierra Romero (1)

Afiliações

1. Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

2. Hospital Materno Infantil de Brasília, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

INFECÇÕES NEONATAIS RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE NO BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

RESUMO

Objetivos: Revisar a epidemiologia das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e os patógenos envolvidos entre recém-nascidos admitidos em unidades de neonatologia no Brasil. **Métodos:** Uma revisão sistemática encontrou estudos originais no banco de dados do MEDLINE, LILACS e Scielo de Janeiro de 1995 a Dezembro de 2014. Os estudos foram avaliados a partir de um escore de qualidade criado pelos autores. A mediana e intervalos para a incidência acumulada e densidade de incidência de IRAS foram reportados e uma meta-análise foi realizada, quando os mesmos denominadores estavam disponíveis. Foi aplicado efeito de qualidade aos modelos, utilizando o *software* MetaXL. A heterogeneidade foi avaliada por meio da estatística I^2 e pelo teste de Cochran. **Resultados:** Após busca, 14 estudos foram incluídos no estudo, que representaram 22.922 pacientes e 277.838 pacientes-dia. Cinco (36%) estudos alcançaram um escore de qualidade igual a 1. A incidência combinada de IRAS global foi de 36,7 (IC 95% 22,0 a 52,6) infecções por 100 pacientes e 26,5 (IC 95% 17,9 a 36,2) pacientes infectados por 100 pacientes. A densidade de incidência de IRAS combinada foi de 23,9 (IC 95% 15,4 a 37,0) por 1.000 pacientes-dia. A densidade de IPCS-CVC combinada foi de 9,1 por 1.000 cateteres-dia (IC 95% 1,5 a 56,1). A densidade de incidência de PAV combinada foi de 8,2 por 1.000 ventiladores-dia (IC 95% 1,0 a 65,5). Um alto nível de heterogeneidade foi observado em todos os modelos ($I^2 > 99%$ e teste de Cochran com valor de $p < 0,05$). **Conclusão:** As taxas de IRAS em recém-nascidos internados no Brasil está acima do reportado em países desenvolvidos. Esforços para padronizar a coleta e notificação dos casos são necessários para fortalecer a vigilância de IRAS no país.

Palavras-chave: Infecção relacionada à assistência à saúde, período neonatal, meta-análise, Brasil.

INTRODUÇÃO

O Brasil é um país em desenvolvimento que fez um enorme avanço em relação ao quarto objetivo de desenvolvimento do milênio das Nações Unidas, que é a redução da mortalidade infantil em dois terços de 1990 a 2015.¹ A taxa de mortalidade infantil reduziu de 47,1 óbitos por 1.000 nascidos vivos em 1990 para 14,5 óbitos por 1.000 nascidos vivos em 2013,² no entanto, a maior parte do avanço foi concentrada na mortalidade pós-neonatal e foi atribuída às mudanças socioeconômicas na sociedade brasileira como crescimento econômico, redução da desigualdade de renda, aumento da escolaridade feminina e redução da taxa de fertilidade, somadas a melhores condições sanitárias e de melhoria da qualidade da água, aumento da cobertura vacinal entre as crianças e sucesso na reidratação oral para combater diarreia.³ A mortalidade pós-neonatal reduziu a uma taxa de 8,1% ao ano de 1990 a 2007, enquanto a mortalidade neonatal reduziu em um ritmo mais lento, 3,2% ao ano no mesmo período.⁴ Assim, a proporção da mortalidade neonatal em relação a mortalidade entre menores de um ano de idade aumentou, passando de 49% em 1990 para 69% em 2013.²

Portanto, uma nova agenda de desenvolvimento pós-2015 deve considerar ações para redução da mortalidade neonatal. Três condições são responsáveis pela maioria dos óbitos neonatais: infecção, asfixia perinatal e complicações relacionadas a prematuridade e baixo peso.⁵ Em todo o mundo, um terço destes óbitos são devido a infecções graves e um quarto é relatado como uma síndrome clínica de sepse e pneumonia,⁶ que é considerada uma causa evitável. No Brasil, 98,1% dos nascimentos ocorrem no hospital,⁷ portanto, casos de infecções são considerados relacionados à assistência à saúde, incluindo os de origem materna, relacionados com as condições de cuidados pré-natais e do parto, e aqueles de origem hospitalar, relacionados aos cuidados assistenciais durante a internação.

O conhecimento da epidemiologia das infecções relacionadas a assistência a saúde (IRAS) é essencial para promover melhores políticas e

estratégias para redução da mortalidade infantil no Brasil. Assim, o objetivo deste estudo foi revisar a epidemiologia das IRAS e os patógenos envolvidos e sua resistência antimicrobiana entre recém-nascidos admitidos em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) no Brasil.

MÉTODOS

Estratégia de busca e critérios de inclusão

Realizou-se pesquisa bibliográfica e revisão de acordo com um protocolo planejado antes da coleta de dados. O objetivo foi identificar os estudos sobre a epidemiologia das IRAS no Brasil, incluindo a proporção de IRAS de origem materna, aquelas que se manifestam nas primeiras 48-72 horas de vida e a incidência de IRAS de origem hospitalar, aquelas que se manifestam após 48-72 horas de vida. Para IRAS de origem hospitalar, a pesquisa foi direcionada para identificar os principais sítios de infecção e as taxas de infecção primária da corrente sanguínea relacionadas com cateteres venosos centrais (IPCS - CVC) e pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV). Também foram pesquisados os principais microrganismos isolados em amostras microbiológicas relevantes e a sua resistência aos antimicrobianos.

A busca foi dirigida a artigos publicados em periódicos indexados durante o período compreendido entre janeiro de 1995, a dezembro de 2014, sem restrição de idioma. A sintaxe de busca utilizou descritores da *Medical Subject Headings (MeSH)* e as seguintes palavras chaves do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*: (“Cross infection” [Mesh] OR “Hospital Infection” OR “Hospital Infections” OR “Nosocomial Infection” OR “Nosocomial Infections” OR “Healthcare associated infection” OR “Healthcare associated infections” OR “Healthcare-associated infection” OR “Healthcare-associated infections” OR “sepsis” OR “infection” OR “infections”) AND ((“Infant, newborn” [Mesh] OR “infant newborn” OR “newborn infant” OR “newborn infants” OR “neonate” OR

“neonates” OR “newborn” OR “newborns” OR “neonatal” OR “infant, premature” OR “infant” OR “infants”) OR (“Intensive care units” [Mesh] OR “Intensive care unit” OR “Intensive care units” OR “Intensive care” OR “Care Unit Intensive” OR “Unit Intensive Care”) OR (“Intensive Care Units, Neonatal” [Mesh] OR “Newborn Intensive Care Unit ” OR “Newborn Intensive Care Units” OR “Neonatal Intensive Care Unit” OR “Neonatal Intensive Care Units” OR “Neonatal Intensive Care” OR “Newborn Intensive Care” OR “NICU”)) AND (“Brazil”[Mesh] OR “Brazil” OR “Brazilian” OR “Brasil”). Na estratégia de busca para bases de dados regionais, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) foram utilizados os seguintes descritores em ciência da saúde (DeCS): “Infecção hospitalar”, “Recém-nascido”, “Unidades de Terapia Intensiva Neonatal”, “Terapia Intensiva Neonatal e “Brasil”.

Os artigos foram selecionados para apreciação inicial quanto ao título; se indicava que o estudo era relacionada com IRAS em neonatologia. Em seguida, um autor revisava os resumos de artigos selecionados e obtinha o texto integral de estudos potencialmente relevantes que continham dados completos ou parciais da proporção de IRAS e os microrganismos dessas infecções. Finalmente, cada artigo selecionado era examinado por cada investigador de forma independente, e averiguado se preenchiam os seguintes critérios de inclusão: 1) se o estudo tinha sido desenvolvido no Brasil; 2) se a população de estudo incluía crianças internadas em UTI ou recém-nascidos com peso de nascimento <1.500g ou recém-nascidos com qualquer dispositivo invasivo (CVC ou ventilação mecânica); 3) se a incidência ou prevalência de IRAS eram reportadas. Também foram rastreadas as listas de referência de todos os estudos revisados para encontrar outras publicações elegíveis. Foram excluídas as publicações duplicadas, estudos não originais e estudos reportando surtos, uma vez que o interesse da pesquisa foi sobre a situação endêmica das IRAS nas unidades de neonatologia. No caso de várias publicações dos mesmos

autores ou da mesma unidade com sobreposição de datas de estudo, foi incluído o artigo com o período mais abrangente.

Extração de dados

Os dados extraídos incluíram: autores; ano de publicação; local onde o estudo foi feito; período do estudo; tipo de publicação; desenho do estudo; tamanho da amostra; tipo de população de pacientes; tipo de infecção investigada; métodos de vigilância; definições utilizadas para diagnóstico; dados de incidência de infecção reportados e denominadores correspondentes; e isolados microbiológicos. Os dados microbiológicos foram considerados adequados para a avaliação, quando o número de isolados bacterianos era reportado.

Após profunda revisão e a entrada de dados em um banco de dados específico, os estudos foram classificados de acordo com a sua qualidade com base em uma pontuação criada pelos autores (quadro 1). A pontuação fundamentou-se nos seguintes parâmetros: 1) uso de definições padronizadas de IRAS, 2) desenho do estudo (transversal ou prospectivo), 3) método de detecção de casos de IRAS (passiva ou ativa), 4) tamanho da amostra, e 5) medida das taxas de IRAS (pessoa-tempo ou incidência acumulativa). O resultado final do escore de qualidade de cada estudo podia variar de 0 a 1 e representou o resultado da sua pontuação total dividida pela pontuação máxima possível do escore.

Análise estatística

Os dados de estudos de incidência foram resumidos e apresentados na mesma unidade de medida. A incidência de infecções ou pacientes infectados refere-se ao número de episódios de infecções ou pacientes infectados, respectivamente, por 100 pacientes internados na unidade de neonatologia, durante o período de estudo. A densidade de incidência de

infecção refere-se ao número de episódios de infecção por 1.000 pacientes-dia ou dispositivos-dia.

Foram relatados a mediana e respectivos intervalos da incidência acumulada e densidade de incidência. Para os estudos relatando os mesmos desfechos e utilizando os mesmos métodos, foram combinados os dados quando o mesmo denominador estava disponível. Foram calculadas as proporções e densidades de incidência combinadas com o *software* Meta XL, versão 5.3. Os modelos foram sistematicamente aplicados com efeitos de qualidade. Dados de incidência e densidade de incidência passaram por uma transformação arco-seno para estabilizar a variância e evitar o excesso ou subestimação do peso dos estudos. Foi testada a hipótese de homogeneidade pelo teste de Cochran com nível de significância $<0,05$ e quantificada a heterogeneidade por meio da estatística I^2 (valores de 25%, 50% e 75% representando baixa, média e alta heterogeneidade, respectivamente).

Foram registrados os números totais de patógenos reportados como causa de infecções da corrente sanguínea e seu padrão de resistência antimicrobiana.

RESULTADOS

De um total de 3288 citações identificadas, 103 preencheram os critérios para avaliação do resumo, em seguida, 39 preencheram os critérios para a avaliação de texto completo, dos quais 14 preencheram os critérios para inclusão nesta revisão (Kawagoe et al 2001¹²; Nagata et al 2002¹³; Pessoa-Silva et al 2004¹⁴; Couto et al 2007¹⁵; Távora et al 2008¹⁶; Pereira et al 2009¹⁷; Catarino et al 2012¹⁸; Dal-Bo et al 2012¹⁹; Freitas et al 2012²⁰; Ventura et al 2012²¹; Romanelli et al 2013²²; Silva et al 2013²³; Rugolo et al 2014²⁴; Urzedo et al 2014²⁵). O diagrama de fluxo de seleção de estudos encontra-se na figura 1.

Características de estudos

Os 14 estudos compreenderam um total de 22.922 pacientes (variando de 203 a 6.243 por estudo; mediana de 825,5) e, embora cinco estudos não relataram o número de pacientes-dia, um total de 277.838 pacientes-dia (intervalo de 3.051 a 121.008 por estudo; mediana 13.261) foram incluídos nos nove estudos restantes. O escore de qualidade dos estudos foi de 0,36 a 1,0; cinco (35,7%) estudos tiveram uma pontuação de 1,0. O escore de qualidade de cada estudo é apresentado na tabela 1.

Os estudos foram realizados entre 1993 e 2012, em 13 cidades brasileiras, 10 (71,4%) foram realizados na região sudeste, dois (14,3%) na região sul e dois (14,3%) na região nordeste. Não houve estudos de regiões norte e centro-oeste. Havia dados de 27 UTIN, 14 (51,8%) eram hospitais universitários, quatro (14,8%) eram públicos, quatro (14,8%) eram privados, um (3,8%) era filantrópico e quatro (14,8%) não mencionavam o tipo de hospital. Onze estudos (78,6%) incluíram todos os recém-nascidos internados na UTIN, dois (14,3%) incluíram apenas os recém-nascidos <1.500g e um (7,1%) incluiu apenas recém-nascidos prematuros. De acordo com a definição IRAS, sete (50%) estudos relataram o uso das definições do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), três (21,4%) relataram o uso das definições da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), dois (14,3%) não relataram qual definição foi utilizada, um (7,1%) relatou o uso das definições do CDC e da ANVISA e um (7,1%) desenvolveu a sua própria definição. Um resumo das características dos estudos é apresentada na tabela 2.

Incidência de infecção relacionada à assistência à saúde

Quatro estudos não diferenciaram entre IRAS precoce e tardia, cinco estudos só incluíram IRAS tardia e cinco estudos diferenciaram entre IRAS precoce e tardia. Entre estes últimos estudos, a proporção de IRAS precoce variou de 11,5% a 36,3%. Nove estudos relataram o sítio da infecção, excluindo IRAS precoce, quando essa informação estava disponível. Houve

6.856 episódios de IRAS tardia: 3.490 (50,9%) foram infecções da corrente sanguínea, 755 (11,0%) conjuntivite, 605 (8,8%) infecções da pele e tecidos moles, 545 (7,9%) pneumonia, 301 (4,4%) infecções de orelha, nariz e boca, 241 (3,5%) enterocolite necrosante, 174 (2,5%) infecções do trato urinário, 173 (2,5%) infecções vasculares, 133 (1,9%) meningite, 117 (1,7%) onfalite, 73 (1,1%) infecções de sítio cirúrgico e 249 (3,6%) outras.

Houve heterogeneidade na forma como estudos relataram a incidência acumulada de IRAS. Alguns autores utilizaram o número total de infecções, enquanto outros utilizaram o número de pacientes infectados, como numerador, para cada 100 pacientes admitidos durante o período de duração do estudo. A mediana da incidência de IRAS foi de 37,5 (intervalo 18,9 a 64,9) episódios de infecção por 100 pacientes admitidos e 27,7 (intervalo 13,8 a 46,6) pacientes infectados por 100 pacientes admitidos. A incidência global de IRAS combinada foi de 36,7 (IC 95% 22,0 a 52,6) episódios de infecção por 100 pacientes admitidos e de 26,5 (IC 95% 17,9 a 36,2) pacientes infectados por 100 pacientes admitidos. Um elevado nível de heterogeneidade foi observado entre estes estudos ($I^2 = 99\%$, valor de $p < 0,01$ para os dois modelos).

A densidade de incidência de IRAS foi relatada em oito estudos. A mediana foi de 24,9 (intervalo 15,1 a 62,0) IRAS por 1.000 pacientes-dia e a densidade de incidência de IRAS combinada foi de 23,9 (IC 95% 15,4 a 37,0) por 1.000 pacientes-dia. Seis estudos relataram a densidade de incidência de IPCS associada a cateteres venosos centrais (CVC). A mediana foi de 17,7 (intervalo de 13,7 a 60,0) IPCS por 1.000 cateteres-dias e a densidade de incidência de IPCS combinada foi de 9,1 por 1.000 cateteres-dias (IC 95% 1,5 a 56,1). Cinco estudos reportaram a densidade de incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV). A mediana foi de 5,7 (intervalo de 3,2-142,8) PAV por 1.000 ventiladores-dia e a densidade de incidência de PAV combinada foi de 8,2 por 1.000 ventiladores-dia (IC 95% 1,0 a 65,5). Um elevado nível de heterogeneidade foi observado em estudos que relataram a densidade de incidência de IRAS ($I^2 = 100\%$, valor de $p < 0,01$), densidade de incidência de IPCS ($I^2 = 100\%$,

valor de $p < 0,01$) e a densidade de incidência de PAV ($I^2 = 100\%$, valor de $p < 0,01$). Os gráficos de floresta que resumem as taxas de IRAS combinadas são mostrados na figura 2.

Patógenos de infecções nosocomiais e resistência antimicrobiana

Informações sobre patógenos causadores de IRAS estavam disponíveis em 12 estudos. Isso resultou em 3.485 amostras de cultura de sangue; apenas um estudo diferenciou entre resultados de culturas de IRAS precoce e tardia. As bactérias gram-positivas representaram 1.735 (49,8%) dos agentes patogênicos, 1.443 (41,4%) eram bactérias gram-negativas e 307 (8,8%) fungos. Os principais patógenos identificados foram *Staphylococcus coagulase-negativa*, 1.117 (32,1%); *Staphylococcus aureus*, 482 (13,8%); *Klebsiella* sp, 431 (12,4%), *Escherichia coli*, 192 (5,5%); e *Candida* sp, 188 (5,3%). Um resumo dos agentes patogênicos isolados é apresentado na tabela 3.

Apenas sete estudos relataram a resistência antimicrobiana. *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi relatado em quatro estudos e variou de 1,2% a 28,3% dos isolados de *S. aureus*. Apenas um estudo relatou uma única amostra de *Enterococcus* sp resistente a vancomicina (VRE). Enterobactérias resistentes às cefalosporinas de terceira geração foram reportadas em cinco estudos, e variou de 23,3% a 36,6% entre as enterobactérias isoladas e foi mais comum entre *Klebsiella* sp. Não houve relatos de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos.

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática e meta-análise, demonstra-se que IRAS são endêmicas e representam um grande problema de segurança para recém-nascidos internados em UTIN brasileiras. Em comparação com a incidência média nos países desenvolvidos, os números encontrados são maiores. Nas UTIN americanas, a densidade de incidência de IRAS foram

de 1,3 IPCS por 1.000 CVC-dia e 0,9 PAV por 1.000 ventiladores-dia.²⁶ Na Alemanha, entre os recém-nascidos de muito baixo peso, a densidade de incidência de IPCS é de 8,6 por 1.000 CVC-dia e de 2,7 PAV por 1.000 ventiladores-dia.²⁷ Já foi observado em ampla revisão, que as taxas de IRAS em neonatologia em países em desenvolvimento são de 3 a 20 vezes maiores do que em países desenvolvidos.²⁸

A ANVISA desenvolveu uma rede de vigilância IRAS nos últimos anos que tornou obrigatória a notificação de IRAS em todos os hospitais do país. Tal sistema de vigilância em um país tão diverso é propenso a imprecisão devido à grande variedade de serviços de saúde e os seus níveis de complexidade e capacidade de realizar vigilância de alta qualidade. Até o momento, não há uma avaliação pública disponível deste sistema de vigilância para avaliação crítica de seus resultados. Por estas limitações e por não se tratar de um estudo original, esses dados não foram incluídos em nosso estudo. De acordo com seu último relatório, com dados de 2014, a mediana da incidência de IPCS entre UTIN foi de 15,7 por 1.000 CVC-dia,²⁹ um resultado próximo à mediana dos estudos incluídos nesta revisão, mas superior à densidade de incidência combinada observada (9,1 por 1.000 cateteres-dias), que dá mais peso aos estudos de alta qualidade. Estudos de alta qualidade podem refletir uma estimativa mais precisa, no entanto, eles também podem refletir os melhores serviços, capazes de realizar vigilância de alta qualidade e que, portanto, podem apresentar menores taxas de IRAS por terem um programa de controle de infecção mais desenvolvido.

Infecção da corrente sanguínea foi o sítio mais comum de infecção conforme relatado em outros estudos. Isto pode refletir as práticas de cuidado com os cateteres vasculares a que essas crianças são frequentemente expostas atualmente nas UTIN. Entretanto, o recém-nascido raramente manifesta sepse com sintomas ou sinais focais, este fato torna difícil definir uma infecção focal como pneumonia, por exemplo, e pode levar a um excesso de diagnóstico de IPCS. O desafio de melhorar o diagnóstico e as definições de IRAS no período neonatal permanece. Adicionalmente, foi identificada uma baixa prevalência de enterocolite necrosante (ECN),

meningite e infecção de sítio cirúrgico (ISC). As possíveis explicações são que as definições de vigilância só consideram ECN quando há um achado radiológico de sofrimento intestinal, como pneumatose ou pneumoperitônio, excluindo casos menos graves. Para a meningite, nenhum estudo reportou a frequência de punção lombar e se esta não é uma prática estabelecida na UTIN, muitas meningites podem ter passado despercebidas, especialmente entre os RN de muito baixo peso ao nascer. E para ISC, não foi reportado se as UTIN realizavam cirurgia, já que apenas em UTIN de alto nível de complexidade é possível realizar cirurgia neonatal.

De acordo com dados microbiológicos, não foi possível diferenciar entre patógenos de sepse precoce e tardia. A predominância de estafilococos coagulase-negativos (ECoN), seguido por *S. aureus*, bastonetes gram-negativos como a *Klebsiella* sp ou *Escherichia coli* e *Candida* sp é o mesmo perfil relatado pela ANVISA³⁰ e reflete o perfil de sepse tardia observada em países desenvolvidos.^{26,31} Este perfil, predominantemente de patógenos adquiridos no hospital, indica a adoção de cuidados neonatais terciários complexos, com uma elevada taxa de utilização de dispositivo invasivo, embora muitos casos de ECoN isolados possam ser contaminantes.

Os níveis de resistência antimicrobiana estão próximos do relatado pela ANVISA.³² A principal preocupação em UTIN brasileiras são bactérias produtoras de β -lactamase de espectro estendido (*ESBL*), mais de um terço das enterobactérias foram resistentes às cefalosporinas, e uma proporção relevante de *MRSA*.^{30,32} Este perfil possivelmente reflete a pressão seletiva de uso prolongado de antimicrobianos de largo espectro, especialmente de cefalosporinas de terceira e quarta geração, tais como cefotaxima e cefepime, que favorece o surgimento de *ESBL* e *Candida* sp em UTIN. Não foi identificado nenhum relato de enterobactéria resistente aos carbapenêmicos (*CRE*). O surgimento da *CRE* em UTIN brasileiras parece um fenômeno muito mais raro do que o observado em UTI de adultos.

Não foi possível avaliar a taxa de patógenos relacionados à sepse neonatal precoce, porque poucos estudos diferenciaram entre SNP e SNT e

apenas um relatou o número de culturas positivas para SNP. Foi possível estimar a proporção de SNP entre o total de IRAS, no entanto, a definição de SNP é muito inespecífica e inclui um grande número de crianças que recebem antimicrobianos nas primeiras 48-72 horas de vida, mas que têm uma cultura de sangue negativa. Já foi relatado que apenas 1% a 5% das crianças que recebem antibióticos para SNP têm uma cultura de sangue positiva.³³ Os principais patógenos de sepse neonatal precoce na América Latina são *Streptococcus agalactiae* e *Escherichia coli*,^{14, 28,34} onde profilaxia intraparto com antibióticos ainda não é uma prática padrão. Um estudo brasileiro a partir de um único centro estimou uma taxa de cultura SNP comprovada de 1,7 por 1000 nascidos vivos (NV),³⁴ número quase duas vezes maior do que o observado na Inglaterra e Estados Unidos.^{26,35}

Houve uma grande heterogeneidade entre os estudos, o que era esperado. Realizar uma meta-análise com esse grau de heterogeneidade é um grande desafio, mas como os critérios de qualidade dos estudos levava em consideração as principais causas que poderiam justificar a heterogeneidade, preferiu-se aplicar um estimador de efeitos de qualidade para os modelos da meta-análise porque favorece estudos maiores e reduz a incerteza em torno da estimativa combinada. Esta abordagem conduz a uma diminuição do erro quadrático médio do estimador, mantendo ao mesmo tempo a probabilidade de cobertura correta do intervalo de confiança, independentemente do nível de heterogeneidade. O modelo de efeitos de qualidade é robusto à subjetividade na avaliação da qualidade e também mantém uma variação observada inferior, em comparação com o modelo de efeitos aleatórios.³⁶ O escore proposto para avaliação da qualidade de estudos é uma primeira aproximação de aplicação de critérios específicos e deve ser objeto de um processo amplo de validação em outros cenários e por outros grupos de pesquisa.

Em relação aos critérios utilizados para definir IRAS, alguns estudos utilizaram os critérios Rede Nacional de Segurança em Saúde Americana (NHSM),⁹ do CDC, enquanto outros utilizaram os critérios brasileiros de ANVISA.⁸ Ambos os critérios são semelhantes, mas o critério da ANVISA é

mais específico para IPCS clínica porque, na ausência de um hemocultura positiva, independente da prescrição ou não de antibióticos pelo médico, a IPCS é definida de acordo com um escore usando a contagem de leucócitos e os resultados de proteína C reativa (PCR), ao contrário dos critérios do CDC, que basta que o médico tenha prescrito antibióticos para considerar um caso de IPCS clínica.

Entre as limitações, cabe destacar que além da dificuldade de lidar com a heterogeneidade dos estudos, não é possível generalizar os dados para todo país, pois grandes áreas do Brasil não estão representadas nesta análise pela falta de publicações originárias das regiões norte e centro-oeste. Não houve pesquisa de literatura cinzenta, o que pode ter limitado o achado de dados de um número maior de serviços, inclusive de outras áreas geográficas não representadas, mas que por outro lado poderia levar a maior heterogeneidade.

Em conclusão, há uma grande heterogeneidade observada entre os estudos, refletindo diferentes critérios de infecção e práticas de vigilância entre os serviços de saúde. Para melhorar a investigação da infecção neonatal e promover a transparência, clareza e comparabilidade dos relatórios científicos, é urgente um padrão e critérios para relatar as infecções neonatais para sintetizar evidências robustas para orientar as intervenções de saúde pública. Uma extensão recente da declaração *STROBE* (Fortalecimento do Relatório de Estudos observacionais em Epidemiologia) foi publicada para infecções em recém-nascido (*STROBE-NI*), que pode ser útil nos próximos anos.³⁷ Independentemente da heterogeneidade observada, a carga de IRAS é alta entre os serviços de neonatologia do país. Em países de renda média como o Brasil, onde a maior parte dos nascimentos ocorre no hospital e cuidados neonatais terciários, com uma elevada taxa de utilização de dispositivos invasivos a adesão as estratégias tradicionais como a melhoria da higiene das mãos, pacotes de medidas (*bundles*) para o cuidado com dispositivos invasivos como a CVC ou ventilação mecânica e o uso racional de antimicrobianos, em conjunto com esforços inovadores, tornam-se essenciais para enfrentar

as IRAS e diminuir a mortalidade neonatal no país no contexto de uma nova agenda de desenvolvimento pós-2015.

REFERÊNCIAS

1. Bryce J, Terreri N, Victora CG, Mason E, Daelmans B, Bhutta ZA et al. Countdown to 2015: tracking intervention coverage for child survival. *Lancet*. 2006;368(9541):1067–76
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Saúde Brasil 2014: uma análise da situação de saúde e das causas externas. Brasília : Ministério da Saúde, 2015. Cap. 3: Mortalidade infantil no Brasil. p 69-93.
3. Barros FC, Matijasevich A, Requejo JH, Giugliani E, Maranhão AG, Monteiro CA, et al. Recent trends in maternal, newborn, and child health in Brazil: progress toward Millennium Development Goals 4 and 5. *Am J Public Health*. 2010;100(10):1877–89.
4. Victora CG, Aquino EM, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *Lancet*. 2011;377(9780):1863–76.
5. Lawn JE, Ketende KW, Cousens SN. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. *Int J Epidemiol*. 2006;35(3):706–18.
6. Qazi SA, Stoll BJ. Neonatal sepsis: a major global public health challenge. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(1 Suppl):S1–2.

7. RIPSAs – Rede Interagencial de Informações para a Saúde. Proporção de partos hospitalares. Available in <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/f07.def>

8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde. Acessado 21 out 2012. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/aa863580492e0b81b23ab314d16287af/manual_neonatologia-%2B03-09-2010-%2Bnovo.pdf?

9. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36:309-32.

10. Barendregt JJ, Doi SA. MetaXL User Guide version 2.2. EpiGear International Pty Ltd Brisbane, Australia, 2011-2014. Available in http://www.epigear.com/index_files/MetaXL%20User%20Guide.pdf

11. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67(11):974-8.

12. Kawagoe JY, Segre CA, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Fukushima JT. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5-year prospective cohort study. *Am J Infect Control*. 2001;29(2):109-14.

13. Nagata E, Brito AS, Matsuo T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: incidence and risk factors. *Am J Infect Control*. 2002;30(1):26-31.

14. Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, Santos RM, Costa ML, Frota AC, Wey SB. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(9):772-7.

15. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control*. 2007;35(3):183-9.
16. Távora AC, Castro AB, Militão MA, Girão JE, Ribeiro Kde C, Távora LG. Risk factors for nosocomial infection in a Brazilian neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(1):75-9.
17. Pereira SM, de Almeida Cardoso MH, Figueiredo AL, Mattos H, Rozembaum R, Ferreira VI, Portinho MA, Gonçalves AC, da Costa ES. Sepsis-Related Mortality of Very Low Birth Weight Brazilian Infants: The Role of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Pediatr*. 2009;2009:427682.
18. Catarino CF, Martins ACS, Silva APAM, Gomes AVO, Nascimento MAL. [Epidemiological Profile of Primary Bloodstream Infections in Neonatal Intensive Care Unit]. *R. pesq.: cuid. fundam. online*. 2012;(1):3229-37.
19. Dal-Bó K, Silva RM, Sakae TM. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit in South Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(4):381-5.
20. Freitas BA, Peloso M, Manella LD, Franceschini Sdo C, Longo GZ, Gomes AP, Siqueira-Batista R. Late-onset sepsis in preterm children in a neonatal intensive care unit: a three-year analysis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(1):79-85.
21. Ventura CM, Alves JG, Meneses Jdo A. [Adverse events in a Neonatal Intensive Care Unit]. *Rev Bras Enferm*. 2012;65(1):49-55.
22. Romanelli RM, Anchieta LM, Mourão MV, Campos FA, Loyola FC, Jesus LA, Armond GA, Clemente WT. [Notification of healthcare associated infections based on international criteria performed in a reference neonatal

progressive care unit in Belo Horizonte, MG]. *Rev Bras Epidemiol.* 2013;16(1):77-86.

23. da Silva AR, Simões ML, Werneck Ldos S, Teixeira CH. Healthcare associated infections caused by coagulase-negative Staphylococci in a neonatal intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(3):239-44.

24. de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MF, Lopes JM, Marba ST, Fiori HH, Procianoy RS, Leone CR; Brazilian Network on Neonatal Research. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study. *J Trop Pediatr.* 2014;60(6):415-21.

25. Urzedo JE, Levenhagen MM, Pedroso RS, Abdallah VO, Sabino SS, Brito DV. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(3):321-6.

26. Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(12):1200-6.

27. Leistner R, Piening B, Gastmeier P, Geffers C, Schwab F. Nosocomial infections in very low birthweight infants in Germany: current data from the National Surveillance System NEO-KISS. *Klin Padiatr.* 2013;225(2):75-80.

28. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet.* 2005;365(9465):1175-88.

29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim Informativo: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 11, Ano VI. Avaliação dos indicadores nacionais de infecção relacionada à assistência ano de 2014 e relatório de progresso. Brasília. 2015.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 12. Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde - Rede RM. Relatório da resistência microbiana em infecções primárias de corrente sanguínea confirmadas laboratorialmente associadas a cateter venoso central, em unidades de terapia intensiva (2014). Brasília. 2015
31. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus, newborn and infants. 7th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2011: 222–75.
32. Pessoa-Silva CL, Meurer Moreira B, Camara Almeida V, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *J Hosp Infect.* 2003;53:198–206.
33. Luck S, Torny M, d'Agapeyeff K, et al. Estimated early-onset group B streptococcal neonatal disease. *Lancet* 2003;361:1953–4.
34. Freitas FT, Romero GA. Early-onset neonatal sepsis and the implementation of Group B streptococcus prophylaxis in a Brazilian maternity hospital: A descriptive study. *Braz J Infec Dis.* 2016;21(1):92-97.
35. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):F9–14.

36. Doi SA, Barendregt JJ, Khan S, Thalib L, Williams GM. Advances in the Meta-analysis of heterogeneous clinical trials II: The quality effects model. *Contemp Clin Trials* 2015;45:123-129.

37. Fitchett EJ, Seale AC, Vergnano S, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology for Newborn Infection (STROBE-NI): an extension of the STROBE statement for neonatal infection research. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):e202-13.

Quadro 1. Escore de qualidade utilizado para classificar os estudos incluídos na revisão sistemática.

1. Definição de IRAS*

CDC** ou ANVISA*** = 2

Outra = 1

Não mencionado = 0

2. Desenho do estudo

Prospectivo = 2

Transversal = 1

Não mencionado = 0

3. Detecção de IRAS

Busca ativa = 2

Vigilância passiva = 1

Não mencionado = 0

4. Tamanho da amostra

> 1.000 pacientes ou > 10.000 pacientes-dia = 2

> 500 a 1.000 pacientes ou > 5.000 a 10.000 pacientes-dia = 1

≤ 500 pacientes ou ≤ 5.000 pacientes-dia = 0

5. Medida da incidência de IRAS

Denominador pessoa-tempo = 1

Denominador incidência acumulada = 0

* IRAS: Infecção reacionada à assistência à saúde

** CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

*** ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

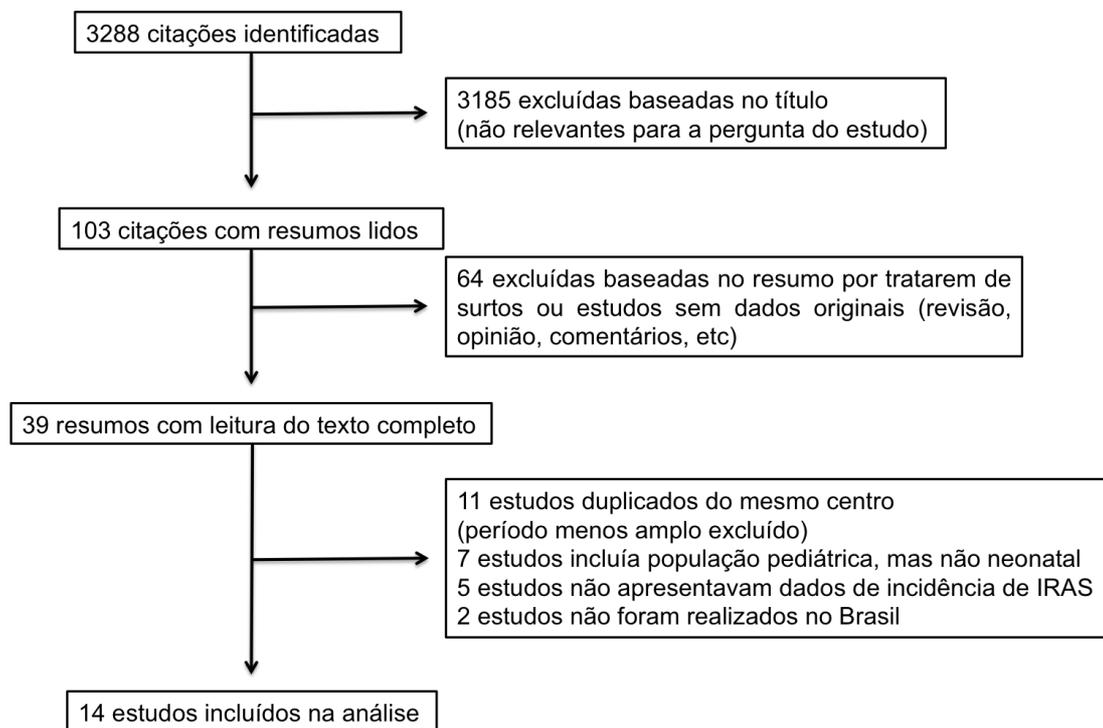


Figura 1. Diagrama do fluxo de seleção dos artigos.

Tabela 1. Escore de qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática.

| Estudo | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Q5 | Q6 | Escore total | Escore máximo no grupo de estudos = 11 | Qi |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------|---|-----------|
| Couto et al. | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 11 | 11/11 | 1,00 |
| Kawagoe et al. | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 11 | 11/11 | 1,00 |
| Nagata et al. | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 1 | 9 | 9/11 | 0,82 |
| Pessoa-Silva et al. | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 11 | 11/11 | 1,00 |
| Romanelli et al. | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 11 | 11/11 | 1,00 |
| Rugolo et al. | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 9 | 9/11 | 0,82 |
| Urzedo et al. | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 11 | 11/11 | 1,00 |
| Dal-Bo et al. | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 8 | 8/11 | 0,73 |
| Tavora et al. | 2 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 7 | 7/11 | 0,64 |
| Pereira et al. | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5/11 | 0,45 |
| Catarino et al | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 7 | 7/11 | 0,64 |
| Chagas de Freitas et al | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 6/11 | 0,55 |
| Ventura et al. | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4/11 | 0,36 |
| Silva et al. | 2 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 8 | 8/11 | 0,73 |

Tabela 2. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

| Autores/ Ano da publicação | Período do estudo | Local do estudo | Natureza do hospital | População alvo | Critério de IRAS | Nº de pacientes | Nº de pacientes- dia | Densidade incidência de IRAS* | Densidade incidência de IPCS* | Densidade incidência de PAV* | Escore de qualidade |
|---|---------------------------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|--|--|---|--------------------------------|
| Kawagoe <i>et al.</i> 2001 | Janeiro 1993 a Dezembro 1997 | São Paulo | Privado | Todo RN admitido na UTIN | CDC 1988 | 1544 | 12266 | 23,8 | NR | NR | 1 |
| Nagata <i>et al.</i> 2002 | Janeiro 1999 a Março 2000 | Londrina | Universitário | Todo RN admitido na UTIN | CDC 1988 | 225 | 1839 | 62 | 59,9 | 142,8 | 0,81 |
| Pessoa- Silva <i>et al.</i> 2004 | Janeiro 1997 a Dezembro 1998 | Campinas, Rio de Janeiro, São Paulo | Privado e Universitário | Todo RN admitido na UTIN | CDC 1988 | 4878 | 60048 | 18,0 | 25,3 | 7,9 | 1 |
| Couto <i>et al.</i> 2007 | Janeiro 1993 a Dezembro 2002 | Belo Horizonte | Privado e Universitário | Todo RN admitido na UTIN | CDC 1988 | 6243 | 121008 | 29,8 | 13,7 | 4,3 | 1 |
| Tavora <i>et al.</i> 2008 | Janeiro 2003 a Dezembro | Fortaleza | Universitário | Todo RN admitido na UTIN | CDC 1988 | 948 | NR | NR | NR | NR | 0,63 |

| | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|------------------------------|----------------|---------------|--------------------------|-------------------|-----|-------|------|-------|-----|------|
| | 2003 | | | | | | | | | | |
| Pereira <i>et al.</i> 2009 | Abril 2001 a Setembro 2004 | Rio de Janeiro | Público | Todo RN <1500g | NR | 203 | NR | NR | NR | NR | 0,45 |
| Catarino <i>et al.</i> 2012 | Janeiro 2010 a Dezembro 2010 | Rio de Janeiro | Público | Todo RN admitido na UTIN | ANVISA | 384 | NR | NR | 14,3 | NR | 0,63 |
| Dal-Bo <i>et al.</i> 2012 | Janeiro 2010 a Dezembro 2010 | Tubarão | Filantrópico | Todo RN admitido na UTIN | CDC 2008 e ANVISA | 239 | NR | NR | NR | NR | 0,72 |
| Freitas <i>et al.</i> 2012 | Janeiro 2008 a Dezembro 2010 | Viçosa | Público | Todo RN prematuro | ANVISA | 267 | NR | NR | NR | NR | 0,54 |
| Ventura <i>et al.</i> 2012 | Março 2009 a Agosto 2009 | Recife | Público | Todo RN admitido na UTIN | NR | 218 | 2958 | 23,6 | NR | NR | 0,36 |
| Romanelli <i>et al.</i> 2013 | Janeiro 2008 a | Belo Horizonte | Universitário | Todo RN admitido | CDC 2008 | 886 | 14256 | 22,7 | 18,15 | 5,7 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|---------------------------------------|--|---------------|--------------------------------|---------------------|------|-------|------|------|-----|------|
| | Dezembro 2009 | | | na UTIN | | | | | | | |
| Silva <i>et al.</i> 2013 | Janeiro 2010 a June 2012 | Rio de Janeiro | Privado | Todo RN admitido na UTIN | ANVISA | 765 | 3051 | 18,7 | NR | NR | 0,72 |
| Rugolo <i>et al.</i> 2014 | Janeiro 2006 a Dezembro 2008 | Botucatu, Campinas, Porto Alegre, Ribeirão Preto, Rio de Janeiro, São Paulo | Universitário | Todo RN <1500g | Critério próprio | 1507 | NR | NR | NR | NR | 0,81 |
| Urzedo <i>et al.</i> 2014 | Janeiro 1997 a Dezembro 2012 | Uberlândia | Universitário | Todo RN admitido na UTIN | CDC 2008 | 4615 | 62412 | 17,6 | 17,3 | 3,2 | 1 |

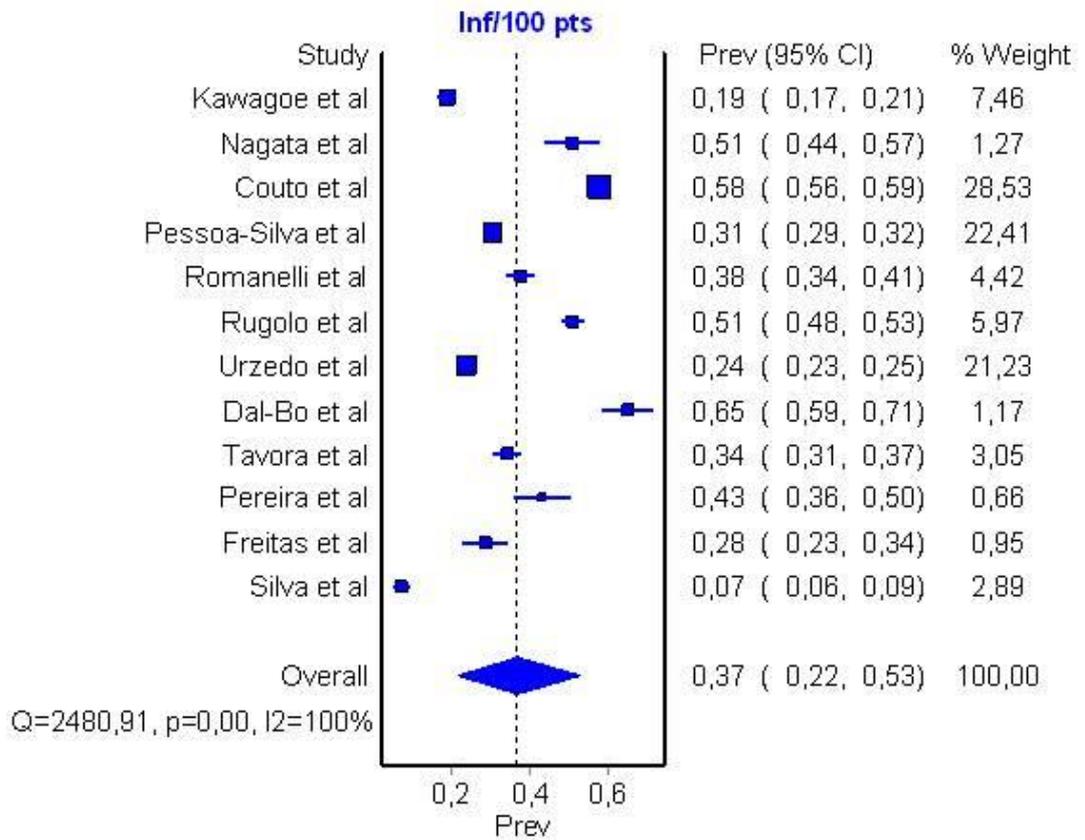
* Por 1.000 pacientes-dia ou 1.000 dispositivos-dia.

IRAS: Infecção reacionada à assistência à saúde

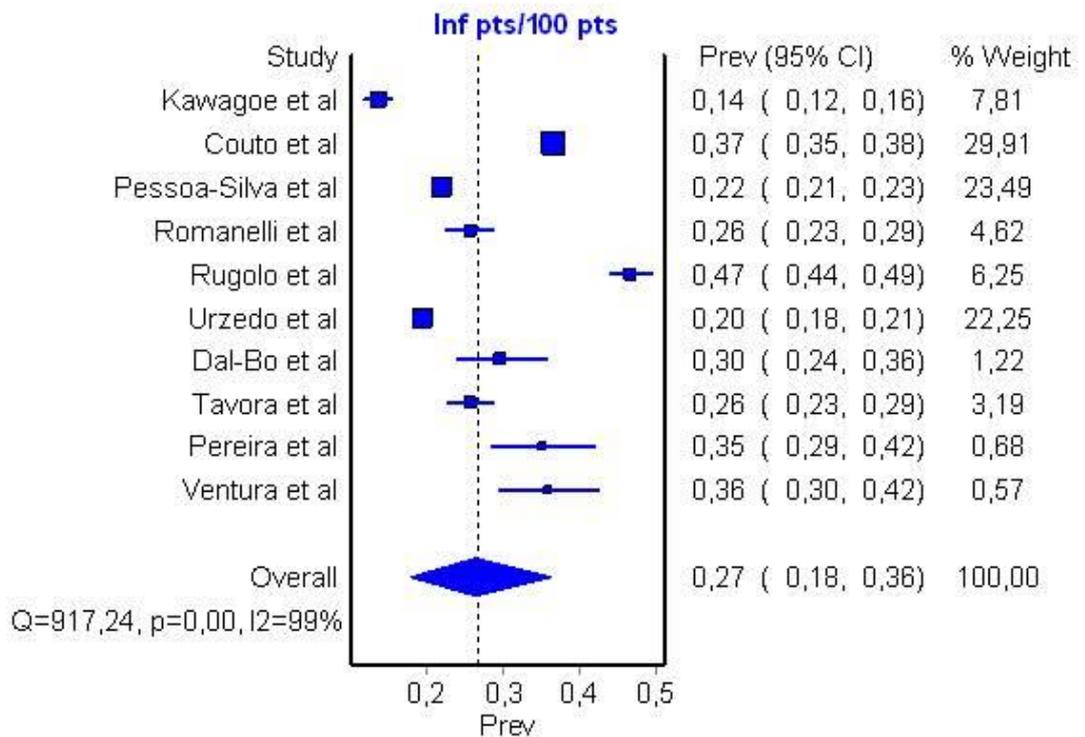
RN: Recém-nascido

NR: Não reportado

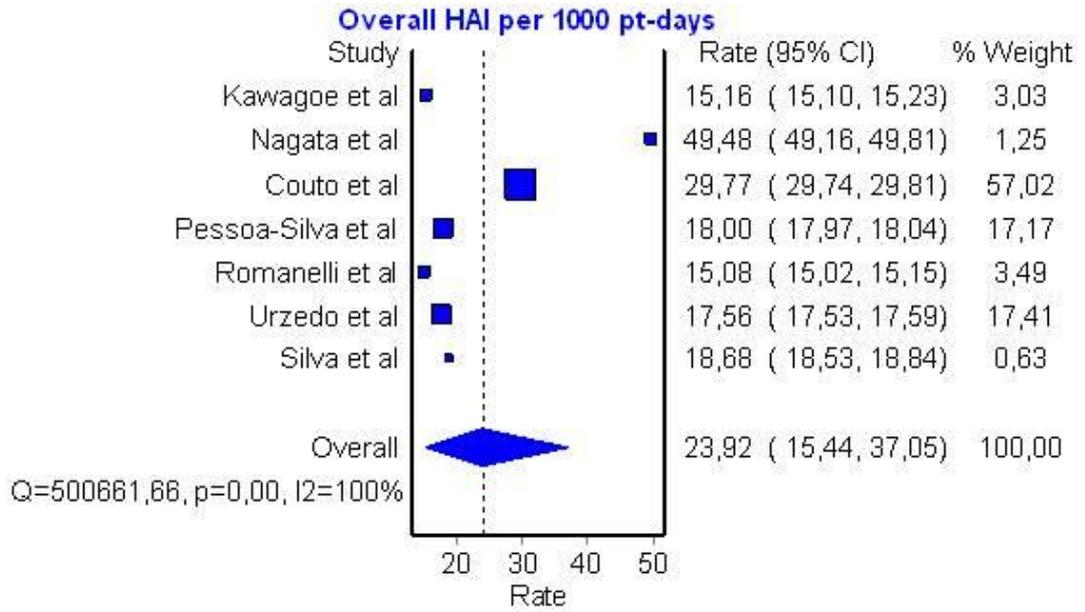
A



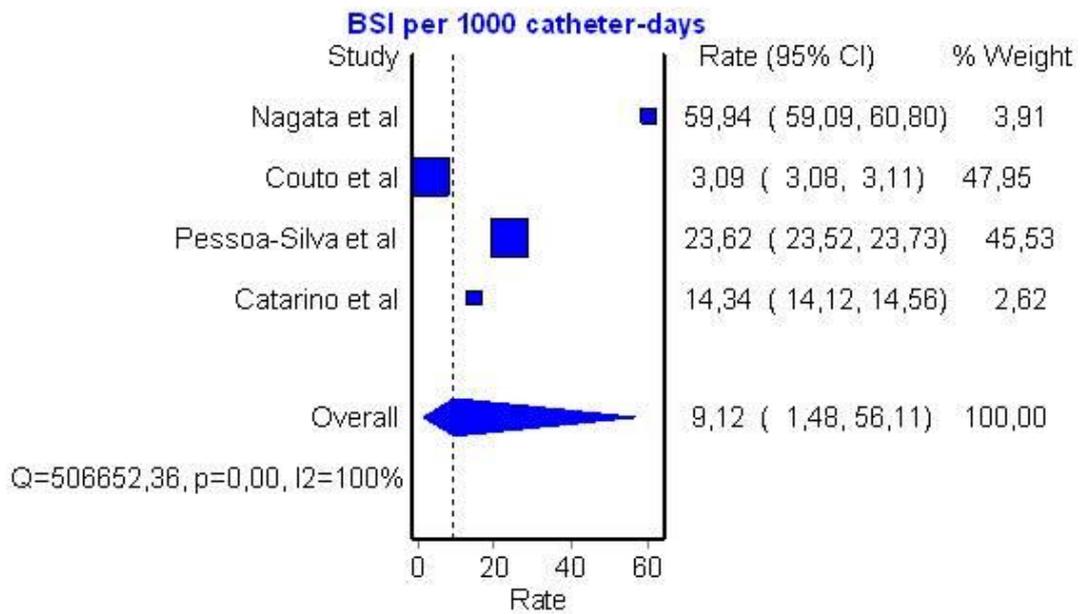
B



C



D



E

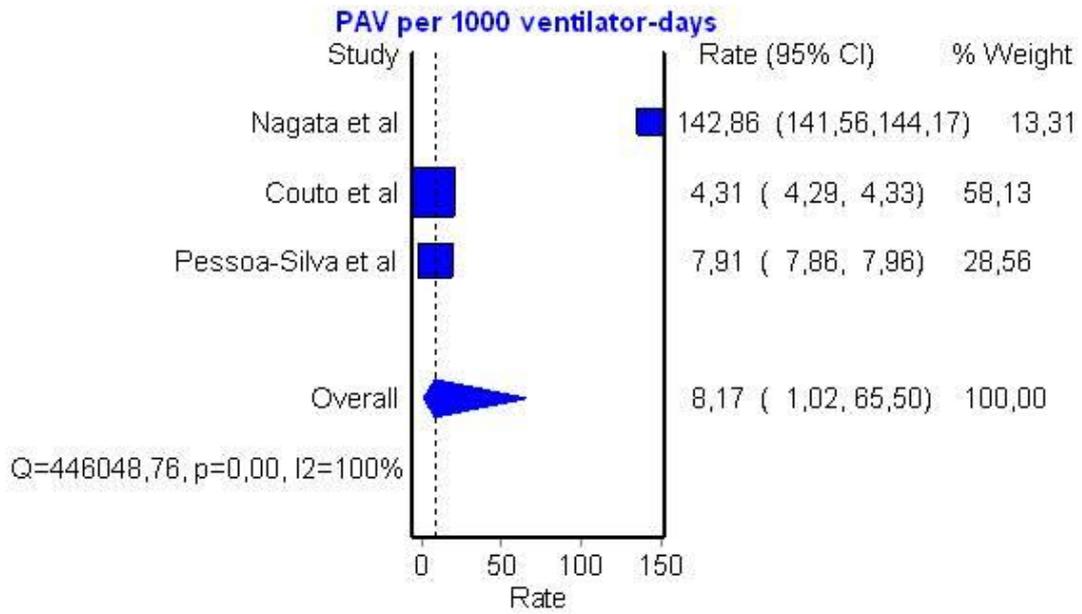


Figura 2. Incidência e densidade de incidência combinada dos estudos de IRAS, Brasil, 1995-2014. A. Incidência de IRAS por 100 pacientes admitidos. B Incidência de pacientes com IRAS por 100 pacientes admitidos. C. Incidência de IRAS por 1.000 pacientes-dia. D. Incidência de IPCS por 1.000 CVC-dia. E. Incidência de PAV por 1.000 VM-dia.

Tabela 3. Microrganismos responsáveis por IRAS em neonatos, isolados da corrente sanguínea, 12 estudos da revisão sistemática, Brasil.

| Microrganismo | n (%) |
|--|-------------------|
| <i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo | 1117 (32.1) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 482 (13.8) |
| <i>Klebsiella</i> sp | 431 (12.4) |
| Bacilo gram negativo não especificado | 293 (8.4) |
| <i>Escherichia coli</i> | 192 (5.5) |
| <i>Candida</i> sp | 188 (5.3) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 150 (4.3) |
| Fungo não especificado | 120 (3.4) |
| <i>Enterobacter</i> sp | 115 (3.3) |
| <i>Acinetobacter</i> sp | 76 (2.2) |
| <i>Enterococcus</i> sp | 68 (1.9) |
| <i>Serratia marcescens</i> | 61 (1.8) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 48 (1.4) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 46 (1.3) |
| Outros | 98 (2.8) |
| TOTAL | 3485 (100) |

5.2 Segundo artigo: Sepses neonatal precoce laboratorialmente confirmada e a implantação de profilaxia contra estreptococo do Grupo B em uma maternidade brasileira: um estudo descritivo

Autores

Felipe Teixeira de Mello Freitas (1,2)

Gustavo Adolfo Sierra Romero (1)

Afiliações

1. Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

2. Hospital Materno Infantil de Brasília, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

Esse trabalho foi submetido e aceito para publicação no periódico *Brazilian Journal of Infectious Diseases*.

SEPSE NEONATAL PRECOCE LABORATORIALMENTE CONFIRMADA E A IMPLANTAÇÃO DE PROFILAXIA CONTRA ESTREPTOCOCO DO GRUPO B EM UMA MATERNIDADE BRASILEIRA: UM ESTUDO DESCRITIVO

RESUMO

Objetivos: A sepse neonatal precoce (SNP) e o impacto da prevenção do estreptococo do grupo B (EGB) têm sido raramente descrito nos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Neste estudo, descrevemos a epidemiologia da SNP, incluindo um período de implantação de protocolo de prevenção contra EGB em uma maternidade pública em Brasília, Brasil.

Métodos: SNP foi definida como um resultado de hemocultura positiva obtida de recém-nascidos com ≤ 72 horas de vida e tratamento com antibióticos por ≥ 5 dias. Os números de casos de SNP e total de nascidos vivos (NV) foram utilizados para calcular a incidência. Foi realizado um estudo descritivo comparando o período de 2012-2013 com o período de 2014 a setembro de 2015, quando foi iniciada a pesquisa de colonização por EGB e a profilaxia com antibióticos durante o parto entre mulheres internadas no hospital.

Resultados: No total, 36 crianças desenvolveram SNP entre 21.219 NV (1,7 casos por 1.000 NV) e 16 morreram (taxa de letalidade de 44%). EGB e *Escherichia coli* foram os agentes predominantes, correspondendo a 33% dos casos. A partir de 2014, 305 swabs vaginal-retais foram coletadas de gestantes e 74 (24%) foram positivas para EGB. Após a implantação das diretrizes de prevenção de EGB, novos casos de EGB não surgiram, e a incidência de SNP foi reduzida de 1,9 (IC 95% 1,3-2,8) para 1,3 (IC 95% 0,7 a 2,3) casos por 1.000 NV, de 2012-2013 a 2014-setembro de 2015, respectivamente (valor de $p = 0,32$). **Conclusões:** A incidência e a letalidade por SNP foram maiores do que as observadas nos países desenvolvidos. Embora a redução da incidência SNP não tenha sido significativa, colonização por EGB entre as mulheres grávidas foi alta, e nenhum caso neonatal de EGB ocorreu após a implantação de um protocolo de profilaxia antibiótica.

Palavras-chave: sepse neonatal, doença estreptocócica Grupo B, infecção *Escherichia coli*, a profilaxia antibiótica, Brasil.

INTRODUÇÃO

A sepse neonatal precoce (SNP) em recém-nascidos é uma complicação temida e grave, com taxas de mortalidade elevadas. Nos países desenvolvidos, a epidemiologia de SNP está bem descrita, com *Streptococcus agalactiae*, também designado como estreptococo do grupo B (EGB), e *Escherichia coli*, responsáveis pela maioria das infecções graves [1, 2]. Além disso, as estratégias de prevenção baseadas em pesquisa de colonização por EGB e profilaxia antibiótica intraparto (PAI) para reduzir a transmissão vertical da infecção invasiva por EGB foram implantadas há mais de uma década [3, 4]. Por exemplo, a incidência de infecção por EGB nos Estados Unidos reduziu de 1,7 casos por 1.000 nascidos vivos no início de 1990 para 0,34 casos por 1.000 nascidos vivos após a implantação da profilaxia com antibióticos durante o trabalho de parto [3].

No entanto, a epidemiologia da SNP tem sido raramente descrita nos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Um estudo brasileiro, publicado há mais de uma década atrás, descrevia o EGB como o patógeno responsável por 50% da SNP comprovada por cultura [5]. A incidência de infecções por EGB no Brasil tem variado entre 0,39 e 1,0 por 1.000 nascidos vivos [6-9]. O uso do PAI não é adotado como uma estratégia nacional para prevenir a infecção por EGB, e não existem dados publicados sobre o impacto da PAI no país.

Portanto, apresentam-se dados de SNP da maior maternidade pública em Brasília, Brasil. Foi implantada a triagem de EGB e PAI baseada na gestante de risco em 2014, e comparada a epidemiologia da SNP de dois períodos, antes e após a implantação do PAI.

MÉTODOS

Definições e protocolo de profilaxia contra EGB

O local de estudo é a maior maternidade pública em Brasília. É um centro de referência regional para nascimentos prematuros e cirurgia neonatal; ele tem uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) de 30

leitos e uma unidade de cuidados intermediários de 16 leitos. Antes de 2014, não havia uma política para o rastreio e profilaxia contra EGB. A PAI foi implantada em janeiro de 2014, com base nas últimas diretrizes do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) [3], e consistia de um protocolo que orientava a coleta de uma *swab* vaginal-retal, para pesquisa de EGB, para toda mulher ≥ 24 semanas de gravidez, admitida no hospital com trabalho de parto prematuro ou ruptura prematura de membranas. Além disso, ele orientava PAI para 1) cada mulher com um resultado de *swab* positivo para EGB; 2) todas as mulheres, independentemente do resultado do *swab*, com uma cultura de urina positiva para EGB durante a gravidez, ou com uma história de um filho anterior com sepse por EGB; e 3) toda mulher com um status de colonização por EGB desconhecido, que estava em trabalho de parto <37 semanas de gestação ou ≥ 18 horas de ruptura de membranas ou febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) durante o parto (Quadro 1). É importante frisar que a pesquisa para colonização por EGB durante o pré-natal não era uma política implantada e que a grande maioria das mulheres tinha um status de colonização para EGB desconhecido na chegada à maternidade, durante o período do estudo.

O *swab* era colhido pelo médico assistente e imediatamente colocado no caldo Todd-Hewitt, um caldo de enriquecimento seletivo, usado para identificar EGB. Em seguida, o material era encaminhado para o laboratório de microbiologia. Após o enriquecimento, o EGB era isolado em subculturas em placas de ágar de sangue e realizado o teste de CAMP-disco para identificação presuntiva.

As hemoculturas coletadas dos recém-nascidos eram submetidas a um sistema de monitoramento contínuo automatizado para detecção de bactérias (série fluorescente BACTEC System® Becton Dickinson Microbiology System). Em seguida, um painel automatizado de identificação bacteriana (MicroScan Walk-AWAY® Dade Behring Inc.) era utilizado para identificar a espécie bacteriana e realizar o teste de susceptibilidade antimicrobiana. O laboratório utilizava o manual do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) para a interpretação da concentração inibitória mínima (CIM) [10].

Coleta de dados e análise estatística

Os dados das hemoculturas positivas foram obtidos do banco de dados do laboratório de microbiologia para o período de janeiro de 2012 a setembro de 2015. O número de *swabs* de secreção vaginal-retal coletados na maternidade e sua proporção de positividade após a implantação do protocolo foram obtidos do período de janeiro de 2014 e setembro de 2015.

A SNP foi definida pelo isolamento de um patógeno de amostras de cultura de sangue coletadas dentro de 72 horas após o nascimento e que recebeu tratamento antibiótico para ≥ 5 dias ou que morreu antes do quinto dia de vida, durante o tratamento antibiótico. Estafilococos coagulase-negativo (ECoN) que cresceram em um único frasco de cultura foram considerados contaminantes.

Os prontuários dos pacientes foram revisados e informações maternas e do recém-nascido foram coletadas. As informações maternas incluíam a idade gestacional, tempo de ruptura de membranas, presença de febre intraparto, diagnóstico de corioamnionite, tipo de parto, o status de colonização para EGB, se recebeu PAI e o antibiótico utilizado. Informações dos recém-nascidos incluíam a data de nascimento, data de admissão na UTI, sexo, peso ao nascer e desfecho (morte ou alta hospitalar). Os dados de susceptibilidade a antibióticos foram analisados, quando disponíveis.

A incidência de SNP foi calculada utilizando o número de SNP dividido pelo número de NV durante o período de estudo. Os dados foram analisados de forma descritiva, utilizando proporções para variáveis discretas e a mediana para variáveis contínuas. Os dados foram examinados durante todo período de estudo e entre dois períodos: antes (2012 e 2013) e depois (2014 e 2015) da implantação do protocolo de prevenção EGB. Utilizou-se um teste de Qui-quadrado e um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para comparar as taxas de incidência de SNP entre esses dois períodos por meio do *software* EpiInfo 7. Os dados entre recém-nascidos infectados por EGB e *E. coli* também foram analisados.

RESULTADOS

Patógenos e taxas de infecção

Durante 2012-2013, houve 26 casos de SNP e 13.627 NV, uma incidência de 1,9 por 1.000 NV (IC 95% 1,3-2,8), e 12 crianças morreram, uma taxa de letalidade de 46%. Durante 2014 a setembro de 2015, houve 10 casos de SNP e 7592 NV, uma incidência de 1,3 por 1.000 NV (IC 95% 0,7-2,3), e quatro crianças morreram, uma taxa de letalidade de 40%. Assim, durante todo o período de estudo, houve 36 casos de SNP e 21.219 NV, uma incidência de SNP de 1,7 por 1.000 NV (IC 95% 1,2-2,3), e um total de 16 mortes, uma taxa de letalidade de 44 %. Não houve diferença significativa na incidência de SNP entre os dois períodos (valor de $p = 0,32$).

A distribuição dos patógenos isolados durante o período de estudo é apresentado na tabela 1. O EGB foi o principal patógeno isolado das 36 crianças, mas notavelmente nenhum novo caso de EGB foi isolado desde a implantação da PAI. *E. coli* foi o segundo agente patogênico isolado, seguido por *Staphylococcus aureus*, outras espécies de *Streptococcus* e *Enterococcus faecalis* entre as bactérias gram positivas e bacilos entéricos e *Haemophilus influenza* entre bactérias gram negativas. Houve apenas um recém-nascido com mais de um microrganismo isolado em cultura. Havia 12 hemoculturas com crescimento de ECoN, mas apenas um foi incluído porque cresceu em mais de uma amostra.

Todos os sete isolados de EGB foram sensíveis à penicilina, ampicilina e vancomicina; a susceptibilidade à clindamicina não foi testada. Todos os cinco isolados de *E. coli* foram resistentes à ampicilina e sensíveis às cefalosporinas de terceira geração; um isolado foi resistente à gentamicina. Nenhum *S. aureus* foi resistente à oxacilina e nenhum *E. faecalis* foi resistente à vancomicina.

Características clínicas materna e neonatal

Todas as 36 crianças desenvolveram doença sintomática (necessidade de suporte de pressão arterial ou desconforto respiratório) sugestiva de SNP durante o período de estudo; todas receberam ampicilina, penicilina ou cefazolina com gentamicina. Dezoito (50%) eram do sexo

masculino e 19 (53%) nasceram de parto vaginal. Vinte e nove (81%) eram prematuros (<37 semanas de gestação); a idade gestacional média foi de 31 semanas (24 a 41 semanas). Vinte e um (58%) eram \leq 1,500g; o peso de nascimento médio foi de 1307,5g (470g a 3800g).

Dezoito (50%) gestantes tiveram ruptura de membranas no momento do parto. Para as outras 18 gestantes, com ruptura de membranas antes do parto, a duração mediana da ruptura de membranas foi de 72 horas (1 hora a 42 dias). No geral, 14 (39%) tiveram um período de ruptura de membranas maior de 18 horas. Sete (19%) gestantes tiveram febre ou diagnóstico presumido de corioamnionite durante o parto.

Implantação de profilaxia contra EGB

Durante 2012-2013, entre as 26 gestantes que tiveram uma criança com SNP, nenhuma das mulheres teve um resultado de *swab* vaginal-retal. De acordo com as últimas diretrizes [3, 4], quando se considera o status desconhecido de colonização por EGB, 21 (81%) mulheres preenchem os critérios para receber PAI (12 tiveram parto prematuro; seis tiveram parto prematuro e ruptura de membranas \geq 18 horas; duas tiveram parto prematuro, ruptura de membranas \geq 18 horas e febre durante o trabalho de parto; e uma teve trabalho de parto a termo e ruptura da membrana \geq 18 horas), mas apenas três (11%) mulheres receberam antibióticos durante o parto: duas mulheres receberam clindamicina por causa de corioamnionite presumida, e uma recebeu ampicilina e azitromicina devido ruptura prematura de membranas prolongada.

A partir de 2014, o protocolo de PAI foi implementado, e até setembro de 2015, 305 *swabs* vaginal-retais foram coletados de mulheres internadas com trabalho de parto prematuro e 74 (24%) foram positivos. Entre 10 gestantes que tiveram uma criança com SNP, apenas uma tinha um *swab* vaginal-retal colhido e mostrou um resultado negativo. No entanto, o resultado só foi conhecido após o parto. Apenas uma mulher foi admitida em trabalho de parto a termo com status de colonização por EGB desconhecido, sem fatores de risco para SNP e, portanto, não tinha indicações para receber PAI. Portanto, nove (90%) mulheres deviam ter recebido PAI, de acordo com

o protocolo (três tiveram parto prematuro; uma teve trabalho de parto prematuro e ruptura de membranas \geq 18 horas; quatro tiveram parto prematuro, ruptura de membranas \geq 18 horas e febre durante o trabalho de parto e uma teve parto prematuro e febre durante o trabalho de parto), mas apenas cinco (55,5%) receberam antibióticos durante o parto: quatro receberam clindamicina para corioamnionite presumida, e uma recebeu ampicilina como profilaxia, de acordo com o protocolo, porque ela tinha um trabalho de parto prematuro e ruptura de membranas \geq 18 horas.

Estreptococo do Grupo B e *Escherichia coli*

O número total de crianças com infecção por EGB foi sete; assim, a incidência de infecção por EGB durante 2012-2013 foi de 0,51 por 1.000 NV ou 0,33 por 1.000 NV para todo o período de estudo. Nenhum caso de SNP, devido a EGB, foi detectado após a implantação do protocolo de PAI. Quatro (57%) crianças foram prematuras; o peso de nascimento médio entre as crianças infectadas com EGB foi de 2751g (569g a 3800g). Três crianças morreram, uma taxa de letalidade de 43%.

O número total de recém-nascidos com infecção por *E. coli* foi cinco; assim, a incidência de infecção por *E. coli* foi de 0,23 por 1000 NV durante todo o período de estudo. Todos os bebês eram prematuros; o peso de nascimento médio entre as crianças infectadas com *E. coli* foi 1270g (855g a 2020g). Quatro crianças morreram, uma taxa de letalidade de 80%.

DISCUSSÃO

Esta análise de uma maternidade de referência regional no Brasil, com cerca de 20.000 NV mostra que a maioria dos casos de SNP está concentrada entre os prematuros. A incidência SNP comprovada por hemocultura é de 1,7 casos por 1.000 NV e a taxa de letalidade é de 44%, números que são mais elevados do que os observados nos países desenvolvidos. A incidência de SNP comprovada por hemocultura foi de 0,98 por 1.000 NV nos Estados Unidos [2] e 0,9 por 1.000 NV na Inglaterra [11].

EGB e *E. coli* foram os microrganismos predominantes de SNP, mas correspondeu a apenas um terço dos casos e quase metade das mortes. Outros microrganismos, especialmente bactérias gram-positivas, tais como *Staphylococcus aureus*, outras espécies de *Streptococcus* e *E. faecalis* corresponderam a uma parcela significativa dos casos de SNP em nosso estudo. Embora *Staphylococcus aureus* e outras espécies de *Streptococcus* possam ser possíveis contaminantes, todas as crianças que tiveram hemoculturas com estes patógenos, apresentaram manifestações clínicas ou resultados laboratoriais sugestivos de infecção e receberam antibióticos. A importância da ECoN como um patógeno de SNP permanece controversa, foi considerado apenas um recém-nascido com mais de uma amostra com cultura positiva para ECoN como um caso de SNP. É digno de nota que não houve nenhum caso de *Listeria monocytogenes*.

A estratégia de PAI nos países desenvolvidos reduziu a incidência de SNP por meio da redução dos casos de EGB. A incidência de EGB em nosso estudo (0,51 por 1.000 NV), antes da implantação da PAI, está dentro do intervalo de estudos brasileiros anteriores [6-9], mas superior à incidência observada em países desenvolvidos, mais de uma década após a adoção de PAI [3, 4]. Encontramos uma prevalência de *swab* vaginal-retal positivo de 24%. Isto é semelhante ao observado em outros estudos brasileiros, que variou de 17,9% a 27,6% [12-14] e a prevalência de 26% observada nos Estados Unidos [15]. Apesar desta alta proporção de mulheres colonizadas, a pesquisa de EGB no pré-natal e o uso de PAI não é uma política nacional no Brasil. Durante o período de estudo, mais de 80% das mulheres que tiveram uma criança com SNP deviam ter recebido PAI, de acordo com as últimas diretrizes americanas e europeias [3, 4], mas apenas 11% das mulheres durante 2012-2013 e 55,5% das mulheres durante 2014-Setembro de 2015 receberam PAI. Estas foram oportunidades perdidas para profilaxia contra EGB, especialmente no caso de trabalho de parto prematuro sem outro fator de risco para sepse. Antibióticos eram mais propensos a serem prescritos, quando houvesse um diagnóstico presumido de corioamnionite ou um longo período de ruptura de membranas amnióticas. Um estudo brasileiro revelou 57% de cumprimento inadequado do protocolo de PAI [16]. No entanto,

observou-se que após 18 meses da implantação do protocolo PAI, não surgiram novos casos de EGB, e a incidência de SNP foi reduzida.

A escolha racional de antibióticos para o recém-nascido com infecção presumida requer avaliação da susceptibilidade aos antibióticos dos organismos predominantes que causam a doença a nível local. Ampicilina e gentamicina são os antibióticos empíricos recomendados para a criança em risco de SNP. No estudo, todos os EGB eram sensíveis à ampicilina ou à penicilina, mas todas cinco infecções por *E. coli* eram resistentes à ampicilina e uma era resistente à gentamicina. Este achado é preocupante, pois estudos anteriores já mostraram que *E. coli* tornou-se o patógeno mais frequente entre os recém-nascidos prematuros, que estão em maior risco de desenvolver doença grave e morte [17-19]. A incidência de *E. coli* (0,23 por 1000 NV) no estudo é muito próxima da observada nos Estados Unidos (0,28 por 1000 NV) [2]. O peso de nascimento médio de crianças infectadas com *E. coli* foi menor do que o observado entre crianças infectadas com EGB, com uma taxa de letalidade mais elevada. Dados de países em desenvolvimento reportam 13% de resistência à gentamicina entre infecções neonatais por *E. coli* [20].

Entre as limitações, este estudo inclui apenas uma revisão dos dados de casos individuais, sem um grupo de comparação não infectado para avaliar os fatores de risco e estratégias de prevenção de SNP de forma mais ampla. Além disso, temos uma amostra relativamente pequena para um desfecho incomum, SNP comprovada por hemocultura, e um pequeno período de tempo de implantação da estratégia de PAI. Esses fatores podem explicar por que não foi encontrado uma diferença significativa entre as incidências SNP entre os dois períodos de estudo. Além disso, os resultados são achados ecológicos, e não é possível afirmar que a redução nas infecções por EGB foi causada exclusivamente pelo protocolo de PAI. O estudo também tem uma validade externa limitada porque foi realizado em apenas uma única maternidade regional; situações diferentes podem existir em um país diverso como o Brasil. Estudos maiores, incluindo vários centros, por um período de tempo mais prolongado, com um desenho de estudo diferente e que controle as variáveis de confusão são necessários para

melhor descrever a epidemiologia da SNP e avaliar o impacto da estratégia de PAI no Brasil.

Em conclusão, a incidência SNP no cenário estudado parece ser maior do que o observado em países desenvolvidos. A SNP está concentrada entre recém-nascidos prematuros e EGB e *E. coli* são os principais patógenos de infecção neonatal. Embora não se tenha encontrado diferença significativa na incidência de SNP antes e depois da implantação da PAI no hospital, a incidência de SNP foi reduzida e não foram observados novos casos de EGB. Estratégias baseadas em evidências para reduzir a incidência e a letalidade da SNP devem ser implantadas, juntamente com esforços para diminuir a incidência de nascimentos prematuros para reduzir o número de mortes associadas a estas infecções.

CONFLITO DE INTERESSES

Todos os autores declaram não ter qualquer conflito de interesses.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao laboratório de microbiologia do hospital para fornecer os dados de cultura e a equipe obstétrica e da UTIN por apoiar a implantação de um protocolo de prevenção de EGB.

REFERÊNCIAS

1. K. Le Doare, P.T. Heath. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine* 2013;31S:D7–D12.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011;127:817-26.
3. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases Centers for Disease

Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1–36.

4. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28:766-82.

5. Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, et al. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:772-7.

6. Miura E, Martin MC. Group B streptococcal neonatal infections in Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001;43:243–6.

7. Vaciloto E, Richtmann R, de Paula Fiod Costa H, Kusano EJ, deAlmeida MF, Amaro ER. A survey of the incidence of neonatal sepsis by Group B Streptococcus during a decade in a Brazilian maternity hospital. *Braz J Infect Dis*. 2002;6:55–62.

8. Fiolo K, Zanardi CE, Salvadego M, et al. Infection rate and Streptococcus agalactiae serotypes in samples of infected neonates in the city of Campinas (São Paulo), Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34:544–9.

9. Evangelista ML, Freitas FT. Group B streptococcus neonatal infection in an intensive care unit in Brazil: high fatality and missed opportunities for antibiotic prophylaxis. *Braz J Infect Dis*. 2015;19:98-9.

10. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.

11. Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:F9-F14.
12. Zusman AS, Baltimore RS, Fonseca SN. Prevalence of maternal group B streptococcal colonization and related risk factors in a Brazilian population. *Braz J Infect Dis.* 2006;10:242-6.
13. Costa AL, Lamy Filho F, Chein MB, Brito LM, Lamy ZC, Andrade KL. [Prevalence of colonization by group B Streptococcus in pregnant women from a public maternity of Northwest region of Brazil]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30:274-80.
14. Nomura ML, Passini Júnior R, Oliveira UM, Calil R. [Group B Streptococcus maternal and neonatal colonization in preterm rupture of membranes and preterm labor]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31:397-403.
15. Campbell JR, Hillier SL, Krohn MA, Ferrieri P, Zaleznik DF, Baker CJ. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. *Obstet. Gynecol.* 2000;96:498–503.
16. Costa NDL, Carvalho M, Pone SM, G Júnior SC. Beta-hemolytic Streptococcus in pregnant women and their newborn infants: a critical analysis of the protocol used at Fernandes Figueira Institute, Oswaldo Cruz Foundation, in Brazil. *Rev Paul Pediatr.* 2010;28:155–61.
17. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002;347:240-7.
18. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics.* 2008;121:689-96.

19. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:635-9.

20. Thaver D, Ali SA, Zaidi AK. Antimicrobial resistance among neonatal pathogens in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:S19-21.

Quadro 1. Protocolo de pesquisa da colonização por estreptococo do Grupo B e uso de profilaxia antibiótica intraparto, Brasília, Brasil.

Obter swab vaginal-retal para pesquisa de EGB para toda gestante ≥ 24 semanas, admitida na maternidade com parto prematuro ou ruptura prematura de membranas

Profilaxia antibiótica intraparto contra EGB indicada

- Filho prévio com infecção invasiva por EGB
- Bacteriúria com EGB em qualquer trimestre da gestação atual
- Cultura de swab vaginal-retal positiva no terceiro trimestre da gestação atual
- Status de colonização para EGB desconhecido no momento do parto (cultura não realizada ou resultados desconhecidos) e uma das seguintes condições a seguir:
 - Parto com < 37 semanas de gestação
 - Ruptura de membranas amnióticas ≥ 18 horas
 - Temperatura intraparto $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$

Profilaxia antibiótica intraparto

- Penicilina G, 5 milhões de unidades IV dose inicial, então 2,5 - 3 milhões de unidades IV a cada 4 horas até o nascimento

OU

- Ampicilina, 2 g IV dose inicial, então 1 g IV a cada 4 horas até o nascimento
-

Se o paciente tiver história de alergia (anafilaxia, angioedema, insuficiência respiratória ou urticária) depois de receber penicilina ou uma cefalosporina

- Clindamicina 900mg IV a cada 8 horas até o nascimento

Profilaxia antibiótica intraparto não indicada

- Cultura de *swab* vaginal-retal para EGB negativa durante a gestação atual, independente dos fatores de risco intraparto
- Cesariana realizada antes do início do trabalho de parto em mulher com membranas amnióticas intactas, independente do status de colonização de EGB ou idade gestacional

Observações

- Um resultado de swab para EGB negativo é considerado válido por cinco semanas, após este tempo, fazer nova coleta se a gestante ainda não teve o parto
 - Se a mulher está recebendo ampicilina e/ou clindamicina para corioamnionite presumida ou ruptura prematura das membranas durante o parto, ela não necessita de antibiótico adicional
-

Tabela 1. Distribuição dos patógenos isolados de sepse neonatal precoce durante 2012-2013 e 2014-Setembro 2015, Brasília, Brasil.

| Patógenos | 2012-2013 | 2014-Set 2015 | Total |
|---------------------------------------|------------------|----------------------|--------------|
| Gram positivo | | | |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 7 | 0 | 7 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 3 | 1 | 4 |
| <i>Streptococcus mitis/oralis</i> | 3 | 0 | 3 |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | 2 | 0 | 2 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 2 | 0 | 2 |
| <i>Streptococcus anginosus</i> | 1 | 1 | 2 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 0 | 1 | 1 |
| <i>Streptococcus bovis</i> | 0 | 1 | 1 |
| <i>Streptococcus dysgalactiae</i> | 0 | 1 | 1 |
| <i>Staphylococcus capitis</i> | 0 | 1 | 1 |
| Gram negativo | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 4 | 1 | 5 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | 1 | 2 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 0 | 2 | 2 |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | 1 | 0 | 1 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 0 | 1 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> + | 1 | 0 | 1 |
| <i>Elizabethkingia meningoseptica</i> | | | |
| Total | 26 | 10 | 36 |

5.3 Terceiro artigo: Sepses neonatal tardia e mortalidade entre recém-nascidos internados em uma unidade de terapia intensiva brasileira: um estudo de coorte e análise de sobrevivência

Autores

Felipe Teixeira de Mello Freitas (1,2)

Ana Flávia de Oliveira Lima Araújo (2)

Maria Isabel de Sousa Melo (2)

Gustavo Adolfo Sierra Romero (1)

Afilições

1. Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

2. Hospital Materno Infantil de Brasília, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

SEPSE NEONATAL TARDIA E MORTALIDADE ENTRE RECÉM-NASCIDOS INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA BRASILEIRA: UM ESTUDO DE COORTE E ANÁLISE DE SOBREVIDA

RESUMO

Introdução: Conhecer a sobrevida dos recém-nascidos (RN) com sepse neonatal tardia (SNT) é essencial para a redução da mortalidade infantil.

Métodos: Foi realizada vigilância prospectiva das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) durante três anos em uma maternidade de referência. Todos os RN que preencheram os critérios de RN de alto risco da Agência Nacional de Vigilância Sanitária foram acompanhados do dia de admissão até alta ou 90 dias de internação. Foi realizada uma análise de sobrevida, tendo como desfechos os tempos até o óbito ou até o primeiro episódio de infecção primária de corrente sanguínea (IPCS) tardia, comparando os RN de muito baixo peso (RNMBP) e os demais RN nascidos na maternidade. Foi realizado um modelo de Cox estendido e calculado o *hazard ratio* (HR) entre os dois grupos. **Resultados:** Foram incluídos 1.560 RN, ocorreram 714 IRAS tardias, e destas, 435 foram episódios de IPCS. A incidência de IPCS foi de 22% e a densidade de incidência de IPCS foi de 18,6 por 1.000 cateteres venosos centrais (CVC)-dia. De 318 episódios de IPCS com cultura positiva, 209 (66%) foram por estafilococo coagulase negativo. A mortalidade variou de 22% entre RNMBP e 8% nos demais RN. O HR para tempo até óbito foi de 4,06 (IC 95% 2,75 a 6,00, $p < 0,01$) nos primeiros 60 dias de vida. O HR para o tempo até o primeiro episódio de IPCS foi de 1,76 (IC 95% 1,31 a 2,36, $p < 0,01$) nos primeiros 36 dias de vida, sendo mais frequente entre os RNMBP nesse período. A direção do efeito inverte-se a partir do 37º dia de vida, sendo o evento de interesse mais frequente entre os RN de maior peso (HR de 2,94; IC 95% 1,92 a 4,34; $p < 0,01$) até o fim do seguimento. **Conclusão:** Medidas de prevenção da SNT são fundamentais para redução da mortalidade infantil, ressaltando as diferenças de risco observadas entre RN de acordo com o peso ao nascimento.

Palavras-chave: Sepse neonatal tardia, mortalidade infantil, análise de sobrevida, Brasil, estreptococo do grupo B.

INTRODUÇÃO

O Brasil é um país que obteve enormes avanços na redução da mortalidade infantil nas últimas décadas, devido, sobretudo, à redução da mortalidade pós-neonatal. Com isso, a mortalidade neonatal, atualmente, representa 69% dos óbitos em menores de 1 ano no Brasil.¹ As três principais causas de óbito no período neonatal, de acordo com o sistema de mortalidade (SIM), são a prematuridade, as más-formações congênitas e as infecções, sendo esta última a principal causa de óbito no período neonatal tardio (7 a 27 dias de vida).¹

Apesar do avanço no cuidado intensivo neonatal ter aumentado a sobrevivência de prematuros de muito baixo peso e de crianças com mal formações congênitas complexas, a sepse neonatal tardia (SNT) ainda é uma importante causa de morbimortalidade nestas populações. A SNT é definida como aquela que se manifesta após 48 horas de vida, que é causada por microrganismos adquiridos durante a assistência prestada ao recém-nascido (RN) internado. A incidência de SNT aumenta com a redução da idade gestacional e do peso de nascimento.² Inúmeros fatores de risco estão relacionados a SNT, além da prematuridade, o uso prolongado de acesso intravascular, ventilação mecânica, nutrição parenteral total e antibióticos de largo espectro de ação.³⁻⁵ Dados do *The National Institute of Child Health and Human Development (NICHD Neonatal Research Network)* documentaram uma incidência de 21% de SNT entre recém-nascidos de muito baixo peso nos Estados Unidos.² No entanto, no Brasil, a incidência de SNT entre recém-nascidos de muito baixo peso chega a 50%, sendo 27,5% confirmada por hemocultura, de acordo com os dados da Rede Brasileira de Pesquisa Neonatal.⁶

O peso ao nascimento é um fator de risco muito bem documentado para óbito e infecção e geralmente representa dois grupos distintos⁷: RN de muito baixo peso, com <1.500g ao nascimento, que necessitam de cuidados intensivos, sobretudo, pelas complicações da prematuridade e do baixo peso ao nascer; este grupo é especialmente muito estudado por apresentar intervenções específicas para prevenção de infecção e óbito; e RN com ≥ 1.500g de peso ao nascimento, que necessitam de cuidados intensivos

devido sofrimento agudo no momento do parto ou por má formações congênitas complexas.

Com a ampliação do acesso a cuidados intensivos hospitalares no país, conhecer quem são os RN que morrem e adoecem nas unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) é importante para estabelecer estratégias capazes de aumentar a sobrevida e reduzir sequelas nesta população para reduzir a mortalidade infantil no Brasil pós-2015.

Portanto, este estudo teve como objetivos: 1) determinar a incidência de SNT e suas características, a distribuição e o perfil de resistência dos microrganismos envolvidos e; 2) comparar o tempo de sobrevida do nascimento até o óbito ou até o primeiro episódio de SNT entre RN admitidos em uma unidade de neonatologia de referência regional, de acordo com o peso ao nascimento.

MÉTODOS

Desenho e local do estudo

Este é um estudo de coorte prospectivo, que inclui pacientes admitidos de janeiro de 2014 a dezembro de 2016, em um Hospital Materno Infantil, localizado no Distrito Federal, Brasil. O hospital é referência para assistência ao RN prematuro e cirurgia neonatal, recebendo gestantes de alto risco e pacientes de outros serviços, em uma área de abrangência do Distrito Federal e seu entorno, de aproximadamente 4 milhões de habitantes.⁸ O serviço de neonatologia tem uma capacidade de 30 leitos de cuidados intensivos e 16 de cuidados intermediários. O hospital é uma unidade escola que recebe residentes de medicina e enfermagem, onde na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) há uma relação de um médico para cada cinco leitos, um enfermeiro para cada 10 leitos e um técnico de enfermagem para cada dois a três leitos. Existem duas pias para higiene das mãos a cada 10 leitos e uma solução com álcool a 70% para higiene das mãos é disponível à beira de cada leito. As rotinas de controle de infecção hospitalar incluem a vigilância ativa de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS); emissão de pareceres para orientar o uso racional de antibióticos e

manejo das infecções; treinamento em higiene das mãos; precauções e isolamento e boas práticas de controle de infecção.

Vigilância e definições de IRAS

A vigilância de IRAS é realizada diariamente pela equipe do serviço de controle de infecção (SCIH), que coleta as informações necessárias para o cálculo de indicadores e as infecções são detectadas de forma ativa por meio do resultado de culturas do laboratório, prescrição de antimicrobianos e durante visita multidisciplinar com a equipe de neonatologia. São alvo da vigilância e, portanto, incluídos no estudo, todos os RN internados na unidade de neonatologia (unidade de terapia intensiva e cuidados intermediários) que preencheram pelo menos um dos seguintes critérios: 1) peso ao nascimento <1.500 g; 2) uso de ventilação mecânica; 3) uso de cateter venoso central (cateter umbilical, cateter central de inserção periférica, cateter venoso central inserido por punção ou dissecação de veia); 4) pós-operatório; e 5) suspeita de quadro infeccioso (em uso de antimicrobiano). Estes RN foram acompanhados pelo SCIH até receberem alta do hospital ou até completarem 90 dias de vida. As infecções que se manifestam nas primeiras 48 horas de internação de RN admitidos de outros hospitais ou do domicílio não são computadas na vigilância de IRAS,

A definição de IRAS baseou-se nos critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).⁹ As infecções congênitas, de transmissão transplacentária (citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis, rubéola, entre outras) não são consideradas IRAS. As IRAS são classificadas em dois grupos, as precoces, de origem materna, que se manifestam nas primeiras 48 horas de vida e com fatores de risco maternos para infecção, e as tardias, de origem hospitalar que se manifestam após 48 horas de vida. As definições das principais IRAS encontram-se no quadro 1.

Coleta de dados e processamento de amostras biológicas

Os RN incluídos na vigilância são seguidos diariamente por uma enfermeira do SCIH que coleta dados maternos: idade da mãe, número de

consultas de pré-natal, paridade, idade gestacional, tempo de ruptura de membranas, intercorrências maternas como corioamnionite, febre materna 48 horas antes do parto, infecção do trato urinário 72 horas antes do parto, procedimento de medicina fetal 72 horas antes do parto ou cerclagem; dados do RN como data de nascimento, data de admissão no hospital, tipo de parto, sexo, peso ao nascimento, escore de APGAR, se possuía alguma patologia cirúrgica ou má formação congênita, dados de uso de dispositivo invasivos como cateter venoso central e ventilação mecânica, uso de antimicrobianos, resultado de culturas, data da alta e desfecho (alta hospitalar ou óbito).

Os RN com suspeita de infecção tem suas amostras de sangue coletadas, sempre que possível, no volume de 1mL e imediatamente inoculadas em garrafas para hemocultura. As amostras são inicialmente submetidas a um sistema automatizado contínuo para detecção bacteriana (Bactec fluorescent series system[®] Becton Dickinson Microbiology System). Em seguida, um painel automatizado para identificação bacteriana (MicroScan Walk-Away[®] Dade Behring Inc.) é utilizado para identificar a espécie bacteriana e realizar o antibiograma. O laboratório utiliza o manual do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) para interpretação da concentração inibitória mínima.¹⁰

Análise estatística

A incidência total acumulativa de infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) de origem hospitalar (tardia) foi calculada de duas formas: dividindo o número de episódios de IPCS ou o número de pacientes com IPCS (independente do número de episódios de IPCS por paciente), pelo total de pacientes admitidos na unidade durante o período de estudo, respectivamente, multiplicado por 100. A densidade de incidência de IPCS foi calculada dividindo o número de IPCS pelo total de pacientes-dia ou dispositivo-dia, multiplicado por 1.000. As taxas de IRAS e os resultados descritivos foram estratificados pelo peso de nascimento em dois grupos, < 1.500g e ≥ 1.500g e os resultados foram comparados utilizando o teste do Chi-quadrado, considerando um intervalo de confiança de 95% e considerando estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

O consumo de antimicrobianos foi calculado pelo total de dias de terapia (DDT). Os resultados de hemocultura e cultura de líquido de SNT e o perfil de resistência aos principais antimicrobianos utilizados na unidade foram descritos.

Com o objetivo de descrever o tempo de sobrevivência dos recém-nascidos incluídos no estudo, foi realizada análise de sobrevivência, com dois desfechos distintos: 1) a diferença entre o nascimento até óbito e 2) a diferença entre o nascimento até o aparecimento do primeiro episódio de IPCS tardia. A variável independente foi o peso ao nascimento, que foi categorizada em dois grupos distintos, os RN prematuros de muito baixo peso ($< 1.500\text{g}$ de peso ao nascimento) e os demais RN ($\geq 1.500\text{g}$ de peso ao nascimento). Quando pelo menos um dos desfechos de interesse - óbito ou um episódio de IPCS tardia - não foi observado durante a internação (transferência ou alta) ou durante período de estudo (até 90 dias de vida), o tempo até óbito ou IPCS foi censurado. Na análise, cujo desfecho foi o tempo até o primeiro episódio de IPCS, o óbito foi considerado como um risco competitivo.

A probabilidade acumulada de cada desfecho de interesse - óbito e de ter pelo menos um episódio de IPCS tardia - foi calculada utilizando o método de Kaplan-Meier¹¹. Foram calculados a mediana, em dias de vida, do óbito e do primeiro episódio de IPCS tardia para ambos os grupos, além do tempo de sobrevivência no dia 7, 30 e 90 de acompanhamento dos dois grupos. As curvas de Kaplan-Meier foram comparadas utilizando o teste estatístico de *log-rank*¹². Utilizando o modelo de regressão de *hazards* proporcionais de Cox¹³, foi calculado a *hazard ratio* (HR) entre a curva de sobrevivência dos prematuros de muito baixo peso e dos demais RN, ajustada por sexo, escore de APGAR no quinto minuto, presença de má formação congênita e exposição prévia a antibióticos para sepse precoce, por estarem relacionadas aos desfechos de interesse.

A premissa básica do modelo, a proporcionalidade da razão dos *hazards* entre os dois grupos foi verificada visualmente pelas curvas de sobrevivência log-log e por meio do teste de Harrell e Lee, que utiliza resíduos de Schoenfeld para as variáveis incluídas no modelo^{14,15}. Na análise de resíduos de Schoenfeld, a premissa de proporcionalidade da razão dos *hazards* foi

considerada violada, quando o teste de Harrel e Lee foi estatisticamente significativo (valor de $p < 0,05$). Quando esse pressuposto foi violado, o modelo de Cox foi estendido, permitindo que os *hazards* variassem com o tempo. A razão dos *hazards* foi considerada constante em dois momentos distintos de seguimento e o *hazard ratio* foi calculado para cada período separadamente. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$ e um intervalo de confiança de 95%. O banco de dados foi construído utilizando o software EpiInfo 3.5.1 (CDC) e as análises foram realizadas no software STATA versão 11 (StataCorp).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética médica da instituição.

RESULTADOS

História materna e neonatal

De 1 de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2016, 1.506 RN, que preencheram os critérios de inclusão na vigilância de IRAS, foram admitidos na unidade neonatal e incluídos no estudo, totalizando 34.906 pacientes-dia. Destes, 943 (63%) tinham um peso de nascimento $\geq 1.500\text{g}$ e 563 (37%) $< 1.500\text{g}$. A mediana da idade gestacional foi de 33 semanas (22 – 43 semanas). A via de parto predominante foi cesárea em 922 casos (61%), 1.009 (67%) tiveram ruptura de membranas amnióticas no momento do parto, 232 (15%) em até 18 horas antes do parto e 265 (18%) com > 18 horas. Entre os RN, 805 (53%) eram do sexo masculino, a mediana do peso ao nascimento foi de 1.820g (400g – 2470g), 68 (5%) tinham um escore de APGAR no quinto minuto ≤ 5 , 392 (26%) tinham alguma má formação maior e 309 (21%) tinha pelo menos uma patologia cirúrgica. A tabela 1 apresenta as principais características entre os dois grupos de estudo. Foram estatisticamente significativas as diferenças nas variáveis idade gestacional, menor entre RN de muito baixo peso e os tempos de bolsa rota, de uso de cateter venoso central (CVC) e ventilação mecânica foram mais prolongados entre RN de muito baixo peso, enquanto a presença de má formação congênita e patologia cirúrgica foram mais frequentes entre os RN com peso de nascimento $\geq 1.500\text{g}$.

Incidência de infecção

Ocorreram 864 IRAS no período, sendo 150 (17%) precoces (de origem materna) e 714 (83%) tardias (de origem hospitalar). Entre as de origem materna, apenas 17 (11%) foram laboratorialmente confirmadas. Entre as de origem hospitalar, 318 (45%) foram infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) laboratorialmente confirmadas, 122 (17%) conjuntivites, 117 (16%) IPCS clinicamente confirmadas, 58 (8%) infecções de sítio cirúrgico, 24 (3%) meningites, 23 (3%) pneumonias, 18 (3%) enterocolites necrotizantes e 34 (5%) outras infecções.

De um total de 435 episódios de IPCS tardia, 271 RN tiveram um episódio de IPCS, 52 RN tiveram dois episódios, 12 RN tiveram três episódios e seis RN tiveram quatro episódios. O número total de CVC-dia foi de 23.391. A incidência de IPCS foi de 29 episódios de IPCS por 100 admissões ou 22 pacientes infectados por 100 admissões. Porém, este número é maior entre os RN de muito baixo peso, foram 243 episódios de IPCS e 189 pacientes infectados, uma incidência de 43 episódios de IPCS por 100 admissões ou 34 pacientes infectados por 100 admissões. Entre RN com peso ao nascimento $\geq 1.500\text{g}$, foram 192 episódios de IPCS e 152 pacientes infectados, uma incidência de 20 episódios de IPCS por 100 admissões ou 16 pacientes infectados por 100 admissões.

A densidade de incidência global de IPCS tardia foi de 18,6 por 1.000 CVC-dia, sendo maior entre os RN com peso de nascimento $< 1.500\text{g}$, de 21,4 por 1.000 CVC-dia, enquanto entre os RN com peso de nascimento $\geq 1.500\text{g}$ foi de 15,9 por 1.000 CVC-dia (tabela 2). A mediana da idade do momento do primeiro episódio de IPCS tardia foi 17 dias de vida (intervalo de 3 a 90 dias). Porém, entre os RN com peso ao nascimento $< 1.500\text{g}$ a mediana foi menor, de 14 dias (intervalo de 3 a 87 dias) e entre RN com peso ao nascimento $\geq 1.500\text{g}$ de 24 dias (intervalo de 3 a 90 dias).

Frequência relativa dos patógenos isolados

Foram incluídos nesta análise, os 318 episódios de IPCS tardia laboratorialmente confirmados, sendo cinco casos de meningite confirmados por cultura de líquido com hemocultura negativa e 20 casos com hemocultura e cultura do líquido positiva e o restante, tendo somente o resultado de hemocultura positiva. Um total de 209 (66%) eram bactérias gram positivas, 80 (25%) eram bactérias gram negativas e 29 (9%) eram fungos. Entre as bactérias gram positivas, 157 (75%) eram estafilococos coagulase negativo (ECoN), 31 (15%) *Enterococcus faecalis* e 21 (10%) *Staphylococcus aureus*. Três (14%) isolados de *S. aureus* eram resistentes à oxacilina, e nenhum dos isolados de *E. faecalis* era resistente à ampicilina ou vancomicina. Entre as bactérias gram negativas, 25 (31%) eram *Klebsiella* sp, 21 (26%) *Enterobacter* sp, 13 (16%) *Serratia marcescens*, cinco (6%) *Escherichia coli* e 16 (20%) outras. Sete (9%) eram resistentes à amicacina, 27 (34%) à cefalosporinas de terceira e quarta geração e nenhuma resistência adquirida à carbapenêmicos foi observada (dois isolados de *Stenotrophomonas maltophilia*, patógeno intrinsecamente resistente aos carbapenêmicos, foram identificados). Entre os fungos, em seis (15%) isolados não foi possível identificar a espécie de *Candida* spp, 11 (28%) foram identificados como *Candida albicans* e 12 (31%) espécies de *Candida* não *albicans*. A tabela 3 contém os números totais de patógenos isolados e também a sua distribuição por faixa de peso.

Uso de antimicrobianos

Dos 1.506 RN admitidos na UTIN, 1.242 (78%) recebeu algum tipo de antimicrobiano. O esquema para tratamento de sepse neonatal precoce era ampicilina e gentamicina durante o ano de 2014. Devido à falta de ampicilina no mercado, esta foi trocada por penicilina cristalina de janeiro até junho de 2015, quando pela falta de penicilina cristalina no mercado, foi utilizado cefazolina no esquema até dezembro de 2016. O esquema para sepse neonatal precoce foi prescrito para 917 (61%) pacientes, com uma mediana de uso de seis dias (intervalo de 1 a 30 dias), totalizando 5.274 dias de terapia (DDT) durante o período do estudo. A proporção de SNP confirmada

por hemocultura entre os RN que receberam o esquema para tratamento de SNP foi de 1,8%.

O esquema antibiótico para sepse neonatal tardia foi prescrito para 649 (43%) pacientes. Os principais antimicrobianos utilizados foram vancomicina 6.338 DDT, meropenem 2.602 DDT, cefepime 2.011 DDT, anfotericina B 1.631 DDT, piperacilina-tazobactam 1.604 DDT, amicacina 1.058 DDT e oxacilina 477 DDT.

Mortalidade

Ocorreram 201 (13%) óbitos e desses, 54 (27%) ocorreram durante tratamento de infecção e sem outra causa aparente. A mortalidade foi maior entre os RN com peso ao nascimento <1.500g comparado com os RN com peso de nascimento \geq 1.500g, de 22% e 8% respectivamente (valor de $p < 0,01$). A mediana da idade no momento do óbito foi de oito dias de vida (intervalo de 1 a 90 dias) entre todos RN. Porém, entre os RN com peso ao nascimento <1.500g a mediana foi de seis dias (intervalo de 1 a 86 dias) e entre RN com peso ao nascimento \geq 1.500g de 10 dias (intervalo de 1 a 90 dias).

Análise de sobrevida

Para a análise de sobrevida foram incluídos 1.237 recém-nascidos que nasceram no hospital, as admissões por transferências de outros hospitais foram excluídas desta análise. A figura 1 apresenta a curva de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier para os desfechos óbito e primeiro episódio de IPCS tardia entre os dois grupos (RN com peso ao nascimento < 1.500g e RN com peso ao nascimento \geq 1.500g). O tempo até óbito e até o primeiro episódio de IPCS entre os dois grupos foi estatisticamente diferente (teste log rank, valor de $p < 0,01$). Nos primeiros 7 e aos 30 dias de vida, a probabilidade de sobrevida foi de 87% e 79% entre os RN < 1.500g e de 95% e 90% entre os RN \geq 1.500g, respectivamente. Porém, ela se iguala aos 60 dias de vida, quando então a probabilidade de sobrevida passa a ser menor entre os RN \geq 1.500g. Ao final dos 90 dias de acompanhamento a

probabilidade de sobrevida é de 55% entre os RN $\geq 1.500\text{g}$, enquanto entre os RN $< 1.500\text{g}$ é 72%. Já na análise até o primeiro episódio de IPCS tardia, nos primeiros 7 e aos 30 dias de vida, a probabilidade de sobrevida sem IPCS entre os RN $< 1.500\text{g}$ é 89% e 59%, enquanto entre os RN $\geq 1.500\text{g}$ é de 97% e 71%, respectivamente. Porém, ela se iguala aos 36 dias de vida, quando então a probabilidade de sobrevida sem IPCS torna-se menor entre os RN $\geq 1.500\text{g}$. Ao final dos 90 dias de acompanhamento, a probabilidade de sobrevida sem IPCS entre os RN $\geq 1.500\text{g}$ é de 23%, enquanto entre os RN $< 1.500\text{g}$ é de 33%.

Para cálculo do HR, como as curvas de sobrevida se entrecruzam, a premissa da proporcionalidade dos hazards entre os dois grupos é violada, (conforme é averiguado pelas curvas de log-log e análise dos resíduos de Schoenfeld na figura 2 e tabelas 4 e 5). Portanto, foi realizado um modelo de Cox estendido que avaliou o HR em dois momentos distintos, do tempo 0 até 60 dias e de 61 dias até 90 dias, na análise até o óbito e do tempo 0 até 36 dias e de 37 dias até 90 dias, na análise até o primeiro episódio de IPCS tardia. O HR, ajustado por sexo, escore de apgar, presença de má formação congênita e uso prévio de esquema antibiótico para sepse neonatal precoce, estimado do tempo até óbito entre os RN com peso de nascimento $< 1.500\text{g}$ comparado com os RN com peso de nascimento $\geq 1.500\text{g}$, nos primeiros 60 dias de vida, foi de 4,06 (IC 95% 2,75 a 6,00, $p < 0,01$), o HR comparando entre os RN com peso de nascimento $\geq 1.500\text{g}$ e os RN com peso de nascimento $< 1.500\text{g}$ do dia 60 a 90 não foi estatisticamente significativo (tabela 6). O HR ajustado estimado do tempo até o primeiro episódio de IPCS tardia, levando em consideração o óbito como um risco competitivo, entre os RN com peso de nascimento $< 1.500\text{g}$ comparado com os RN com peso de nascimento $\geq 1.500\text{g}$, nos primeiros 36 dias de vida, foi de 1,76 (IC 95% 1,31 a 2,36, $p < 0,01$), o HR comparando os RN com peso de nascimento $\geq 1.500\text{g}$ e os RN com peso de nascimento $< 1.500\text{g}$ do dia 37 a 90, foi de 2,94 (IC 95% 1,92 a 4,34, $p < 0,01$) (tabela 7).

DISCUSSÃO

O estudo demonstra que a sepse neonatal tardia é uma complicação importante e potencialmente fatal para os recém-nascidos internados na UTIN, especialmente para os RN de muito baixo peso ao nascer. Decidiu-se estudar dois grupos de RN discriminados pelo peso ao nascimento, pois observa-se na prática cotidiana na UTIN que os dois grupos tem características distintas. O grupo de menor peso necessita de cuidados intensivos ao nascimento devido às complicações da prematuridade e do baixo peso, enquanto o segundo grupo necessita de cuidados intensivos para a prematuridade em menor magnitude que o grupo anterior, sobretudo, pela presença de má formações congênitas, sendo que em muitos casos há necessidade de tratamento cirúrgico nas primeiras semanas de vida.

De fato, o óbito e o desenvolvimento da SNT acomete de forma diferente estes dois grupos. A mortalidade entre os RN de muito baixo peso é muito superior à observada entre o grupo de maior peso (22% vs 8%) e acomete os RN de muito baixo peso mais precocemente com mediana do óbito ao sexto dia de vida. Já quanto ao surgimento de infecção, cerca de 22% dos RN internados apresentam pelo menos um episódio de IPCS, mas a incidência é maior (34%) quando se leva em consideração apenas os RN de muito baixo peso com mediana de ocorrência no décimo quarto dia de vida, sendo uma clara ameaça a aqueles RN que sobrevivem as complicações da primeira semana de vida. Os valores observados no presente estudo são inferiores ao que foi reportado pela Rede Brasileira de Pesquisa Neonatal que encontrou incidência de 47% de IPCS entre RN de muito baixo peso, sendo 24% laboratorialmente confirmadas.⁶ No entanto as taxas de incidência observadas foram superiores às reportadas em países desenvolvidos como mostram os dados do *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD Neonatal Research Network)* que revelam 21% de incidência de SNT em RN de muito baixo peso nos Estados Unidos.² A densidade de incidência de IPCS encontrada no presente estudo, de 18,6 IPCS por 1000 CVC-dia, entre todos os RN incluídos no estudo, e de 21,4 IPCS por 1000 CVC-dia entre os RN de muito baixo peso, se assemelha à encontrada em outros estudos brasileiros, que variaram de 13,3 a 25,3 IPCS por 1000 CVC-dia,¹⁶⁻¹⁹ e a reportada pela ANVISA de 15,7 por 1000 CVC-dia, que reúne notificações de um grande número de serviços de

neonatologia no país.²⁰ Porém, esses números ainda estão bastante acima do observado em países desenvolvidos. Dados dos sistemas nacionais de vigilância de IRAS em neonatologia mostram uma densidade de incidência de IPCS de 1,3 por 1000 CVC-dia nas UTIN dos EUA e de 8,6 por 1000 CVC-dia entre RN de muito baixo peso na Alemanha.^{21,22}

As infecções por bactérias gram positivas e especialmente por ECoN foram mais frequentemente observadas. Esse resultado está de acordo com o observado em outros estudos.^{2,23,24} O predomínio de ECoN pode refletir o atual estágio de complexidade da terapia intensiva neonatal, pois essas infecções estão relacionadas à acessos vasculares profundos a que são submetidos esses pacientes. Estas infecções tem menor virulência e, portanto, uma menor letalidade, porém isto pode ser devido à dificuldade em estabelecer quando o ECoN é causa de infecção e não apenas contaminante, podendo superestimar o real papel destes organismos na sepse neonatal tardia.²⁵ Estes agentes geralmente são resistentes à oxacilina, sendo tratados com vancomicina, o que explica, em parte, porque a vancomicina é o antimicrobiano mais utilizado na UTIN. No entanto, restrição ao uso da vancomicina nos esquemas empíricos de tratamento da SNT tem sido recomendada, como uma forma de evitar a emergência de *S. aureus* e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina.²⁶⁻²⁸ Além disso, foi observado mais recentemente que o uso de vancomicina pode estar relacionado a um aumento dos casos de SNT por bactérias gram negativas.^{29,30} Estudos internacionais e no Brasil demonstraram que o uso de oxacilina, ao invés da vancomicina, no primeiro esquema empírico para SNT, em UTIN onde *S. aureus* resistente à oxacilina não é endêmico, é seguro, pois não aumentou a mortalidade ou letalidade por ECoN e reduziu o número de IPCS – CVC, apesar de prolongar o tempo de tratamento das infecções por ECoN.^{26,27,31}

Entre as infecções por bactérias gram negativas, reconhecidamente infecções mais graves e com maior letalidade, até um terço dos isolados apresentaram resistência às cefalosporinas, caracterizando enterobactérias produtoras de β -lactamases de espectro estendido, fato preocupante e que ameaça o uso de cefalosporinas para tratamento de infecções em UTIN. Já foi demonstrado em outros estudos que o uso abusivo de cefalosporinas em

UTIN é capaz de gerar resistência às esses antimicrobianos na flora da UTIN de forma rápida.³² Isso ressalta a importância do uso racional de antimicrobianos na UTIN, apesar de inúmeras diretrizes sobre os perigos do uso abusivo de antimicrobianos, em no nosso estudo 78% dos RN receberam algum antimicrobiano, enquanto apenas 22% teve um diagnóstico de infecção. Cerca de 60% dos RN receberam esquema antimicrobiano para sepse neonatal precoce e com uma mediana de uso de seis dias, apesar de apenas 1,8% destes terem sepse neonatal precoce confirmada por cultura. Estudos já comprovaram que o uso desnecessário e prolongado do esquema de sepse precoce é fator de risco para sepse neonatal tardia, enterocolite e óbito^{33,34} e que a proporção de sepse neonatal precoce confirmada por cultura em RN que recebem antimicrobianos para sepse precoce é inferior a 5%.³⁵ Antimicrobianos como cefepime e meropenem foram as drogas com ação contra bactérias gram negativas mais utilizadas, enquanto o uso de um aminoglicosídeo como amicacina teve um uso bem inferior. O uso de um aminoglicosídeo como primeira opção para tratamento da sepse neonatal tardia é uma estratégia para reduzir o número de enterobactérias multirresistentes. Notadamente, nenhuma bactéria produtora de carbapenemase, capaz de ser resistente aos carbapenêmicos foi detectada, sugerindo que a emergência deste tipo de resistência não ocorre tão facilmente quanto a resistência às cefalosporinas.

Realizou-se uma análise de sobrevida para quantificar o risco de óbito e de desenvolver infecção nos dois grupos durante os primeiros 90 dias de vida. De fato, entre os prematuros de muito baixo peso ao nascer, o HR para o tempo até o óbito foi de 4,06 nos primeiros 60 dias de vida e de 1,76 para o tempo até o primeiro episódio de IPCS tardia nos primeiros 36 dias, ajustado por sexo, score de APGAR <5 no quinto minuto, pela presença de má formação congênita e pela exposição prévia a antibióticos para sepse neonatal precoce. Esse grupo é exposto a procedimentos relacionados à assistência como acesso vascular profundo ou ventilação mecânica logo nos primeiros dias de vida, período de maior fragilidade do RN prematuro, sendo este o momento mais delicado na UTIN, com maior risco para desenvolver infecção e morrer. Já o segundo grupo, formado por RN de maior peso e idade gestacional, apresentou um HR de 2,94 para o tempo um episódio de

IPCS tardia a partir do 37º dia de vida. Este grupo possui uma proporção maior de má formações congênitas e patologias cirúrgicas, necessitando de acesso vasculares profundos e ventilação mecânica para manejo de patologias complexas e complicações cirúrgicas em momentos mais tardios de sua internação na UTIN.

Concluindo, este é um estudo prospectivo realizado em uma unidade de referência regional, adequado para o estudo da mortalidade e do impacto das IRAS, já que recebe uma grande proporção de pacientes com maior risco de óbito e de desenvolver infecção: RN prematuros e RN com má formações congênitas e patologias cirúrgicas. É a primeira vez que uma análise de sobrevivência de RN brasileiros de alto risco, que necessitam de UTIN, é realizada, descrevendo a epidemiologia do óbito e do adoecimento por infecção nesta população nos seus primeiros 90 dias de vida. Estas informações são cruciais nesse momento em que a prevenção do óbito neonatal se torna a principal medida de redução da mortalidade infantil no país após décadas de redução significativa do óbito pós-natal. Medidas como higiene das mãos, pacotes de medidas de prevenção de infecção de corrente sanguínea relacionada a acessos vasculares, cirurgia segura e uso racional de antimicrobianos são extremamente necessárias para redução do impacto destas infecções e do óbito em RN que necessitam de terapia intensiva ao nascimento, atentando para os momentos diferentes de risco que existem durante o tempo de internação entre grupos diferentes de RN de acordo com o peso ao nascimento.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, *Saúde Brasil 2014: uma análise da situação de saúde e das causas externas*. 1ª edição. Ministério da Saúde, Brasília, 2015.
2. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285–291.

3. Downey LC, Smith PB, Benjamin DK, Jr. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev.* 2010;86:S7–12.
4. Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care–associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control.* 2007;35(3):177–182.
5. Holmes A, Dore CJ, Saraswatula A, et al. Risk factors and recommendations for rate stratification for surveillance of neonatal healthcare-associated bloodstream infection. *J Hosp Infect.* 2008; 68(1):66–72.
6. de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study. *J Trop Pediatr.* 2014;60(6):415-21.
7. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol.* 2003;27(4):293-301.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas de população dos municípios brasileiros com data referencia em 1º de julho de 2014. Disponível em www.ibge.gov.br/home/presidência/noticias/pdf/analise_estimativas_2014.pdf
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde – Neonatologia. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 1ª ed.; 2013.
10. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
11. Kaplan E.L, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association.* 1958;53:457-81.

12. Mantel, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports*. 1966;50(3):163–70
13. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*. 1972;34(2):187-220.
14. Schoenfeld D. Chi-squared goodness-of-fit tests for the proportional hazards regression model. *Biometrika*. 1980;67(1):145-153.
15. Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med*. 1984;3(2):143-52.
16. Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, Santos RM, Costa ML, Frota AC, Wey SB. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(9):772-7.
17. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control*. 2007;35(3):183-9.
18. Romanelli RM, Anchieta LM, Mourão MV, Campos FA, Loyola FC, Jesus LA, Armond GA, Clemente WT. [Notification of healthcare associated infections based on international criteria performed in a reference neonatal progressive care unity in Belo Horizonte, MG]. *Rev Bras Epidemiol*. 2013;16(1):77-86.
19. Urzedo JE, Levenhagen MM, Pedroso RS, Abdallah VO, Sabino SS, Brito DV. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(3):321-6.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim Informativo: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 11, Ano VI. Avaliação dos

indicadores nacionais de infecção relacionada à assistência ano de 2014 e relatório de progresso. Brasília. 2015.

21. Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(12):1200-6.

22. Leistner R, Piening B, Gastmeier P, Geffers C, Schwab F. Nosocomial infections in very low birthweight infants in Germany: current data from the National Surveillance System NEO-KISS. *Klin Padiatr.* 2013;225(2):75-80.

23. Brodie SB, Sands KE, Gray JE, et al. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:56–65

24. Gowda H, Norton R, White A, Kandasamy Y. Late Onset Neonatal Sepsis - A 10 Year Review from North Queensland, Australia. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; Epub ahead publication.

25. Healy CM, Baker CJ, Palazzi DL, Campbell JR, Edwards MS. Distinguishing true coagulase-negative Staphylococcus infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2013;33(1):52-8.

26. Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:273–8.

27. Hemels MA, Van den Hoogen A, Verboon-Maciolet MA, Fleer A, Krediet TG. A seven-year survey of management of coagulase-negative staphylococcal sepsis in the neonatal intensive care unit: vancomycin may not be necessary as empiric therapy. *Neonatology.* 2011;100:180–5.

28. Iosifidis E, Evdoridou I, Agakidou E, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus outbreak in a neonatal intensive care unit: epidemiology, molecular analysis and risk factors. *Am J Infect Control*. 2013;41:857–61.
29. Van Houten MA, Uiterwaal CS, Heesen GJ, Arends JP, Kimpen JL. Does the empiric use of vancomycin in pediatrics increase the risk for Gram-negative bacteremia? *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:171–7.
30. Somily AM, Alsubaie SS, BinSaeed AA, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the neonatal intensive care unit: does vancomycin play a role? *Am J Infect Control*; 2014;42:277–82.
31. Romanelli RM, Anchieta LM, Bueno E, et al. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative *Staphylococcus*. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:472–8.
32. Lee J, Pai H, Kim YK, et al. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(3):629-37.
33. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):58-66.
34. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159(5):720-5.
35. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2012;39:61–68.

Quadro 1. Definições das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016.

| IRAS precoce | Fatores de risco maternos para IRAS precoce |
|--|--|
| <p>De provável origem materna, são aquelas que se manifestam clinicamente nas primeiras 48 horas de vida com fatores de risco maternos para infecção.</p> <p>*As definições de infecção primária de corrente sanguínea e pneumonia descritas são utilizadas para IRAS precoce e tardia</p> | <p>Bolsa rota > 18 horas; cerclagem; trabalho de parto em gestação < 35 semanas; procedimento de medicina fetal há < 72 horas; febre materna nas últimas 48 horas; corioamnionite; colonização por EGB sem profilaxia intraparto.</p> |
| IRAS tardia | Infecção primária de corrente sanguínea laboratorial |
| <p>De provável origem hospitalar, são aquelas que se manifestam após as primeiras 48 horas de vida.</p> <p>As principais IRAS tardias são a infecção primária de corrente sanguínea de diagnóstico laboratorial ou clínico, pneumonia, meningite, enterocolite necrosante e infecção de sítio cirúrgico.</p> | <p><u>Critério 1:</u> Hemocultura positiva por microrganismo não contaminante de pele e sem outro sítio de infecção.</p> <p><u>Critério 2:</u> Sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa ou relação com infecção em outro sítio E microrganismos contaminantes da pele cultivados em duas hemoculturas de locais diferentes OU estafilococo coagulase negativa cultivado em uma hemocultura se paciente com cateter vascular central.</p> |
| | Infecção primária de corrente sanguínea clínica |
| | <p>Sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa ou</p> |

| | |
|--|--|
| | relação com infecção em outro sítio E hemograma com escore de Rodwell ≥ 3 (Rodwell et al., 1988) ou proteína C reativa $> 1\text{mg/dl}$ E hemocultura não realizada ou negativa E terapia antimicrobiana instituída pelo médico assistente |
| | Pneumonia |
| | Paciente com 2 ou mais radiografias de tórax seriadas com infiltrado persistente, novo ou progressivo, consolidação, cavitação ou pneumatocele E piora da troca gasosa E pelo menos 3 dos achados: instabilidade térmica, leucocitose ou leucopenia, mudança ou aumento da secreção traqueal, sibilância ou roncos, bradicardia. |
| | Meningite |
| | <u>Critério 1</u> : microrganismo isolado do líquido E terapia antimicrobiana instituída pelo médico assistente. <u>Critério 2</u> : Sinais e sintomas sem causa reconhecida E aumento de leucócitos no líquido E aumento de proteínas ou diminuição de glicose ou bacterioscopia |

| | |
|--|---|
| | positiva no líquido. |
| | Enterocolite necrosante |
| | Pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem causa reconhecida: vômitos, distensão abdominal, resíduos pré-alimentares ou sangue nas fezes E pelo menos uma das seguintes alterações radiológicas abdominais: pneumoperitônio, pneumatose intestinal, alças do intestino delgado imóveis |
| | Infecção de sítio cirúrgico |
| | Infecção que ocorra até 30 dias após a cirurgia ou um ano se colocação de prótese. <u>Critério 1:</u> drenagem purulenta de incisão. <u>Critério 2:</u> microrganismo isolado em cultura obtida assepticamente de secreção de ferida operatória. <u>Critério 3:</u> sinais e sintomas de infecção de ferida e abertura deliberada pelo cirurgião. <u>Critério 4:</u> diagnóstico de infecção de sítio cirúrgico pelo cirurgião. |

Tabela 1. Características dos RN incluídos no estudo, Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016 (continua)

| Variáveis | < 1500g (n,%) N= 563 | ≥ 1500g (n,%) N= 943 | Valor de p |
|------------------------------------|--|---------------------------------------|-------------------|
| Idade gestacional (semanas) | | | |
| < 28 | 236 (42) | 6 (1) | <0,01 |
| 29 – 34 | 307 (54) | 349 (37) | |
| ≥ 35 | 20 (4) | 588 (62) | |
| Tipo de parto | | | |
| Cesárea | 347 (62) | 575 (61) | 0,80 |
| Normal | 216 (38) | 368 (39) | |
| Tempo de bolsa rota | | | |
| No ato | 393 (70) | 616 (65) | <0,01 |
| < 18 horas | 67 (12) | 165 (18) | |
| 18 – 72 horas | 32 (6) | 74 (8) | |
| > 72 horas | 71 (12) | 88 (9) | |
| Sexo | | | |
| Masculino | 296 (53) | 509 (54) | 0,35 |
| Feminino | 267 (47) | 431 (45) | |
| Indeterminado | 0 (0) | 3 (1) | |

Tabela 1. Características dos RN incluídos no estudo, Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016 (continuação)

| Variáveis | < 1500g (n,%) N= 563 | ≥ 1500g (n,%) N= 943 | Valor de p |
|----------------------------------|--|---------------------------------------|-------------------|
| Escore APGAR no 5º minuto | | | |
| ≤ 5 | 29 (5) | 39 (4) | 0,36 |
| Má formação congênita* | 25 (4) | 367 (39) | <0,01 |
| Patologia cirúrgica** | 33 (6) | 276 (29) | <0,01 |
| Tempo de CVC (dias) | | | |
| 0 | 14 (2) | 239 (25) | <0,01 |
| 1 – 7 | 140 (25) | 281 (26) | |
| 8 – 14 | 118 (21) | 150 (16) | |
| 15 – 21 | 105 (19) | 97 (10) | |
| ≥ 22 | 186 (33) | 176 (19) | |
| Tempo de VM (dias) | | | |
| 0 | 203 (36) | 535 (57) | <0,01 |
| 1 – 7 | 174 (31) | 250 (26) | |
| 8 – 14 | 67 (12) | 72 (8) | |
| 15 – 21 | 18 (3) | 25 (3) | |
| ≥ 22 | 101 (18) | 61 (6) | |

* Incluem as má formações maiores cardíacas, do sistema nervoso central, do trato gastrointestinal e do trato urinário.

** Incluem as principais patologia cirúrgicas, entre elas gastrosquise, onfalocele, atresia de esôfago, hérnia diafragmática, enterocolite necrotizante, obstrução intestinal, entre outras.

Tabela 2. Densidade de incidência de IPCS entre os RN incluídos no estudo, Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016

| Peso ao nascimento | IPCS laboratorial | IPCS clínica | IPCS total | CVC-dia | DI de IPCS x 1.000 |
|---------------------------|--------------------------|---------------------|-------------------|----------------|---------------------------|
| < 1500g | 172 | 71 | 243 | 11365 | 21,4 |
| ≥ 1500g | 146 | 46 | 192 | 12026 | 15,9 |
| TOTAL | 318 | 117 | 435 | 23391 | 18,6 |

Tabela 3. Distribuição dos patógenos causadores de IPCS confirmado por hemocultura ou cultura de líquido entre os RN incluídos no estudo, Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016.

| | < 1500g n (%) | ≥ 1500g n (%) | Total N(%) |
|-----------------------------------|------------------|------------------|---------------|
| BACTÉRIAS GRAM POSITIVAS | | | |
| Estafilococos coagulase negativa* | 94 (55) | 64 (43) | 158 (50) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 19 (11) | 12 (8) | 31 (10) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 8 (5) | 13 (9) | 21 (7) |
| BACTÉRIAS GRAM NEGATIVAS | | | |
| <i>Klebsiella sp</i> | 10 (6) | 15 (10) | 25 (8) |
| <i>Enterobacter sp</i> | 11 (6,5) | 10 (7) | 21 (7) |
| <i>Serratia marcescens</i> | 6 (3,5) | 7 (5) | 13 (4) |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 (0,5) | 4 (3) | 5 (2) |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 1 (0,5) | 2 (1) | 3 (1) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 (2) | 0 | 3 (1) |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 3 (2) | 0 | 3 (1) |
| Outras** | 2 (1) | 5 (3) | 7 (2) |
| FUNGOS | | | |
| <i>Candida sp</i> | 2 (1) | 4 (3) | 6 (2) |
| <i>Candida albicans</i> | 4 (2,5) | 7 (5) | 11 (3) |
| <i>Candida guilliermondii</i> | 2 (1) | 3 (2) | 5 (1) |
| <i>Candida lusitanea</i> | 2 (1) | 1 (0,5) | 3 (1) |
| <i>Candida tropicalis</i> | 1 (0,5) | 1 (0,5) | 2 (0,5) |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 2 (1) | 0 | 2 (0,5) |
| TOTAL | 170 (100) | 148 (100) | 318 (100) |

* *Staphylococcus epidermidis*, *S. capitis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, entre outros

** 2 isolados de *Stenotrophomonas maltophilia* e *Ralstonia pickettii*; 1 isolado de *Morganella morganii*, *Pantoea agglomerans* e *Serratia liquefacians*

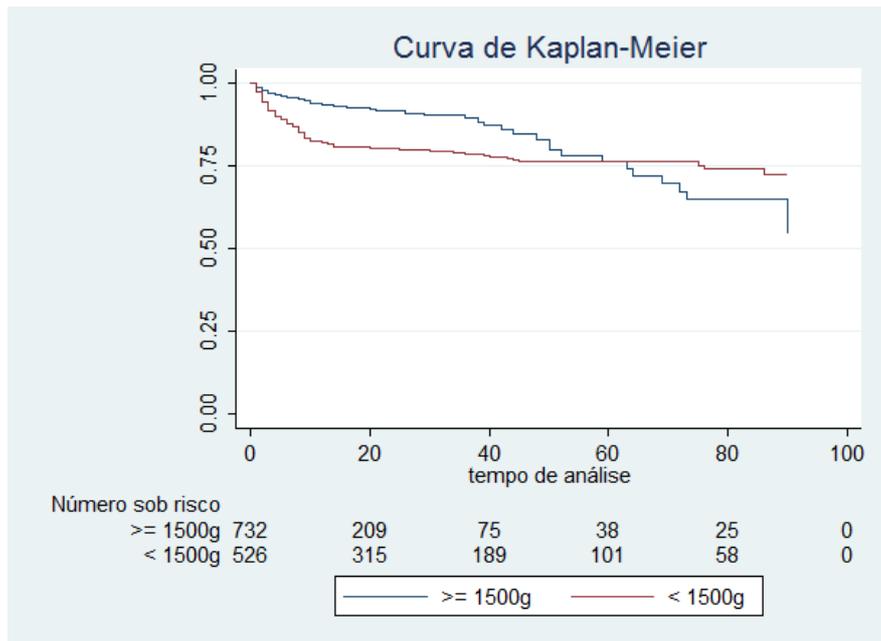
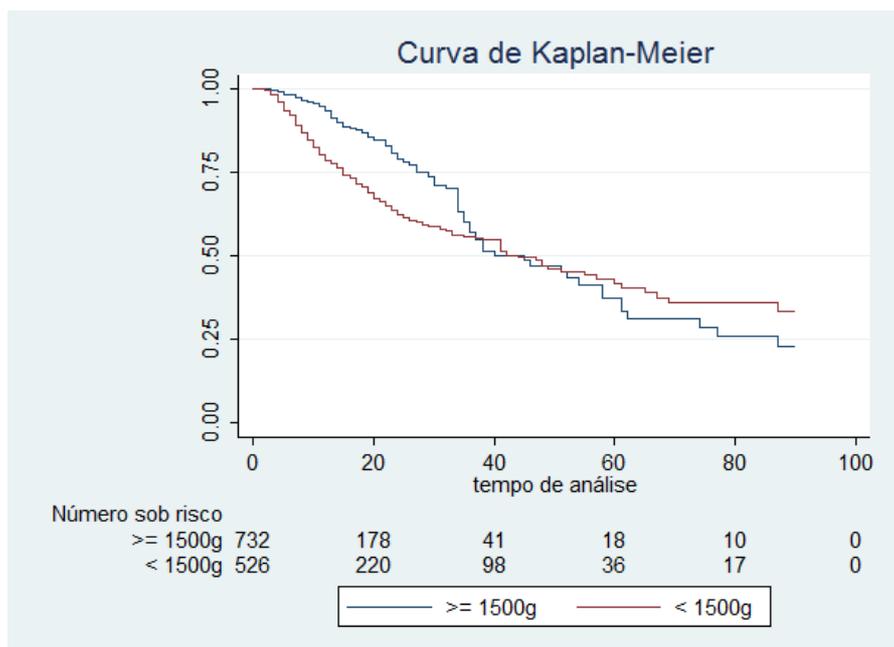
A**B**

Figura 1. Curva de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier. A. Tempo até óbito. B. Tempo até o primeiro episódio de IPCS. Brasília, janeiro de 2014 a dezembro de 2016.

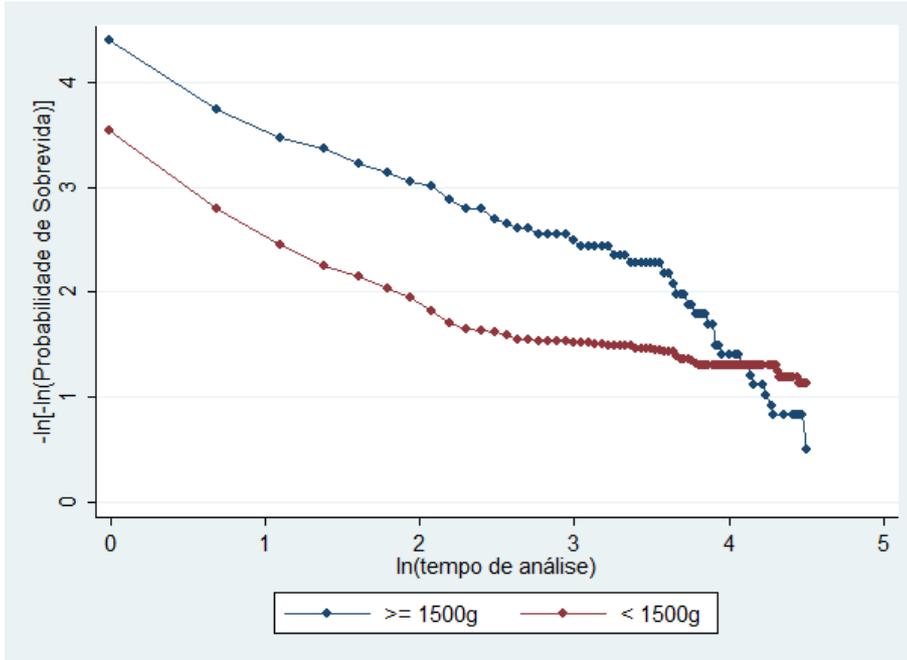
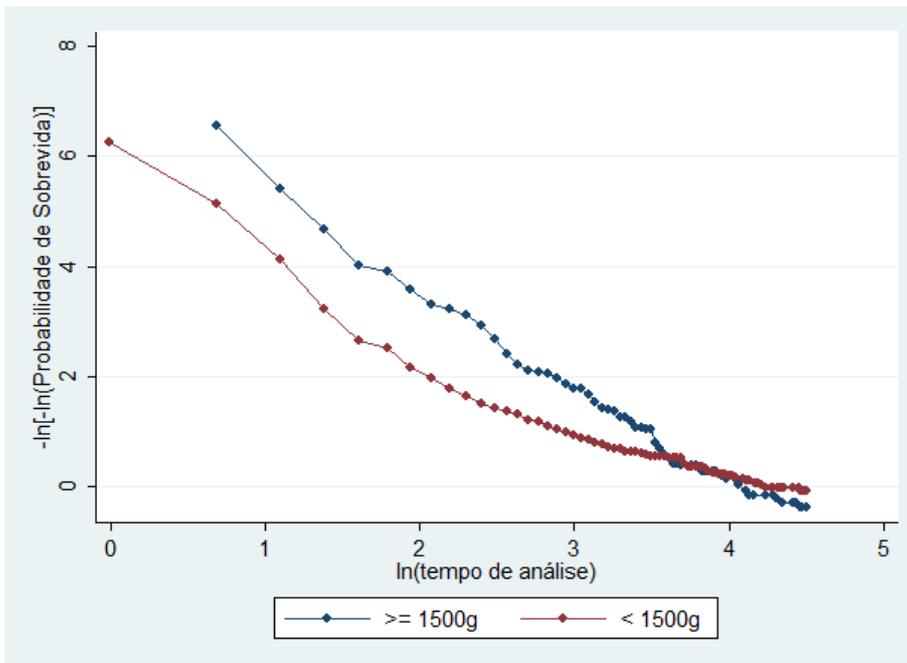
A**B**

Figura 2. Curva de Log-Log de sobrevivência. A. Tempo até óbito. B. Tempo até o primeiro episódio de IPCS. Brasília, Janeiro de 2014 a Dezembro de 2016.

Tabela 4. Análise de resíduos de Schoenfeld das variáveis avaliadas no modelo com desfecho o tempo até o óbito.

| Variáveis | rho | qui² | Valor de p |
|---|------------|------------------------|-------------------|
| Peso ao nascimento < 1500g | -0,219 | 6,31 | 0,01 |
| Sexo masculino | -0,029 | 0,16 | 0,69 |
| Presença de mal formação congênita | 0,017 | 0,04 | 0,84 |
| Valor de APGAR ≤ 5 no 5º minuto de vida | - 0,153 | 4,13 | 0,05 |
| Uso prévio de ampicilina e gentamicina | 0,052 | 0,48 | 0,49 |

Tabela 5. Análise de resíduos de Schoenfeld das variáveis avaliadas no modelo com desfecho o até o primeiro episódio de infecção primária de corrente sanguínea.

| Variáveis | rho | qui² | Valor de p |
|---|------------|------------------------|-------------------|
| Peso ao nascimento < 1500g | -0,248 | 17,30 | 0,01 |
| Sexo masculino | 0,090 | 2,49 | 0,11 |
| Presença de mal formação congênita | 0,084 | 1,75 | 0,18 |
| Valor de APGAR ≤ 5 no 5º minuto de vida | -0,047 | 0,67 | 0,41 |
| Uso prévio de ampicilina e gentamicina | 0,049 | 0,73 | 0,39 |

Tabela 6. *Hazard ratio* das variáveis avaliadas no modelo com desfecho o tempo até o óbito.

| Variáveis | HR* (IC95%) | valor de p |
|---|--------------------|-------------------|
| Peso ao nascimento <1500g (de 0 a 60 dias) | 4,06 (2,75 – 6,00) | < 0,01 |
| Peso ao nascimento ≥ 1500g (de 61 a 90 dias) | 2,22 (0,56 – 8,33) | 0,26 |
| Sexo masculino | 1,36 (1,01 – 1,84) | 0,04 |
| Presença de mal formação congénita | 4,09 (2,77 – 6,04) | < 0,01 |
| Valor de APGAR ≤ 5 no 5º minuto de vida | 3,35 (2,19 – 5,12) | < 0,01 |
| Uso prévio de ampicilina e gentamicina | 1,19 (0,84 – 1,68) | 0,32 |

*HR: *Hazard ratio*

Tabela 7. *Hazard ratio* das variáveis avaliadas no modelo com desfecho o tempo até o primeiro episódio de infecção primária de corrente sanguínea.

| Variáveis | HR* (IC95%) | valor de p |
|---|--------------------|-------------------|
| Peso ao nascimento <1500g (de 0 a 36 dias) | 1,76 (1,31 – 2,36) | < 0,01 |
| Peso ao nascimento ≥ 1500g (de 37 a 90 dias) | 2,94 (1,92 – 4,34) | < 0,01 |
| Sexo masculino | 1,18 (0,95 – 1,46) | 0,13 |
| Presença de má formação congénita | 1,01 (0,74 – 1,36) | 0,97 |
| Valor de APGAR ≤ 5 no 5º minuto de vida | 0,92 (0,57 – 1,46) | 0,74 |
| Uso prévio de ampicilina e gentamicina | 0,84 (0,67 – 1,07) | 0,16 |

*HR: *Hazard ratio*

OBS: O óbito foi considerado como um risco competitivo na análise

6. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Brasil alcançou a meta 4 dos ODM, isto é, a redução por dois terços da mortalidade infantil no país de 1990 a 2015. No entanto, esta redução deve-se, sobretudo, à diminuição na mortalidade pós-neonatal. Com isto, a prevenção do óbito neonatal passa a ser uma prioridade em uma nova agenda de desenvolvimento pós-2015. Uma das principais causas preveníveis de óbito no período neonatal são as infecções, e à medida que os cuidados intensivos neonatais e a tecnologia em saúde tornam-se mais acessíveis para recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ou recém-nascidos com graves má formações congênitas em todo país, as IRAS, tanto de origem precoce e tardia, destacam-se como uma importante causa de morbimortalidade a ser combatida e prevenida para não ameaçar a sobrevivência de RN que agora sobrevivem às complicações da prematuridade e de patologias congênitas graves, que no passado resultavam em óbito precoce, na maioria dos casos.

Na revisão sistemática realizada observou-se que o impacto das IRAS neonatais é relevante no país, com uma densidade de incidência IPCS e PAV superior a observada em países desenvolvidos. De fato, as IRAS acometem os RN de forma desigual, sendo de três a 20 vezes mais incidente em países em desenvolvimento do que em países desenvolvidos (Ganatra & Zaidi, 2010; Zaidi et al., 2005). A densidade de incidência de IPCS e PAV combinada, encontrada entre os estudos incluídos na revisão, que inclui apenas estudos de hospitais que publicam suas taxas e tem um sistema de vigilância de IRAS implantado, o que costuma representar melhor qualidade nos dados apresentados, foi de 9,12 IPCS por 1.000 CVC-dia e 8,17 PAV por 1.000 VM-dia. Números muito superiores aos observados nos sistemas de vigilância de IRAS americano, de 1,3 IPCS por 1.000 CVC-dia e 0,9 PAV por 1.000 VM-dia (Hocevar et al., 2012) e no sistema alemão, que, somente entre recém-nascidos de muito baixo peso

(<1.500g de peso ao nascimento), detecta densidade de incidência de IPCS de 8,6 por 1.000 CVC-dia e de PAV de 2,7 por 1.000 ventiladores-dia (Leistner et al., 2013). A ANVISA publicou pela primeira vez em 2015, utilizando dados de 2014, as taxas de IRAS dos serviços de saúde no Brasil, incluindo uma densidade de incidência de IPCS de 15,7 por 1.000 CVC-dia em UTIN (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2015). Esse é um número ainda mais alto e alerta para a alta incidência de IRAS nos serviços de neonatologia do país. Os dados da magnitude de IRAS no Brasil são escassos devido ao baixo número de publicações e pela ausência de informação sobre a qualidade da vigilância de IRAS realizada nos serviços monitorados pelo sistema de vigilância da ANVISA, espalhados em um país diverso e desigual.

De fato, na revisão sistemática foram identificados poucos estudos que preenchiam os critérios de inclusão, e uma baixa representatividade geográfica, com a maioria dos estudos concentrada em hospitais universitários ou privados do sul e sudeste do país, sem nenhum estudo das regiões norte e centro-oeste, uma lacuna que esta tese tenta preencher. Foi observada uma grande heterogeneidade entre os estudos. Além de uma diferença no tamanho da amostra, nos critérios de IRAS utilizados, apesar da padronização dos critérios de infecção da ANVISA, há sobretudo muita heterogeneidade na forma de reportar as taxas de IRAS, com o uso de diferentes numeradores e denominadores entre os autores dos estudos, para as principais taxas de IRAS. Isto é grave, pois dificulta a uniformização dos dados e divulgação do impacto das IRAS em neonatologia, quando há uma urgência destes dados para direcionar as políticas públicas de saúde. Recentemente, uma extensão do *STROBE* (*Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*), focada em infecções durante o período neonatal (*STROBE-NI*) tenta padronizar o reporte das IRAS em neonatologia de forma global para fomentar a comparação, o intercâmbio entre serviços e países e organizar uma resposta global ao combate as infecções no período neonatal (Fitchett et al., 2016). Tal ferramenta pode ser

útil para os serviços de neonatologia espalhados pelo país, com objetivo de uniformizar o reporte de IRAS nesta população no Brasil.

Entre as limitações durante a revisão sistemática, não foi pesquisada a literatura cinzenta, como relatórios de serviços de saúde, publicações não indexadas ou anais de congressos, onde certamente há mais dados sobre IRAS publicado. Porém, mesmo incluindo apenas estudos publicados em revistas indexadas aos principais banco de dados utilizados por pesquisadores no Brasil, a heterogeneidade foi grande e difícil de ser manejada. Para tanto, foi elaborado um escore de qualidade, levando em consideração os principais pontos de heterogeneidade que antecipamos antes da análise dos estudos, e foi realizada uma meta-análise aplicando um estimador de efeitos de qualidade nos modelos. Este método favorece estudos maiores e reduz a incerteza em torno da estimativa combinada, além de ser robusto à subjetividade na avaliação da qualidade e também mantém uma variação observada inferior, quando comparada com o modelo de efeitos aleatórios (Doi et al., 2015).

Durante a revisão de literatura e no estudo de revisão sistemática foi observado que não havia uma estimativa da incidência de sepse neonatal precoce no Brasil e poucos estudos faziam uma diferença entre IRAS precoce e tardia no momento de reportar os dados. Portanto, foi realizado um estudo voltado apenas para as IRAS que se manifestavam nas primeiras 72 horas de vida, refletindo as infecções de origem materna relacionadas aos cuidados de pré-natal e durante o parto, e foi analisado a principal medida preventiva de SNP, a profilaxia intraparto com antibióticos com o objetivo de reduzir a infecção neonatal precoce por EGB. No presente estudo identificou-se uma incidência de sepse neonatal de 1,7 por 1.000 NV, praticamente o dobro do estimado nos Estados Unidos e na Inglaterra, de 0,98 e 0,9 por 1.000 NV respectivamente (Verani et al., 2010; Vergnano et al., 2011), e com uma alta letalidade, de 44%. Conforme descrito na literatura, há um predomínio de EGB e *E. coli*, porém eles representaram em nosso estudo um terço dos casos e metade dos óbitos. Outros estreptococos, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus*

influenza não tipável e outras enterobactérias responderam pelos casos restantes. Importante ressaltar que nenhum caso de *Listeria monocytogenes* foi identificado no estudo, um patógeno reportado na América do Norte e relacionado a surtos de fonte alimentar (Okike et al., 2013).

Há mais de uma década a estratégia de rastrear a colonização por EGB em gestante por meio de swab vaginal-retal e realizar profilaxia antibiótica intraparto baseada no resultado do rastreio ou em fatores de risco para SNP foi capaz de reduzir a incidência e a letalidade de SNP em países desenvolvidos, às custas da redução da incidência de infecções por EGB. Nos Estados Unidos, por exemplo, a prevalência de colonização por EGB em gestantes é de 26% (Campbell, 2000) e a incidência de SNP por EGB caiu de 1,7 para 0,34 por 1.000 NV do início da década de 90 até 2009 (Verani et al., 2010). No Brasil, o rastreio da gestante e PAI não é uma política pública estabelecida e há poucos dados do impacto da estratégia nos serviços que o realizam no país. Foi analisado o impacto da profilaxia antibiótica intraparto comparando dados dos anos de 2012 e 2013, antes da implantação da PAI no hospital, com o período de 2014, quando a PAI foi efetivamente implantada no hospital, até setembro de 2015. Encontrou-se uma prevalência de colonização por EGB entre gestantes de 24%, que corresponde ao observado nos Estados Unidos e em outros estudos brasileiros (Costa et al., 2008; Nomura et al., 2009; Zusman et al., 2006). Foi observada redução na incidência de SNP, sendo que nenhum caso de EGB, agente mais frequente de SNP no período anterior à PAI, fosse detectado no período após implantação da estratégia de PAI.

No entanto, há preocupações que a PAI resulte em aumento da incidência de outros microrganismos resistentes à ampicilina, especialmente no aumento das infecções por *E. coli*. De fato, foi observado nos Estados Unidos, um aumento da incidência das infecções por *E. coli* entre prematuros de muito baixo peso, com alta letalidade nesta população (Bizzarro et al., 2008; Stoll et al., 2002). Na presente pesquisa não observou-se o aumento das infecções por *E. coli*, mas elas acometeram RN prematuros de muito baixo peso e tiveram uma letalidade de 80%.

Sobre a resistência aos antimicrobianos do esquema antibiótico usualmente prescrito para SNP, ampicilina e gentamicina, não foi encontrada nenhuma resistência do EGB à ampicilina, porém todas as *E. coli* eram resistentes a ampicilina e um caso de um total de cinco, estava resistente à gentamicina. Este é um achado preocupante, pois se trata de infecções precoces, cuja a origem é a flora materna, e não uma flora hospitalar exposta à antimicrobianos como geralmente acontece na SNT. A resistência a esse primeiro esquema antimicrobiano pode implicar no uso precoce de antimicrobianos de espectro de ação mais amplo, podendo comprometer as opções terapêuticas das infecções tardias, durante a internação do RN.

Entre os casos confirmados de SNP, observou-se que antes do protocolo de PAI, apenas 11% dos que tinham indicação de antibiótico profilático de acordo com as diretrizes americanas e europeias, efetivamente receberam algum antibiótico. No segundo momento, essa proporção aumentou para 55%. Mesmo assim, a proporção de gestantes com filhos com SNP com indicação de terem recebido PAI que não receberam antibiótico é alta, caracterizando oportunidades perdidas para a profilaxia. Esforços para aumentar a adesão ao protocolo ainda são necessárias, um estudo que avaliou a estratégia de PAI no Brasil, encontrou até 57% de adesão inadequada a PAI (Costa et al., 2010).

Fica claro que estratégias para a prevenção de SNP são necessárias no país, apesar de que o presente estudo é limitado por se tratar de uma revisão de dados de casos individuais, sem um grupo de comparação não infectado para avaliar os fatores de risco e estratégias de prevenção de SNP de forma mais ampla. Sendo um estudo ecológico, não é possível afirmar que a redução nas infecções por EGB foi causada exclusivamente pela implantação do protocolo de PAI. Estudos maiores, incluindo vários centros, por um período de tempo mais prolongado, com um desenho de estudo prospectivo e que controle as variáveis de confusão são necessários para melhor descrever a epidemiologia da SNP e avaliar o impacto da estratégia de PAI no Brasil.

Quanto a SNT, observamos um impacto importante entre os RN internados, 22% dos RN internados apresentaram pelo menos um episódio de IPCS tardia e a densidade de incidência foi de 18,6 IPCS por 1.000 CVC-dia, sendo a incidência maior entre os RN de muito baixo peso (< 1.500g). Dados dos Estados Unidos da América do Norte apontam uma incidência de 21% de IPCS entre RN de muito baixo peso (Stoll et al., 2002) e dados da Rede Brasileira de Pesquisa Neonatal encontrou uma incidência bem superior, de 47%, sendo 24% dos episódios laboratorialmente confirmados (de Souza Rugolo et al., 2014). A densidade de incidência de IPCS está dentro do reportado por outros estudos brasileiros e próximo aos dados da ANVISA, porém bem superior ao observado nos Estados Unidos e Europa (Stoll et al., 2015; Tröger et al., 2014).

Entre os microrganismos responsáveis pelos casos de IPCS tardia predominou os ECoN, este responde por 78% dos casos de IPCS tardia nos países desenvolvidos e por 46,5% nos países em desenvolvimento (Dong & Speer, 2014). Geralmente as infecções por ECoN são mais comuns entre RN prematuros e está associada ao uso de CVC nesta população, refletindo uma assistência neonatal sofisticada. Estes são agentes de menor virulência e raramente levam ao óbito, porém são também os principais agentes de contaminação e é difícil estabelecer seu real papel como causa de infecção, podendo sua real incidência estar superestimada (Healy et al., 2013). Entre os agentes de maior virulência, não encontramos resistência bacteriana aos antimicrobianos de uso frequente na UTI entre as bactérias gram positivas, sendo que nenhum enterococo resistente a ampicilina ou vancomicina foi detectado e a incidência de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (*MRSA*) foi muito baixa. Entre as bactérias gram negativas predominaram as enterobactérias, e cerca de um terço destas eram produtoras de β -lactamase de espectro estendido (*ESBL*), conferindo resistência às cefalosporinas. Tal fato é preocupante, pois ameaça o uso de cefalosporinas de terceira e quarta geração no arsenal terapêutico das infecções tardias na UTIN. É importante notar que nenhum microrganismo produtor de carbapenemase, capaz de ser resistente aos carbapenêmicos foi detectado,

o que sugere que a emergência desta resistência seja mais difícil que a resistência às cefalosporinas em UTIN.

Esses dados de resistência bacteriana podem ser confrontados com o uso de antimicrobianos na UTIN. Quando se analisou o uso do esquema para SNP, 60% dos RN internados receberam antimicrobianos, com uma mediana de uso de seis dias. Porém, apenas 1,8% destes, tiveram SNP confirmada por cultura. Dados de outros estudos já apontaram que menos de 5% dos RN que recebem esquema antimicrobiano para SNP tem hemocultura positiva (Tripathi et al., 2012). O uso destes antimicrobianos é alto pois é muito difícil excluir infecção nos primeiros dias de vida apenas pelas manifestações clínicas do RN. Estudos sugerem uma avaliação baseada em um escore hematológico, proteína C reativa e resultados de hemocultura para retirada em até 48-60 horas do esquema antimicrobiano (Polin, 2012). O uso prolongado de esquema para SNP em RN com rastreio para infecção negativo é fator de risco para SNT, ECN e óbito (Cotten et al., 2009; Kuppala et al., 2011). Quanto ao uso de antimicrobianos para SNT, há um uso maior de vancomicina que pode ser justificado pela alta incidência de ECoN, usualmente resistentes à oxacilina e tratáveis com vancomicina. Porém, alguns autores tem recomendado restringir o uso da vancomicina no esquema empírico para SNT, para evitar o surgimento de *S. aureus* e *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, além de ser uma prática segura, pois o uso de oxacilina no esquema empírico não aumentou a mortalidade por ECoN, apesar de aumentar o número de infecções por ECoN e a mediana de uso da vancomicina (Chiu et al., 2011; Romanelli et al., 2016). Para cobertura para bactérias gram negativas predominou o uso de meropenem e cefepime, enquanto o uso de amicacina foi bem menor que estes dois. Este fato é preocupante, pois a sensibilidade dos microrganismos à amicacina é maior do que ao cefepime no estudo e o uso abusivo de cefepime e meropenem pode resultar na emergência de cepas resistentes com poucas opções terapêuticas. Portanto, mesmo com extensa preocupação quanto ao uso racional de antimicrobianos, os neonatologistas ainda podem melhorar muito as práticas de uso de antimicrobianos,

suspendendo mais precocemente os esquemas de SNP e restringindo o uso de cefalosporinas e carbapenêmicos, dando preferência ao uso de amicacina como esquema inicial para SNT.

Para melhor entender o impacto da SNT e da mortalidade entre os RN internados na UTIN foi desenvolvido um estudo de sobrevida com dois desfechos: o tempo até o óbito por qualquer causa e o tempo até o primeiro episódio de IPCS tardia, nos primeiros 90 dias de vida, entre dois grupos de comparação baseado no peso ao nascimento. Como o peso ao nascimento é um fator determinante na sobrevida e na incidência de infecção e como geralmente o grupo de muito baixo peso tem características e medidas preventivas de IRAS distintas, foi feito duas análises em um grupo de RN com peso de nascimento $< 1.500\text{g}$ e outro grupo com peso de nascimento $\geq 1.500\text{g}$. O grupo de menor peso necessita de cuidados intensivos ao nascimento devido as complicações da prematuridade e do baixo peso, enquanto o segundo grupo necessita de cuidados intensivos devido a prematuridade em menor magnitude que o grupo anterior, mas sobretudo devido a presença de má formações congênitas e complicações cirúrgicas, já que em muitos casos há necessidade de tratamento cirúrgico nas primeiras semanas de vida.

Observam-se que a mediana dos óbitos ocorria no oitavo dia de vida, enquanto a mediana da ocorrência do primeiro episódio de IPCS ocorria com 17 dias de vida, mostrando que a infecção ameaça aqueles sobreviventes das complicações dos primeiros dias de vida, sobretudo nos RN muito prematuros. De fato, entre os prematuros de muito baixo peso ao nascer, o HR para o tempo até o óbito foi de 4,06 nos primeiros 60 dias de vida e de 1,76 para o tempo até o primeiro episódio de IPCS tardia nos primeiros 36 dias, ajustado por sexo, escore de APGAR <5 no quinto minuto, pela presença de má formação congênita e pela exposição prévia a antibióticos para sepse neonatal precoce. Esse grupo é exposto a procedimentos relacionados à assistência como acesso vascular profundo ou ventilação mecânica logo nos primeiros dias de vida, período de maior fragilidade do RN prematuro, sendo este o momento mais delicado na UTIN,

com maior risco para desenvolver infecção e morrer. Já o segundo grupo, apresentou um HR de 2,94 para o tempo um episódio de IPCS tardia do 37º ao 90º dia de vida quando comparado aos RN de muito baixo peso. Este grupo é formado por RN de maior peso e idade gestacional, possuem maior risco de desenvolver infecção em períodos mais tardios de vida, devido complicações cirúrgicas e por necessidade de acesso vasculares profundos e ventilação mecânica em um período mais tardio de sua internações, para manejo de patologias complexas.

7. CONCLUSÕES

O impacto das IRAS em um serviço de referência de neonatologia no Distrito Federal mostrou-se relevante, com números superiores ao observado nos serviços de países desenvolvidos. Este estudo agrega dados importantes e inéditos para nortear as discussões e ações para prevenção de IRAS nos serviços nacionais. Entre elas, está clara a necessidade de melhorias nas padronizações das notificações e na qualidade do reporte dos dados de IRAS em neonatologia para permitir a comparação e o intercambio entre as instituições com intuito de orientar os gestores de saúde nas medidas de controle destas infecções.

Além disso, a incidência de SNP mostrou-se alta e medidas para sua redução, como prevenção do parto prematuro, implantação da pesquisa da colonização por EGB no pré-natal e profilaxia antibiótica no momento do parto, podem ser capazes de reduzir a morbimortalidade destas infecções. Novos estudos multicêntricos, com grupos de comparação entre infectados e não infectados são necessários para avaliar a estratégia de pesquisa de colonização por EGB no pré-natal e profilaxia antibiótica no momento do parto no Brasil.

A incidência de SNT também se mostrou alta, apesar de similar a outros estudo brasileiros. A SNT mostrou ser uma ameaça para o RN que necessita de cuidados intensivos ao nascimento, podendo comprometer o desenvolvimento do RN que sobrevive a primeira semana de vida. Porém, este estudo é limitado na sua validade externa, pois reflete apenas uma unidade de referencia regional do Distrito Federal, que recebe os casos mais graves, de prematuros de extremo e muito baixo peso e RN que necessitam de cirurgia, podendo, portanto, apresentar maior incidência de IRAS devido a gravidade dos RN internados. Outros estudos, incluindo outras unidades de neonatologia, representativas geograficamente no país são necessários para confirmar os achados desse estudo.

Portanto, há uma necessidade premente de que a carga das IRAS em neonatologia seja melhor entendida, que sua ocorrência seja vista como um evento adverso prevenível, que compromete a segurança dos recém-nascidos internados nos serviços de saúde do país para que políticas voltadas a redução das IRAS no período neonatal e conseqüentemente, redução da mortalidade infantil sejam implantadas com objetivo no desenvolvimento de uma sociedade igualitária, mais justa e saudável.

Mais do que nunca, este é o momento de implantar e reforçar as medidas de controle de IRAS nos serviços de neonatologia, entre elas, o aumento da adesão a higiene das mãos, *bundles* de prevenção de infecção relacionada à cateteres vasculares e uso racional de antimicrobianos, atentando para as diferenças no momento de maior risco entre grupos de RN de peso de nascimento distintos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adair CE, Kowalsky L, Quon H, et al. Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case-control study. *CMAJ* 2003;169(3):198–203.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde – Neonatologia. 1ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2013.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim Informativo: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 11, Ano VI. Avaliação dos indicadores nacionais de infecção relacionada à assistência ano de 2014 e relatório de progresso. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2015.

Barros FC, Matijasevich A, Requejo JH, et al. Recent Trends in Maternal, Newborn, and Child Health in Brazil: Progress Toward Millennium Development Goals 4 and 5. *Am J Public Health* 2010;100(10):1877–89.

Bauserman MS, Laughon MM, Hornik CP, et al. Group B Streptococcus and Escherichia coli infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(3):208–12.

Bersani I, Speer C. Nosocomial Sepsis in Neonatal Intensive Care: Inevitable or Preventable? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2012;216(4):186–90.

Bizzarro MJ. Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005;116(3):595–602.

Bizzarro MJ, Dembry L-M, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing Patterns in Neonatal Escherichia coli Sepsis and Ampicillin Resistance in the Era of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. *Pediatrics* 2008;121(4):689–96.

Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010;375(9730):1969–87.

Boghossian NS, Page GP, Bell EF, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants from Singleton and Multiple-Gestation Births. *J Pediatr* 2013;162(6):1120–1124.e1.

Campbell J. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96(4):498–503.

Chiu C-H, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a Guideline to Reduce Vancomycin Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(4):273–8.

Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement.

CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.

Costa AL dos R, Lamy Filho F, Chein MB da C, Brito LMO, Lamy ZC, Andrade KL. [Prevalence of colonization by group B Streptococcus in pregnant women from a public maternity of Northwest region of Brazil]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30(6):274–80.

Costa ND-VL, Carvalho M de, Pone SM, G. Júnior SC. Gestantes colonizadas pelo Streptococcus do grupo B e seus recém-nascidos: análise crítica da conduta adotada no Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz. *Rev Paul Pediatr* 2010;28(2):155–61.

Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123(1):58–66.

Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc Ser B* 1972;34(2):187–220.

Doi SAR, Barendregt JJ, Khan S, Thalib L, Williams GM. Advances in the meta-analysis of heterogeneous clinical trials II: The quality effects model. *Contemp Clin Trials* 2015;45(Pt A):123–9.

Dong Y, Speer CP. The role of Staphylococcus epidermidis in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? *Int J Med Microbiol* 2014;304(5–6):513–20.

Downey LC, Smith PB, Benjamin DK. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev* 2010;86 Suppl 1(SUPPL. 1):7–12.

Eickhoff TC, Klein JO, Daly AK, Ingall D, Finland M. Neonatal Sepsis and Other Infections Due to Group B Beta-Hemolytic Streptococci. *N Engl J Med* 1964;271(24):1221–8.

Evangelista MLB, de Mello Freitas FT. Group B streptococcus neonatal infection in an intensive care unit in Brazil: high fatality and missed opportunities for antibiotic prophylaxis. *Brazilian J Infect Dis* 2015;19(1):98–9.

Fiolo K, Zanardi CE, Salvadego M, et al. Taxa de infecção e sorotipos de Streptococcus agalactiae em amostras de recém-nascidos infectados na cidade de Campinas (SP), Brasil. *Rev Bras Ginecol e Obs* 2012;34(12):544–9.

Fitchett EJA, Seale AC, Vergnano S, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology for Newborn Infection (STROBE-NI): an extension of the STROBE statement for neonatal infection research. *Lancet Infect Dis* 2016;16(10):e202–13.

Ganatra HA, Zaidi AKM. Neonatal infections in the developing world. *Semin Perinatol* 2010;34(6):416–25.

Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(5):1317–26.

Hammoud MS, Al-Taiar A, Thalib L, Al-Sweih N, Pathan S, Isaacs D. Incidence, aetiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: A five-year prospective study. *J Paediatr Child Health* 2012;48(7):604–9.

Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med* 1984;3(2):143–52.

Healy CM, Baker CJ, Palazzi DL, Campbell JR, Edwards MS. Distinguishing true coagulase-negative *Staphylococcus* infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2013;33(1):52–8.

Heath PT. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. *Vaccine* 2016;34(26):2876–9.

Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC. Device-Associated Infections among Neonatal Intensive Care Unit Patients: Incidence and Associated Pathogens Reported to the National Healthcare Safety Network, 2006–2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(12):1200–6.

Hsu J, Pitt C, Greco G, Berman P, Mills A. Countdown to 2015: changes in official development assistance to maternal, newborn, and child health in 2009–10, and assessment of progress since 2003. *Lancet* 2012;380(9848):1157–68.

Jamison DT, Summers LH, Alleyne G, et al. Global health 2035: a world converging within a generation. *Lancet* 2013;382(9908):1898–955.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53(282):457–81.

Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011;159(5):720–5.

Lawn JE. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year

2000. *Int J Epidemiol* 2006;35(3):706–18.

Lawn JE. The child survival revolution: what next? *Lancet* 2014;384(9947):931–3.

Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet* 2014;384(9938):189–205.

Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet* 2016;387(10018):587–603.

Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet* 2005;365(9462):891–900.

Lawn JE, Kinney M V., Black RE, et al. Newborn survival: a multi-country analysis of a decade of change. *Health Policy Plan* 2012;27(suppl_3):iii6-iii28.

Lawn JE, Osrin D, Adler A, Cousens S. Four million neonatal deaths: counting and attribution of cause of death. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22(5):410–6.

Leistner R, Piening B, Gastmeier P, Geffers C, Schwab F. Nosocomial Infections in Very Low Birthweight Infants in Germany: Current Data from the National Surveillance System NEO-KISS. *Klin Pädiatrie* 2013;225(2):75–80.

Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379(9832):2151–61.

Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother reports* 1966;50(3):163–70.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Saúde Brasil 2014: uma análise da situação de saúde e das causas externas. 1a edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Cap. 3: Mortalidade infantil no Brasil. p 69-93.

Miura E, Martin MC. Group B streptococcal neonatal infections in Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43(5):243–6.

Murray CJL, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2197–223.

Nomura ML, Passini Júnior R, Oliveira UM, Calil R. Colonização materna e

neonatal por estreptococo do grupo B em situações de ruptura pré-termo de membranas e no trabalho de parto prematuro. *Rev Bras Ginecol e Obs* 2009;31(8):397–403.

Okike IO, Lamont RF, Heath PT. Do we really need to worry about *Listeria* in newborn infants? *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(4):405–6.

Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000–2013. *Bull World Health Organ* 2015;93(1):19–28.

Phares CR. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008;299(17):2056.

Pitt C, Greco G, Powell-Jackson T, Mills A. Countdown to 2015: assessment of official development assistance to maternal, newborn, and child health, 2003–08. *Lancet* 2010;376(9751):1485–96.

Polin RA. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 2012;129(5):1006–15.

Procianoy RS, Enéas M V., Silveira RC. Empiric guidelines for treatment of *Candida* infection in high-risk neonates. *Eur J Pediatr* 2006;165(6):422–3.

Rede Interagencial de Informações para a Saúde (RIPSA). Proporção de partos hospitalares. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/f07.def>. Acessado 25/06/2016.

Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988;112(5):761–7.

Romanelli RM de C, Anchieta LM, Bueno e Silva AC, de Jesus LA, Rosado V, Clemente WT. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative *Staphylococcus*. *J Pediatr (Rio J)* 2016;92(5):472–8.

Save the Children. State of the world's mothers: surviving the first day. London: 2013. Disponível em: http://www.savethechildrenweb.org/SOWM-2013/files/assets/common/downloads/State_of_the_WorldOWM-2013.pdf. Acessado em 15/05/2016.

Schoenfeld D. Chi-squared goodness-of-fit tests for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 1980;67(1):145–53.

Seale AC, Blencowe H, Manu AA, et al. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*

2014;14(8):731–41.

Seale AC, Blencowe H, Zaidi A, et al. Neonatal severe bacterial infection impairment estimates in South Asia, sub-Saharan Africa, and Latin America for 2010. *Pediatr Res* 2013;74(December):73–85.

de Souza Rugolo LMS, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants: A Brazilian Neonatal Research Network Study. *J Trop Pediatr* 2014;60(6):415–21.

Stoll BJ. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA* 2004;292(19):2357.

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129(1):63–71.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in Pathogens Causing Early-Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *N Engl J Med* 2002;347(4):240–7.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff A a, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110(2):285–91.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015;314(10):1039.

Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics* 2011;127(5):817–26.

Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic Use and Misuse in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol* 2012;39(1):61–8.

Tröger B, Göpel W, Faust K, et al. Risk for Late-onset Blood-culture Proven Sepsis in Very-low-birth Weight Infants Born Small for Gestational Age. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(3):238–43.

Tsai M-H, Chu S-M, Hsu J-F, et al. Risk Factors and Outcomes for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia in the NICU. *Pediatrics* 2014;133(2):e322–9.

Tsai M-H, Hsu J-F, Chu S-M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect*

Dis J 2014;33(1):e7–13.

United Nations. The Millennium Development Goals Report. 2015. Disponível em: [http://www.un.org/millenniumgoals/2015_MDG_Report/pdf/MDG 2015 Summary web_english.pdf](http://www.un.org/millenniumgoals/2015_MDG_Report/pdf/MDG%2015%20Summary%20web_english.pdf). Acessado em 15/05/2016.

United Nations Children's Fund (UNICEF). Levels and trends in child mortality. Report 2015: Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Statistical Tables. 2015. Disponível em: [http://www.childmortality.org/files_v20/download/IGME report 2015 child mortality final.pdf](http://www.childmortality.org/files_v20/download/IGME_report_2015_child_mortality_final.pdf). Acessado em 15/05/2016.

Vaciloto E, Richtmann R, Costa H de PF, Kusano EJU, Almeida MFB de, Amaro ER. A survey of the incidence of neonatal sepsis by group B Streptococcus during a decade in a Brazilian maternity hospital. *Brazilian J Infect Dis* 2002;6(2):55–62.

Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1–36.

Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2011;96(1):F9–14.

Victora CG, Aquino EM, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *Lancet* 2011;377(9780):1863–76.

Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The Burden of Invasive Early-onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(11):937–41.

World Health Organization. Every newborn. An Action Plan to End Preventable Deaths. Geneva: World Health Organization, 2014. Disponível em: <http://www.everynewborn.org>. Acessado em 17/12/2016.

Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005;365(9465):1175–88.

Zusman AS, Baltimore RS, Fonseca SNS. Prevalence of maternal group B streptococcal colonization and related risk factors in a Brazilian population. *Brazilian J Infect Dis* 2006;10(4):242–6.

i. APÊNDICES

Apêndice 1. Ficha de vigilância de IRAS do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Materno Infantil de Brasília

FICHA DE VIGILÂNCIA – UTI NEONATAL

ISOLAMENTO:

Nº SES: _____

I. DADOS MATERNOS

1. Nome da mãe: _____
2. Idade da mãe: _____
3. Nº de consultas de pré-natal: _____ 4. G __ P __ A __
5. Idade gestacional: ____ sem
6. Tempo de bolsa rota: () no ato () < 18 horas () 18-72 horas () > 72 horas
7. Intercorrências maternas:
() Procedimento de medicina fetal nas últimas 72 horas () Infecção do trato urinário sem tratamento ou em tratamento nas últimas 72 horas () Febre materna nas últimas 48 horas () Corioamnionite
() Cerclagem () DHEG () Descolamento prematuro de placente () Outro: _____
8. Suspeita de infecção congênitas (recebeu tratamento específico):
() HIV () Sífilis () Toxoplasmose () Hepatite B () Outra: _____
9. Swab para Strepto B: () negativo () positivo () desconhecido
10. QP com penicilina? () sim () não

II. DADOS DO NASCIMENTO

11. Tipo de parto: _____ 12. Data: __/__/__
13. Se cesárea, indicação: _____

III. DADOS DO RN

14. Sexo: ____ 15. APGAR ____/____ 16. Peso: ____ g 17. Estatura ____ cm
18. IG pelo Capurro: _____ sem
19. Reanimação: () sim () não () O₂ nasal () VPP com máscara () IOT

IV. DADOS DA INTERNAÇÃO

20. Data da admissão: __/__/__
21. Diagnóstico neonatal:
() Taquipneia transitória do RN () Doença da Membrana Hialina () Síndrome da aspiração meconial () Outro: _____
22. Patologia cirúrgica:
() Gastrosquise () Onfalocele () Atresia de esôfago () Hérnia diafragmática () Enterocolite necrotizante () Ileo meconial () Oclusão Intestinal () Outro: _____
23. Má formação congênita:
() Cardíaca () TGI () TGU () SNC () Outro: _____
24. Cateter Venoso Central
() CU () PICC () CVC Data entrada1 __/__/__ Data retirada1 __/__/__
() CU () PICC () CVC Data entrada2 __/__/__ Data retirada2 __/__/__
() CU () PICC () CVC Data entrada3 __/__/__ Data retirada3 __/__/__
() CU () PICC () CVC Data entrada4 __/__/__ Data retirada4 __/__/__
() CU () PICC () CVC Data entrada5 __/__/__ Data retirada5 __/__/__
() CU () PICC () CVC Data entrada6 __/__/__ Data retirada6 __/__/__

25. Ventilação Mecânica

Data entrada1 __/__/__ Data retirada1 __/__/__
 Data entrada2 __/__/__ Data retirada2 __/__/__
 Data entrada3 __/__/__ Data retirada3 __/__/__
 Data entrada4 __/__/__ Data retirada4 __/__/__

26. Antimicrobiano

| Droga | Data de início | Data do término |
|-------|----------------|-----------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

27. Culturas

| Data | Material | Resultado | Nº do pedido |
|------|----------|-----------|--------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

28. Classificação IRAS

29. Hemograma Completo

| Tipo de IRAS | Data | Hemograma Completo | | | | | | |
|--------------|------|--------------------|-------|----|----|-----|----|-------------|
| | | Data | Leuc. | NT | NI | I/T | PL | Granul. Tox |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

30. Tipo de alta: () transferência: _____ () óbito

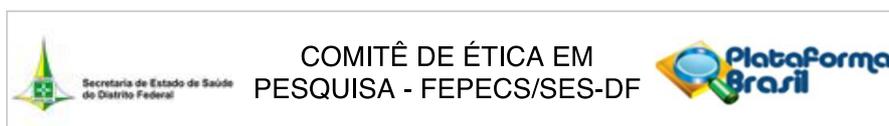
31. Data da alta __/__/__

32. Óbito relacionado à IRAS: () sim () não

OBS:

ii. ANEXOS

Anexo I. Pareceres do Comitê de Ética da FEPECS, aprovando o projeto.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Infecções relacionadas à assistência à saúde em um serviço de referência de neonatologia no Distrito Federal

Pesquisador: Felipe Teixeira de Mello Freitas

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 23200113.0.0000.5553

Instituição Proponente: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 484.015

Data da Relatoria: 02/12/2013

Apresentação do Projeto:

Sem alterações.

Objetivo da Pesquisa:

Sem alterações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem alterações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador respondeu as pendências.

Recomendações:

Enviar relatório de acordo com o desenvolvimento do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (33)3325-4955 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

SECRETARIA DE ESTADO DE
SAÚDE DO DISTRITO
FEDERAL - FEPECS/ SES/ DF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epidemiologia da sepse precoce e impacto da profilaxia para estreptococo do grupo B em uma maternidade de referência

Pesquisador: Felipe Teixeira de Mello Freitas

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50941815.6.0000.5553

Instituição Proponente: Hospital Materno Infantil de Brasília - HMIB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.399.477

Apresentação do Projeto:

Sepse neonatal precoce (SNP) é uma complicação grave de alta letalidade. Sua epidemiologia tem sido bem descrita em países desenvolvidos. Desde 1996 estratégias de profilaxia antibiótica intra-parto (PAI) tem sido implantadas com o objetivo de reduzir a infecção por *Streptococcus agalactiae*, principal agente de SNP.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto de profilaxia antibiótica intraparto na redução de sepse neonatal precoce por *Streptococcus agalactiae*.

Objetivo Secundário:

Descrever a epidemiologia da sepse neonatal precoce em uma maternidade de referência, quanto ao perfil clínico dos pacientes (idade gestacional, peso ao nascimento, sintomas clínicos, etc) e ao perfil microbiológico (principais agentes isolados em hemocultura e seu perfil de resistência antibiótica).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Pela natureza retrospectiva do estudo nenhum recém-nascido será exposto a procedimento para

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

Continuação do Parecer: 1.399.477

fins de pesquisa. Trata-se de uma descrição da evolução clínica do recém-nascido. Além disso, será preservado o sigilo da identificação do recém-nascido. Portanto, os riscos são mínimos.

Benefícios:

Avaliar uma estratégia capaz de reduzir novos casos de infecção, o que implicaria na redução de novos casos de infecção neonatal precoce nos futuros recém-nascidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Uma análise descritiva, de janeiro de 2012 a setembro de 2015 de todos casos de SNP com hemocultura positiva para descrever o perfil clínico dos recém-nascidos acometidos e das principais bactérias causadoras de SNP. Além de comparar o período de 2012 e 2013 (antes da implantação de protocolo para PAI) com o período de 2014 até setembro de 2015

(após a implantação do protocolo de PAI), levando em consideração a incidência de SNP e a incidência de SNP por *S. agalactiae* nos dois períodos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto de acordo;
- Termo de concordância de acordo;
- Currículos de acordo;
- Este CEP defere a dispensa do TCLE;
- Cronograma e planilha de orçamento de acordo.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todos os termos de apresentação obrigatórios foram apresentados de acordo com resolução 466/2012. Projeto Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Todos os termos de apresentação obrigatórios foram apresentados de acordo com resolução 466/2012. Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|----------------------------------|--------------|------------------------|----------------------------------|----------|
| Recurso do Parecer | recurso.pdf | 21/12/2015 14:54:27 | | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | RECURSO.docx | 21/12/2015 14:54:19 | Felipe Teixeira de Mello Freitas | Aceito |

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (33)3325-4955 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com

Continuação do Parecer: 1.399.477

| | | | | |
|---|--|------------------------|----------------------------------|--------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_614668.pdf | 05/11/2015 14:31:34 | | Aceito |
| Outros | Termo_concordancia_sepseneo.pdf | 05/11/2015 14:31:01 | Felipe Teixeira de Mello Freitas | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | dispensa_TCLE_sepseneo.pdf | 05/11/2015 14:29:52 | Felipe Teixeira de Mello Freitas | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_rosto_sepseneo.pdf | 05/11/2015 14:29:20 | Felipe Teixeira de Mello Freitas | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_detalhado.docx | 05/11/2015 14:14:46 | Felipe Teixeira de Mello Freitas | Aceito |
| Outros | CVITAE_platBrasil.doc | 23/10/2015 10:26:45 | Felipe Teixeira de Mello Freitas | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 01 de Fevereiro de 2016

**Assinado por:
Helio Bergo
(Coordenador)**

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (33)3325-4955 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INFORMAÇÕES AO VOLUNTÁRIO

O seu filho está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa intitulada “Infecções relacionadas à assistência em saúde em uma UTI neonatal do Distrito Federal”. O objetivo da pesquisa é avaliar o papel das infecções, se houver, durante o tempo que o recém-nascido estiver internado na UTI.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Dr. Felipe Teixeira de Mello Freitas do Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Materno Infantil de Brasília.

DESCRIÇÃO DA PESQUISA

A participação do seu filho nesta pesquisa é muito importante, com ela pretendemos obter informações para prevenir as infecções que ocorrem nos recém-nascidos na UTI. Será utilizado apenas informações do prontuário do seu filho enquanto ele estiver internado na UTI, nenhum procedimento ou coleta de exame que não seja por indicação do médico será realizado para fins da pesquisa. O fato de você aceitar ou não que seu filho participe da pesquisa, não afeta o cuidado de saúde que seu filho receberá enquanto estiver internado na UTI. A participação é inteiramente voluntária e todas as informações serão confidenciais e você não receberá qualquer pagamento para participar. Você poderá tirar qualquer dúvida antes e durante o curso da pesquisa e poderá desistir a qualquer momento sem ter que explicar os motivos ao pesquisador.

BENEFÍCIOS

Com esta pesquisa esperamos melhorar as medidas de controle das infecções que ocorrem em recém-nascidos na UTI.

RISCOS

A participação na pesquisa não trará nenhum risco para seu filho, manteremos com rigor todas as medidas que já utilizamos para prevenir infecção em todos os recém-nascidos internados, que participe ou não da pesquisa. Você poderá desistir de continuar participando a qualquer momento, por qualquer motivo.

CONFIDENCIALIDADE – Todos os dados ficarão sob a responsabilidade do coordenador da pesquisa e um número pequeno de profissionais que terá acesso às informações. As informações obtidas serão utilizadas exclusivamente para fins de pesquisa. Os resultados serão divulgados sem o nome e nenhum identificador dos participantes. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Se você tiver alguma dúvida, por favor, faça contato com o responsável pela pesquisa: Dr. Felipe Teixeira de Mello Freitas do Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Materno Infantil de Brasília: SGAS Av. L2 Sul, Quadra 608, módulo A, Brasília-DF
telefone: (61) 3445-7627
e-mail: felipetmf@gmail.com

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4956

CONSENTIMENTO:

Eu concordo que meu filho participe voluntariamente desta pesquisa.

Nome do responsável legal

Assinatura do responsável legal

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Local: Brasília-DF

Data: ____/____/____

Anexo II. Protocolo de uso racional de antimicrobino em sepse neonatal precoce.

SEPSE NEONATAL PRECOCE

Recém-nascido (RN) assintomático ou oligossintomático com ≤ 32 semanas de idade gestacional com **fatores de risco materno** para infecção (ver abaixo)

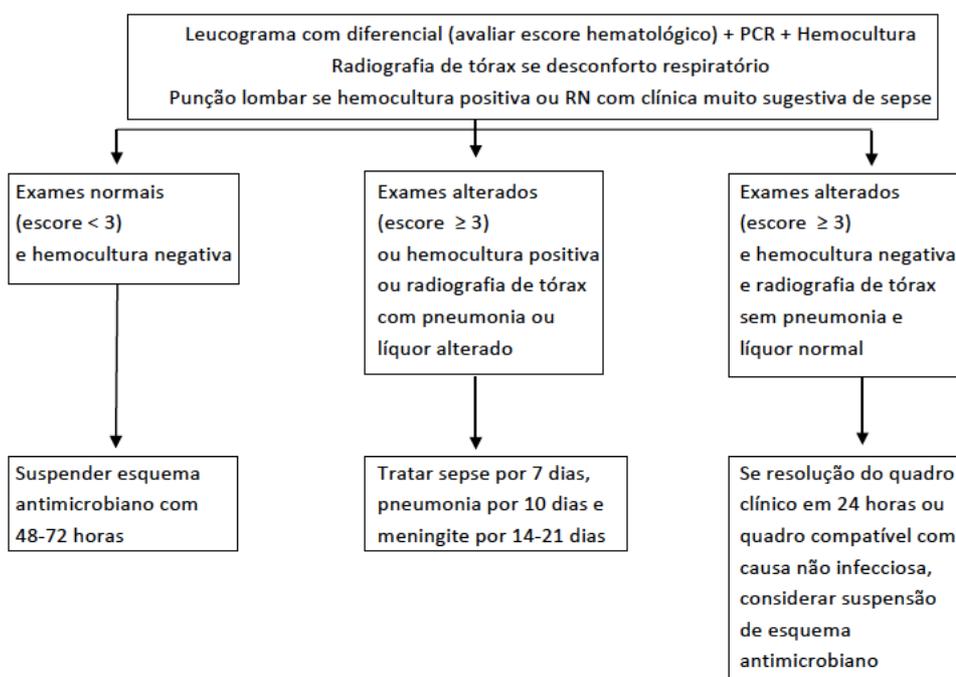
OU

Neonato sintomático (instabilidade térmica, bradicardia, apneia, intolerância alimentar, desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica, hipoatividade/letargia) independente da idade gestacional

Considerar **INFECÇÃO SUSPEITA**

Iniciar **ampicilina + gentamicina** e colher hemograma completo, proteína C reativa (PCR) e hemocultura nas primeiras 12-24 horas de nascimento e realizar radiografia de tórax se desconforto respiratório.

Após 48-72 horas de vida, coletar novo hemograma e PCR e checar resultado da cultura



*Recém-nascido > 32 semanas de idade gestacional assintomático com fatores de risco materno para infecção, não iniciar antimicrobiano e rastrear infecção por meio de exames: hemograma, PCR e hemocultura

**No caso de meningite, manter ampicilina e trocar gentamicina por cefotaxima

*** Após o resultado das culturas, utilizar o antimicrobiano de menor espectro bacteriano adequado para o tratamento do micro-organismo isolado

Fatores de risco materno

- Bolsa rota **maior que 18 horas**
- Cerclagem
- Trabalho de parto em gestação menor que 35 semanas **de causa desconhecida**
- Procedimentos de medicina fetal nas últimas 72 horas
- Infecção do trato urinário materna sem tratamento ou em tratamento nas últimas 72 horas
- Febre materna nas últimas 48 horas
- Corioamnionite
- Colonização por estreptococo B em gestante, **sem quimioprofilaxia intraparto**, quando indicada

Escore hematológico

- Leucocitose ou leucopenia (considerar leucocitose > 25.000 ao nascimento ou > 30.000 entre 12 e 24 horas ou > 21.000 acima de 48 horas de vida. Considerar leucopenia < 5.000)
- Neutrofilia ou neutropenia
- Elevação de neutrófilos imaturos
- Índice neutrofilico aumentado (razão dos neutrófilos imaturos sobre os segmentados)
- Alterações degenerativas nos neutrófilos como vacuolização e granulação tóxica
- Plaquetopenia < 150.000

Um escore ≥ 3 oferece sensibilidade de 96% e especificidade de 78% para sepse e um escore de 0, 1 ou 2 fornece um valor preditivo negativo de 99%

Valores esperados para o leucograma

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

Anexo III. Protocolo de uso racional de antimicrobino em sepse neonatal tardia.

SEPSE NEONATAL TARDIA

Na suspeita de sepse tardia (sintomas clínicos como instabilidade térmica, bradicardia, apneia, intolerância alimentar, desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica, hipoatividade/letargia, com mais de 48 horas de vida) iniciar:

- Amicacina + Vancomicina

Sempre realizar punção lombar. Se líquido alterado ou não for possível realizar a punção lombar (se não for possível realizar punção lombar no primeiro momento, manter amicacina e fazer nova tentativa em 24 horas), trocar:

- Amicacina por cefepime

Na suspeita de foco abdominal (enterocolite necrotizante) iniciar:

- Piperacilina – tazobactam (no lugar de amicacina ou cefepime)

Reservar cefepime para infecção do SNC

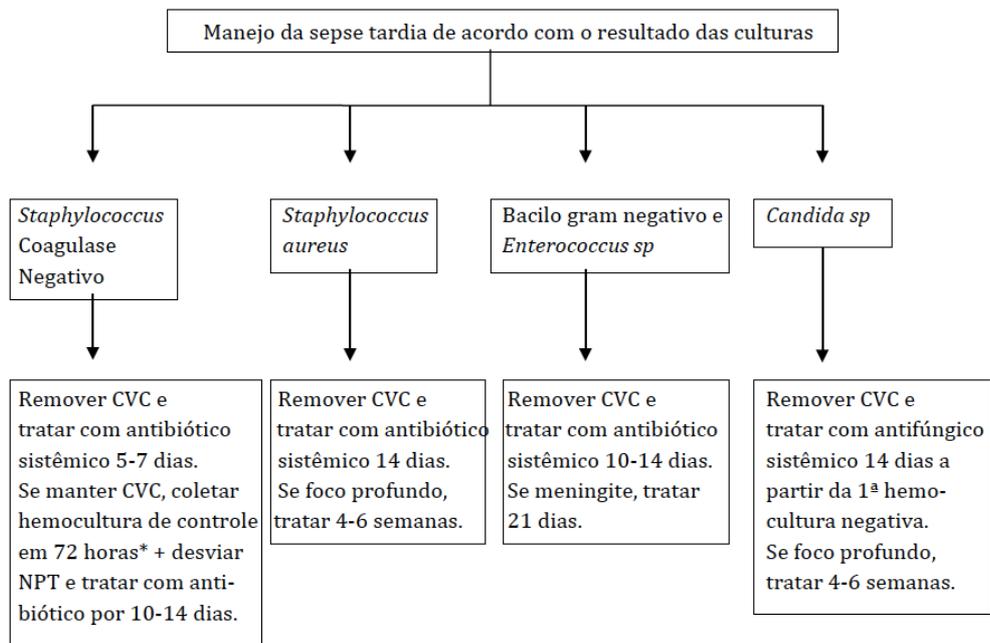
Reservar o uso de meropenem para bactérias resistentes aos esquemas acima

Sempre coletar hemocultura antes de iniciar ou trocar o antibiótico

Sempre adequar o tratamento após o resultado das culturas colhidas

Procurar sempre manter monoterapia e utilizar o antibiótico de menor espectro bacteriano adequado para o tratamento do micro-organismo isolado em cultura

- Exemplo: se *Staphylococcus aureus* sensível, trocar para oxacilina
se *Enterococcus faecalis* sensível, trocar para ampicilina



* Se hemocultura após 72 horas de tratamento for positiva, retirar o cateter e tratar por 5-7 dias após a retirada do cateter.

Anexo IV. Protocolo de uso racional de antimicrobino em enterocolite necrotizante.

ENTEROCOLITE NECROTIZANTE

Se internado na UTI a menos de 48 horas, iniciar:
Ampicilina + gentamicina + metronidazol

Se internado na UTI por mais de 48 horas, iniciar:
Piperacilina - tazobactam

| ESTÁGIO | CLÍNICA | RADIOLOGIA | TRATAMENTO |
|---|---|--|--|
| ECN suspeita IA IIB: enterorragia | Distensão abdominal, recusa dieta, vômitos | Dilatação leve de alças | Dieta zero 3 dias <u>Antibiótico por 3 dias se culturas negativas e melhora em 24 horas</u> |
| ECN definida IIA IIB + dor com ou sem cellulite ou massa abdominal | Plaquetopenia, acidose metabólica, RHA diminuído ou ausente com ou sem dor abdominal | Dilatação de alças, pneumatose | Dieta zero: 7-10 dias Antibiótico 7-10 dias |
| ECN avançada IIIA IIIB | + sinais de peritonite, muita dor, distensão acentuada. Hipotensão, bradicardia, acidose, CIVD, anúria | Pneumatose, ascite definida, pneumoperitônio | Dieta zero: 10-14 dias Antibiótico 14 dias Cirurgia se não houver melhora |

Anexo V. Protocolo de manejo de candidemia (infecção fúngica).

Tratamento empírico precoce para infecção fúngica

Na suspeita de sepse tardia, iniciar tratamento antifúngico empírico quando os quatro critérios estiverem presentes:

1. Peso ao nascer < 1500g ou RN grave
2. Neutropenia ou plaquetopenia
3. Uso anterior de antibióticos de largo espectro (cefepime, vancomicina ou meropenem) por 5 dias ou mais
4. Apresentar um dos fatores abaixo:
 - a. Nutrição parenteral
 - b. Ventilação mecânica
 - c. Uso de corticóide
 - d. Uso de bloqueadores H2
 - e. Candidíase mucocutânea

Iniciar Anfotericina B lipossomal 3-5mg/kg/dia após a coleta de hemocultura e líquido

Se intolerância à Anfotericina B, considerar:

- Fluconazol 12mg/kg/dia
- Micafungina 10mg/kg/dia

OBSERVAÇÕES:

- Não utilizar anfotericina lipossomal no caso de infecção fúngica em trato urinário.
- Não utilizar fluconazol nos casos de *Candida krusei* e *Candida glabrata* devido à resistência intrínseca.

Realizar pesquisa de foco profundo:

- Punção lombar, fundo de olho, urocultura, ecocardiograma, ultrassom abdominal (avaliação para abscesso hepático e renal) e de sistema nervoso central

Repetir hemoculturas de 48-72 horas e tratar por 14 dias a partir da primeira cultura negativa. Se envolvimento de foco profundo, tratar por 4-6 semanas.

Se tratamento empírico com culturas negativas, na ausência de foco profundo, tratar por 21 dias.

Sempre retirar o cateter venoso central. Se necessário, passar novo cateter venoso central em sítio diferente do anterior.

REFERÊNCIA:

Procianoy RS, Enéas MV, Silveira RC. Empiric guidelines for treatment of Candida infection in high-risk neonates. *Eur J Pediatr.* 2006;165(6):422-3.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):409-17.