

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

DENISE NOGUEIRA DA GAMA CORDEIRO

**SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DA PRESENÇA DE
STAPHYLOCOCCUS COAGULASE-NEGATIVO ISOLADOS
DE RECÉM-NASCIDOS DE UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA NEONATAL EM BRASÍLIA-DF**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Brasília – DF
2007**

Denise Nogueira da Gama Cordeiro

**SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DA PRESENÇA DE
STAPHYLOCOCCUS COAGULASE-NEGATIVO ISOLADOS
DE RECÉM-NASCIDOS DE UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA NEONATAL EM BRASÍLIA-DF**

**Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação
em Medicina Tropical da Universidade de Brasília,
como requisito parcial para obtenção do Grau de
Mestre em Medicina Tropical.**

**Área de concentração – Clínica das Doenças
Infecciosas e Parasitárias**

**Orientador: Prof^a Dra. Celeste Aída Nogueira
Silveira**

**BRASÍLIA - DF
2007**

A minha mãe,

Pelas palavras de conforto e incentivo.

Agradecimentos

Ao meu marido, meus filhos e meus irmãos pelo apoio em todos os momentos.

A minha orientadora Professora Celeste Aida Nogueira Silveira pela atenção e zelo dispensados ao trabalho.

Ao professor Pedro Luis Tauil pela boa vontade em responder meus e-mails.

Ao professor e amigo João Barberino Santos do NMT-UnB pela dedicação na arte de ensinar e pelo incentivo na busca dos meus objetivos.

Aos professores do NMT-UnB Cleudson Castro, Gustavo Sierra Romero e Elza Ferreira Noronha por me terem dado a oportunidade de retornar à Universidade de Brasília após anos da conclusão do curso médico.

À Direção do HRAS, em especial ao Dr. Orlando Czarneski, pela compreensão e apoio a este estudo durante os dois últimos anos.

Aos funcionários do Setor de Microbiologia do Laboratório do HRAS, Dra. Jeane Bezerra Rodrigues, Sr. Marcos da Silva e Sra. Maria do Carmo Mendes Teixeira, pelo auxílio na busca dos resultados.

Aos funcionários do Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar, Sra. Ana Flávia de Oliveira Lima Araújo e Sr. Gileno de Jesus Santos, que me ajudaram com os dados para a confecção de tabelas e gráficos.

À Dra. Ana Maria de Castro Paula, Presidente do Comitê de Óbito Neonatal do HRAS, pela liberação dos dados do arquivo de óbitos neonatais.

Ao Dr. Paulo Roberto Margotto, pela boa vontade em me auxiliar na busca de trabalhos científicos especiais para o trabalho.

Aos médicos e funcionários da UTIN/HRAS, em especial ao Dr. Jéfferson Guimarães de Resende pela ajuda com o SPSS 13.0 for Windows.

“Aquele que transmite o que sabe aprende o que ensina”.

Cora Coralina

RESUMO

Introdução e Objetivos – Há longo tempo os *S. coagulase-negativo* (SCoN) vem sendo reconhecidos como contaminantes em culturas pois fazem parte da flora da pele humana e das membranas mucosas. Nas últimas décadas eles emergiram como agentes etiológicos em infecções e são tanto causas importantes de infecções da corrente sanguínea nosocomiais, principalmente nas unidades de terapia intensivas neonatais (UTIN), quanto os contaminantes mais comuns das hemoculturas. Um elemento central da imunidade inata no recém-nascido, o neutrófilo, é imaturo, com deficiência na aderência, quimiotaxia e fagocitose, o que pode de alguma maneira explicar por que estes pacientes são tão susceptíveis às infecções por esse agente infeccioso. A frequência de sobrevivência desses pacientes tem aumentado significativamente, porém a custo de necessidade prolongada, de cateteres venosos centrais, ventilação mecânica, nutrição parenteral e tratamento antimicrobiano. Esses materiais médicos artificiais podem ser colonizados pelo estafilococo, que forma um biofilme aderente no dispositivo, resiste às defesas do hospedeiro e tem uma susceptibilidade diminuída aos agentes antimicrobianos. Sinais clínicos de sepse nos recém-nascidos são inespecíficos e marcadores hematológicos e inflamatórios tem sido indicadores úteis para a identificação dos recém-nascidos sépticos. Julgar a significância clínica do estafilococo coagulase-negativo é vital, mas frequentemente difícil nos pacientes neonatais, por que muitas vezes não é possível obter deles mais do que uma amostra de sangue para cultura. Nosso objetivo é descrever o perfil epidemiológico e a significância clínica do estafilococo coagulase-negativo, os aspectos clínicos, fatores de risco relacionados e desfechos dos recém-nascidos na UTIN e estudar a atividade de antibióticos contra esse agente.

Método – Os prontuários médicos dos pacientes com hemocultura positiva para o SCoN foram examinados. Dados clínicos basais foram obtidos prospectivamente tão logo a primeira hemocultura tornou-se positiva, enquanto a determinação da significância clínica foi feita retrospectivamente, após encerramento da coleta dos dados.

Resultados – Durante o estudo 526 pacientes foram admitidos na UTIN e 45 pacientes com 49 hemoculturas positivas para SCoN foram estudados. Os microrganismos mais comumente isolados na UTIN foram as bactérias Gram-positivas (66,2%) com o SCoN como patógeno predominante (56,9%). A resistência do SCoN a oxacilina foi de 98%. Todas as linhagens foram sensíveis à vancomicina. O diagnóstico mais frequente na admissão foi a Doença da Membrana Hialina (26,5%). Do total, 50% dos pacientes pesavam menos de 1310g e 87% nasceram com menos de 37 semanas de gestação. Sinais clínicos como febre ou hipotermia e alterações respiratórias ajudaram no diagnóstico de sepse. Foram consideradas significantes 43 cepas de SCoN nas hemoculturas (87,8%), enquanto seis (12,2%) foram contaminantes. A idade média do início da infecção foi de 19 dias, mas a sepse precoce ocorreu em 8% dos pacientes. Nos pacientes com bacteriemia verdadeira a idade gestacional foi mais baixa e o uso de cateter venoso central e nutrição parenteral mais frequente. Contagem de neutrófilos imaturos aumentados foi relacionada à sepse e a plaquetopenia foi fator de mau prognóstico.

Conclusão – Este estudo descreve o perfil epidemiológico das infecções por estafilococo-coagulase numa UTIN terciária de um hospital público em Brasília. Esforços para controlar a incidência da infecção devem ter como objetivo os fatores preveníveis, em muitos casos associados com fatores externos ou dispositivos médicos invasivos e com o uso mais restrito de antibioticoterapia.

Palavras-chave: Estafilococo coagulase-negativo; sepse neonatal; imunidade no recém-nascido;

ABSTRACT

Background and Objectives – Coagulase-negative staphylococci (CoNS) have been recognized as culture contaminants for a long time since they are part of normal flora of human skin and mucous membranes. In the last decades they had emerged as etiologic agents of infections and are today both an important cause of nosocomial blood-stream infections, mainly in neonatal intensive care unit (NICU) and the most common contaminants of blood cultures. A central element of innate immunity to bacterial infections in the newborn, the neutrophil, is immature with impaired adherence, chemotaxis and phagocytosis and may go some way to explain why these patients are prone to this infectious agent. Survival rates of these patients have increased significantly, but at the cost of a prolonged need for central intravenous catheters, mechanical ventilation, parenteral nutrition and antimicrobial treatment. These medical artificial materials can be colonized by staphylococci that form an adherent biofilm on the device that resist host defences and display a significantly decreased susceptibility to antimicrobial agents. Clinical signs of sepsis in neonates are non-specific and hematological and inflammatory markers have been useful indicators for identifications of septic neonates. Judging the clinical significance of coagulase-negative staphylococci is vital but often difficult in the neonatal patients because it is often not possible to obtain more than one blood sample for culture from them. We aimed to describe the epidemiological profiles and the clinical significance of the coagulase negative *Staphylococcus*, the clinical features, related risk factors and outcome of neonates in the NICU and to study the activity of several antibiotics against this agent.

Methods – Patients with positive blood-culture contained CoNS in NICU have examined the medical records. Baseline clinical data were obtained prospectively as soon the first blood culture became positive whereas the determination of clinical significance was made retrospectively after discharge. **Results** – During the study 526 patients were admitted to the NICU and 45 patients with 49 positive blood-cultures for CoNS were studied. The most common microorganisms isolated in NICU were Gram-positive bacteria (66,2%) with CoNS as the predominant pathogen (56,9%). Resistance of CoNS to oxacillin was 98%. All strains were susceptible to vancomycin. The most frequent diagnosis on admission was hyaline membrane disease (26,5%). Of the total patients 50% weighed less than 1310g and 87% were born with at less than 37 weeks of gestation. Symptomatology such fever or hypothermia and respiratory distress helped in the sepsis diagnosis. Forty-three (87,8%) of the CoNS strains in blood cultures were considered significant, whereas six (12,2%) were contaminants; mean age of onset infection was 19 days but early sepsis occurred in 8% of patients. In the patients with true bacteriemia the gestational age was lower and the use of CVC and TPN were more frequent. High immature neutrophil count was associated with sepsis and thrombocytopenia with poor prognosis.

Conclusion - This study describes the epidemiological profile of CNoS infections in a tertiary NICU of a public hospital in Brasília. Efforts to control the incidence of infection should be aimed at preventable factors, in many cases associated with external or invasive medical devices and with the restrict use of antibiotic therapy.

Key-words: coagulase-negative staphylococci; neonatal sepsis; neonatal immunity

ABREVIATURAS

- CIM – concentração inibitória mínima
- CVC – cateter venoso central
- CAVU – cateter arterial ou venosa umbilical
- CPAP - pressão positiva com oxigênio em vias aéreas
- ica operon* – gene relacionado à produção do biofilme
- IG – idade gestacional
- IL-6 – interleucina 6
- IL-8 – interleucina 8
- IS256 – transposon responsável pela população heterogênea do estafilococo
- MSCRAMM - *microbial surface components recognising adhesive matrix molecules*
- NCCLS - National Committee for Clinical Laboratory Standards
- NCIH – Núcleo de controle de infecção hospitalar
- NPT – nutrição parenteral total
- PCR – proteína C reativa
- PGA – poliglutamato
- PGE – prostaglandinas
- PIA/PNAG - *polysaccharide intercellular adhesion/ poli-N-acetilglicosami*
- PICC – cateter venoso central inserido periféricamente
- RN – recém-nascido
- RNBP - RN baixo peso
- RNMBP- RN de muito baixo peso
- RNMMBP - RN de muito muito baixo peso
- RNPT – recém-nascido pré-termo
- RNT – recém-nascido de termo
- SCoN – *Staphylococcus* coagulase-negativo
- SCCmec – gene de resistência à meticilina/oxacilina
- SES – Secretaria de Estado de Saúde
- TIVAD – dispositivo de acesso vascular totalmente implantado
- UFC – unidades formadoras de colônias
- UTIN – unidade de terapia intensiva neonatal
- VM - ventilação mecânica

SUMÁRIO

1 Introdução	11
2 Objetivos	30
3 Metodologia	31
3.1 <i>Delineamento da pesquisa</i>	31
3.2 População estudada.....	31
3.3 <i>Critérios de inclusão</i>	31
3.4 <i>Local do estudo</i>	31
3.5 <i>Critérios de internação na UTIN</i>	33
3.6 <i>Coleta de hemoculturas</i>	33
3.6.1 Identificação bacteriológica	33
3.6.2 Estudos de sensibilidade	34
3.7 <i>Coleta de dados</i>	34
3.8 <i>Análise das hemoculturas</i>	37
3.8.1 Hemoculturas significativas ou verdadeiras	37
3.8.2 Hemoculturas contaminadas	38
3.9 <i>Escore NOSEP</i>	38
3.10 <i>Óbitos</i>	39
3.11 <i>Aspectos éticos</i>	39
3.12 <i>Análise estatística</i>	39

4. Resultados	41
4.1 <i>Características gerais das mães dos recém-nascidos estudados</i>	41
4.2 <i>Características gerais dos RN com SCoN isolados em hemoculturas</i>	44
4.3 <i>Presença de fatores de risco</i>	51
4.4 <i>Antibióticos</i>	55
4.5 <i>Sinais e sintomas associados</i>	57
4.6 <i>Alterações laboratoriais</i>	60
4.7 <i>O SCoN e a sensibilidade aos antibióticos</i>	63
4.8 <i>A significância clínica do SCoN</i>	64
4.9 <i>O estafilococo coagulase-negativo na UTIN/HRAS</i>	70
5 Discussão	72
6 Conclusões	99
7 Referências	100
ANEXOS	114
APÊNDICES	122

1 INTRODUÇÃO

As infecções nosocomiais ou hospitalares estão hoje entre as dez principais causas de morte no mundo, sendo em 1% a causa básica do óbito. Os *Staphylococcus* coagulase-negativo (SCoN) têm se tornado uma causa freqüente dessas infecções nos últimos anos e somente a partir da década de 70 passaram a ser reconhecidos como agentes importantes das infecções hospitalares. Até essa época eram considerados simples patógenos contaminantes de amostras biológicas e pouco valorizados, ao contrário dos *Staphylococcus aureus*.

O avanço da medicina e de seus recursos tecnológicos invasivos aumentou a expectativa de vida da população mundial, crescendo o número de doenças debilitantes, neoplasias e imunodeficiências e tornou o homem um hospedeiro vulnerável ao estafilococo coagulase-negativo.

Progressivamente esse microrganismo da microbiota da pele tornou-se um agente oportunista, causando processos inflamatórios focais ou bacteriemias em recém-nascidos (RN), em pacientes imunocomprometidos, com enxertos ortopédicos, em pacientes neurocirúrgicos, com cateteres venosos centrais, com cateteres peritoneais e naqueles em nutrição parenteral total (NPT).

Nos hospedeiros normais, além de causarem infecções agudas como de feridas cirúrgicas, osteomielites e do trato urinário, o SCoN revelou-se também agente etiológico de quadros crônicos. Estas infecções podem surgir localizadas e indolentes após longo tempo de latência, como meses ou anos após a colocação de uma prótese ortopédica ou uma válvula artificial.

Desde os anos 80, o SCoN tem emergido como causa importante de sepse tardia nos RN nas unidades de terapias intensivas neonatais (UTIN). O progresso da medicina está permitindo a maior sobrevivência desses pacientes, especialmente prematuros e de muito baixo peso, pela instalação de nutrição parenteral prolongada, dispositivos endovenosos, ventilação mecânica e cirurgias precocemente realizadas, que são potenciais fatores de risco para a invasão bacteriana.

Toda infecção em RN adquirida durante ou após o nascimento é considerada como hospitalar, ou seja, adquirida no hospital. São exceções àquelas infecções adquiridas por via transplacentária, do grupo TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose, herpes, sífilis) e outras como AIDS e hepatite B, ou associadas à ruptura de membrana amniótica por período superior a 24 horas antes do parto (BRASIL/MS, 1998). O Center for Disease Control and Prevention (CDC) norte-americano considera de origem materna aquelas que ocorrem até 48 horas de vida e de origem ambiental aquelas após 48 horas de vida (*apud* MUSSI-PINHATA E NASCIMENTO, 2001).

É definida como sepse precoce aquela que se manifesta até 72 horas de vida e como sepse tardia aquela que se apresenta após 72 horas de vida. A maior susceptibilidade à infecção durante o período neonatal se deve às deficiências no desenvolvimento do sistema de defesa no RN, tanto local como sistêmica. A resposta inata e específica está prejudicada como o atraso na maturação da resposta imune humoral e de células B e T, a diminuída produção de citocinas, o defeito no sistema complemento e na mielopoiese (LEVY *al.*, 1999; MALICK *al.*, 2003; SCHELONKA e INFANTE, 1998; LE CAMPION *al.*, 2002).

A colonização normal do RN e da placenta inicia-se durante o nascimento, com o contato com a mãe e com os ambientes inanimado e animado, até atingir um balanço, e ser estabelecida a flora normal endógena neonatal. A aquisição da microbiota neonatal é influenciada pela flora genital materna, o tipo de aleitamento, o pessoal em contato, o ambiente onde o bebê nasce e permanece, pela flora dos objetos e de outros RN desse ambiente (SALZMAN *al.*, 2007; WILSON *al.*, 1999; YOSHIO *al.*, 2004; SUN *al.*, 1998; CARR, 2000).

Após vários dias do nascimento, o RN já está colonizado na pele e mucosas como a nasofaringe, orofaringe, conjuntivas, cordão umbilical e genitália externa. No organismo são encontrados os *S. α*-hemolítico, os SCoN (pele, mucosa respiratória alta, coto umbilical), os lactobacilos, outros anaeróbios, *E. coli* (trato gastrointestinal), a *Cândida albicans* (trato gastrointestinal, vagina, área perineal) e também o *S. aureus* (pele e mucosas).

A pele é imatura e se torna madura por volta das 32 semanas a 34 semanas de gestação, principalmente do recém-nascido pré-termo (RNPT). A pele tem permeabilidade aumentada devido à produção de ácidos graxos livres, pH alcalino e não proporciona uma barreira adequada à entrada dos microrganismos. As superfícies epiteliais, da pele e

mucosas do trato gastrointestinal e respiratório, podem perder sua integridade com a manipulação rotineira e agressiva dentro da UTIN por meio de punções venosas, instalação de dispositivos invasivos, sondas nasogástricas, tubos endotraqueais e outros. Além disso, a imaturidade desses revestimentos dificulta a presença dos linfócitos T intra-epiteliais e subpopulações de células B locais, impedindo a produção de peptídeos com função de antibiótico natural e a produção de imunoglobulina A secretora, tornando o epitélio respiratório e gastrointestinal vulnerável (ABBAS e LICHTMAN, 2005).

O cordão umbilical, pelo aumento da permeabilidade e a colonização por patógenos, também pode ser a porta de entrada para o agente infeccioso, principalmente pela proximidade do sistema circulatório.

Outros componentes da resposta imune inata como as células circulantes –granulócitos, fagócitos mononucleares, células NK (natural killer)– assim como os fatores humorais como complemento, fibronectina e lectinas estão diminuídos, crescendo a susceptibilidade às infecções por bactérias e fungos. Em virtude de deficiências no sistema complemento ocorre prejuízo na lise de bactérias, especialmente das gram-negativas e diminuição da opsonização para as bactérias capsuladas.

A resposta a antígenos específicos que se desenvolve progressivamente, com ou sem o auxílio das células T, está diminuída em relação aos adultos, com redução da produção de linfocinas, da citotoxicidade e da hipersensibilidade tardia (KOVALHUK e ROSÁRIO FILHO, 2006).

A resposta timo-independente aos antígenos polissacarídeos, com a produção de anticorpos é limitada e contribui para maior susceptibilidade à infecção (MUSSI-PINHATA e NASCIMENTO, 2001).

O feto e o RN produzem anticorpos IgM em resposta a antígenos bacterianos, mas em quantidades menores que a dos adultos. Já a síntese é muito limitada e quase inexistente de imunoglobulina G e A (Figura 1). Estes anticorpos são transferidos ao feto em maior quantidade após 34 semanas de gestação, sendo a fração Fc da molécula de IgG a principal fração implicada no transporte placentário desta imunoglobulina. A transferência placentária é mais eficiente para IgG1 e IgG3 e menos eficiente para IgG2 (AVANZINI *al.*, 1998; CHAPEL *al.*, 2003).

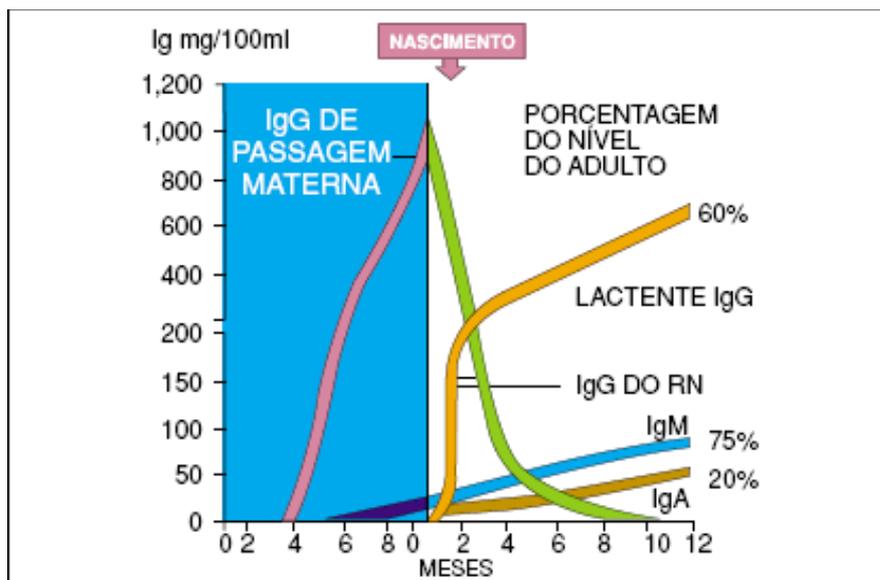


FIGURA 1 Níveis de imunoglobulinas
 Fonte: ROITT *et al.*, 1989 *apud* CECCOM, 1997

A ativação da resposta do sistema imune inato do RN, envolvendo a resposta humoral e celular inicia-se com a apresentação do patógeno por células apresentadoras de antígeno, através de receptor *Toll-like2*. Essa resposta pró-inflamatória à infecção por meio de linfócitos, citocinas e anticorpos é contrabalançada por uma variedade de moléculas contra-regulatórias que tentam restaurar o equilíbrio imunológico. Moléculas do sistema de coagulação e fibrinólise, proteínas de fase aguda como a proteína C reativa (PCR), neutrófilos e células endoteliais, do eixo hipotalâmico-hipofisário e o aumento de produção de ácido nítrico dentre outros, participam dessa resposta contra-regulatória.

O leite materno, pela presença dos anticorpos (IgA), de linfócitos, macrófagos, leucócitos polimorfonucleares, citocinas, componentes do complemento, lizozima e de lactoferrina, ajuda na proteção passiva dos RN contra as infecções.

Nesses hospedeiros, os SCoN são patógenos oportunistas, principalmente nos RNPT, que além de possuírem deficiências no sistema de defesa, são muito vulneráveis devido à sua intrínseca dependência de cuidados. Além disso, doenças ou estados debilitantes, como: prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações; asfíxia perinatal; infecções congênitas; presença e duração dos procedimentos invasivos e tempo de internação são determinantes críticos para a infecção (STOLL e HANSEN, 2002; DE SILVA *al.*, 2001; GRADECKA *al.*, 2004).

As infecções causadas pelo estafilococo coagulase-negativo podem ter origem endógena, da pele ou mucosa do RN, ou exógena, do meio hospitalar ou das mãos do corpo clínico (Figura 2). O microrganismo pode ser introduzido pela superfície dos dispositivos vasculares e conseqüentemente à corrente sanguínea e a outros locais estéreis, ou através da conexão (*hub*) (VILLARI *al.*, 2000).

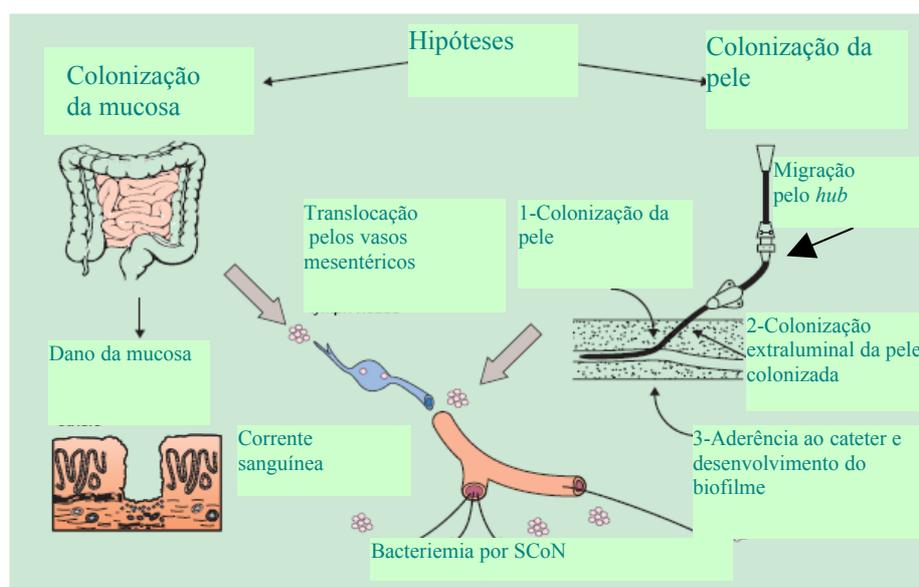


FIGURA 2 Origem das infecções pelo SCoN
Fonte modificada: COSTA *al.*, 2004

O tipo de dispositivo intravascular pode influenciar no desenvolvimento do processo infeccioso. Podem ser cateteres venosos centrais percutâneos ou tunelizados (CVC), cateteres venosos centrais inseridos periféricamente (PICC) e dispositivos de acesso vasculares totalmente implantados (TIVAD). Na UTIN os PICC são os mais utilizados porque têm o mais baixo risco e são recomendados para pacientes que requerem acesso por mais de sete dias e menos de três meses (MAHIEU *al.*, 2001). O'Grady *et al* (2002 *apud* ONCU *et al*, 2003) mostraram que os CVC inseridos em veia jugular estão associados com duas vezes e meia mais infecção que cateteres inseridos em veia subclávia.

O diagnóstico de infecção sanguínea associado ao cateter pode ser feito quando, além de sinais locais ou sistêmicos de infecção, se encontra nas culturas *quantitativas* contagem de colônias maior ou igual a 10^3 unidades formadoras de colônias (UFC) por segmento de cateter. Nas culturas *semi-quantitativas* (técnica da rolagem), a contagem de

colônias é maior que 15 UFC/segmento. Essas técnicas aumentam a confiabilidade dos resultados, porém são muito caras para uso rotineiro.

O valor preditivo dessas culturas pode variar dependendo do tipo e local do dispositivo endovenoso e da fonte da colonização. Para aqueles inseridos há mais de uma semana, onde a disseminação intra-luminal da bactéria ocorre a partir da conexão, o método semiquantitativo é menos sensível, ao contrário dos métodos com amostras das superfícies internas e externas do cateter (quantitativos) como mostraram Linares *et al.* (1983 *apud* RANDOLPH *et al.*, 2005). Os métodos quantitativos são limitados porque requerem a remoção desses dispositivos para ajudar no diagnóstico de infecção.

A dificuldade na obtenção de acessos venosos nos pacientes como os recém-nascidos, principalmente os de muito baixo peso, favoreceu o surgimento de novas técnicas de cultura para o diagnóstico, evitando a remoção dos cateteres.

A coleta de hemoculturas quantitativas *simultâneas* de sangue de veia periférica e cateter é uma técnica cara e dependente de tempo, onde o número de bactérias isoladas do sangue do cateter deve ser no mínimo cinco vezes maior que a do periférico para o diagnóstico de infecção, conforme mostrado por Capdevila *et al.* (1992 *apud* RAAD e HANNA, 2002).

Outro método, o da coleta do sangue para cultura após a escovação endoluminal do cateter, apresentou sensibilidade de 95% e especificidade de 84%, mostraram Kite *et al.* (1997 *apud* RAAD e HANNA, 2002)

O tempo diferencial para positividade é o método onde são coletadas hemoculturas qualitativas simultâneas de sangue de cateter e da veia e o crescimento bacteriano no sangue do dispositivo endovenoso é detectado no mínimo 2 horas antes que o da veia periférica. Esse método está associado à alta sensibilidade e especificidade (BLOT *et al.*, 1998; RAAD *et al.*, 2004).

Como as culturas quantitativas não estão rotineiramente disponíveis aos clínicos, métodos automatizados estão sendo utilizados mais extensivamente, como o BACTEC 120. Estes sistemas apesar de não fornecerem dados quantitativos, detectam mais freqüentemente bacteriemias ou fungemias esporádicas que os manuais. Num período ótimo de incubação de quatro a cinco dias detectam 100% dos patógenos, em contraste com os sete dias requeridos pelos demais sistemas e, além disso, disponibilizam o tempo diferencial para positividade (COCKTERILL III *et al.*, 2004).

No mercado existem vários sistemas automatizados para identificação de espécies e para testes de susceptibilidade, dentre eles o Vitek 2 (bioMérieux, Marcy l' Etoile, France) o qual foi recentemente redesenhado para aumentar a acurácia na identificação de cocos gram-positivos. Estudo mostrou que o Vitek 2 identificou corretamente 86% das cepas dos SCoN por espécies, mas 10% delas foram discriminadas fracamente (LAYER *al.*, 2006).

Uma dificuldade que se enfrenta para alcançar maior sensibilidade com as diversas técnicas de hemocultura é o volume de sangue colhido para o exame. A coleta de 3,5ml de sangue para culturas em crianças apresenta uma sensibilidade de menos de 70% para o isolamento bacteriano. Em recém-nascidos volumes menores, como 1ml, diminuem a sensibilidade marcadamente (30-40%) e a sensibilidade cresce (70-80%) quando são enviados 3ml de sangue para cultura (FISHER *al.*, 2003).

Por todas essas dificuldades e pela alta prevalência do SCoN nas UTIN, hoje diferentemente das décadas passadas, parece prudente que o médico aceite como significativo de infecção, as hemoculturas positivas para estafilococos coagulase-negativo obtidas de pacientes com dispositivos endovenosos. Mesmo se o isolamento tiver ocorrido em apenas uma cultura, mas com presença de fatores predisponentes e o quadro clínico sugestivo, o diagnóstico de hemocultura significativa pode ser feito.

Quadro clínico sugestivo de sepse em recém-nascidos é muitas vezes difícil de diagnosticar, sendo a sepse definida pela presença de sinais inespecíficos, junto com crescimento único de um microorganismo no sangue ou líquido cefalorraquidiano. Estes sinais incluem a presença de instabilidade da temperatura (febre ou hipotermia), apnéia, bradicardia, necessidade aumentada de oxigênio, intolerância alimentar, letargia ou hipotonia dentre outros (ISAACS, 2003).

A presença no sangue de microrganismos comensais da pele humana, como o SCoN, gera a necessidade de se definir mais especificamente e de forma mais segura a sepse, a fim de aumentar o grau de certeza do diagnóstico. A avaliação detalhada da história clínica e o exame físico minucioso do RN, levando em conta fatores de risco e a utilização de exames complementares, podem auxiliar no diagnóstico e na distinção entre a hemocultura verdadeiramente positiva para o SCoN e a contaminada.

Na tentativa de se definir sepse clínica em crianças Hayden (1994 *apud* HAQUE, 2005) deu valores mais específicos aos parâmetros clínicos, como: temperatura maior de 37,9°C ou menor de 36°C, frequência cardíaca acima de 180 b.p.m, frequência respiratória

maior que 60 i.r.p.m, número de leucócitos superior a 12.000 células/mm³ ou abaixo de 4.000 células/mm³ e 10% de formas jovens de neutrófilos ou mais.

Não houve consenso dos clínicos sobre esses números para os RN, já que estes respondem diferentemente à infecção devido ao seu sistema imune imaturo.

Surgiram por isso muitos protocolos para diagnóstico de sepse no RN, que sugeriam limite superior da normalidade para os leucócitos de 20.000 a 40.000 células por mm³, e inferiores para os leucócitos de 5.000 células/mm³ a 7.500 células/mm³. Havia, no entanto, poucas evidências que esses valores, para os pacientes com até três dias de vida, fossem úteis para o diagnóstico.

A contagem do número absoluto de neutrófilos no sangue periférico melhorou a sensibilidade da contagem dos leucócitos, cuja ampla variação nos valores e resultados falsos positivos e negativos, dificultava a triagem para a doença bacteriana no RN, principalmente nos primeiros dias de vida.

Assim Horbar (2001 *apud* Makhoul *et al*, 2002) propôs um critério, estabelecido no Vermont Oxford Network, para a definição de sepse por estafilococo coagulase-negativo no RN que hoje é adotado pela maioria dos serviços médicos. Nesse critério, se a hemocultura for positiva para um possível contaminante como o SCoN, o RN além da sepse clínica, deve ter pelo menos uma anormalidade hematológica –dos neutrófilos e suas formas jovens, das plaquetas e da proteína C reativa (PCR)– ou receber tratamento por no mínimo cinco dias após a positividade da hemocultura ou até a morte (VENKATESH *et al.*, 2006).

Deve-se ressaltar que a inclusão da antibioticoterapia como parte da definição de sepse por estafilococo coagulase-negativo não aumenta a sensibilidade ou especificidade, já que muitos episódios de contaminação são tratados com vancomicina (BEEKMANN *et al.*, 2005).

O padrão-ouro para a definição de sepse por um microrganismo da microbiota normal da pele é outra hemocultura positiva para o mesmo agente dentro de 24 horas da primeira, ou que ele seja isolado em duas amostras de sangue e tenha resistência a mais de seis antibióticos, incluindo a oxacilina. Ou ainda, que se identifique o mesmo perfil de sensibilidade e a mesma espécie do estafilococo em duas amostras, coletadas simultaneamente de dois locais diferentes (KLINGENBERG *et al.*, 2005).

Contudo, na impossibilidade de se coletar duas hemoculturas sequenciais do RN, pesquisadores australianos e asiáticos usam rotineiramente a combinação de sepse clínica

com alteração hematológica, com o objetivo de se definir sepse por SCoN com uma única hemocultura positiva (ISAACS, 2003).

Além das alterações hematológicas, os neonatologistas dosam rotineiramente a proteína C reativa de recém-nascidos sob suspeita de sepse. A PCR ativa o sistema complemento, previne a adesão de granulócitos nas células endoteliais e conseqüentemente a síntese de superóxidos, para a morte dos microrganismos no interior da célula. Juntamente com o hemograma e resultados de culturas, os médicos seguem os níveis da proteína à medida que o paciente é tratado, ou monitorado quanto a um possível tratamento.

A PCR elevada é mais útil para indicar infecção neonatal quando determinada em série, com no mínimo duas medidas com intervalo de 12 a 24 horas. Ela cai rapidamente após a eliminação do estímulo bacteriano, tendo meia-vida de 19 horas (VIGUSHIN *et al.*, 1993). No entanto outros autores referem que o pico plasmático da PCR não é alcançado antes de 48 horas da febre, fica elevado por muitos dias após a eliminação do foco infeccioso e pode ser encontrado aumentado em muitas outras condições não-infecciosas (REINHART *et al.*, 2006).

Outro marcador de infecção bacteriana é a procalcitonina, um peptídeo precursor da calcitonina, excelente marcador da gravidade e com maior especificidade que a PCR. A elevação da procalcitonina ocorre em seis a oito horas e um nível estável é alcançado em doze horas (ENGUIX *et al.*, 2001).

O uso da PCR e da procalcitonina no diagnóstico de sepse neonatal é problemático, devido às várias intercorrências não-infecciosas no RN que elevam seus níveis como a síndrome de desconforto respiratório, a insuficiência hemodinâmica, a hemorragia intracraniana, o aumento fisiológico pós-parto e o uso de antibióticos no pré-parto e intra-parto.

Outra resposta do hospedeiro ao insulto inflamatório é a elevação dos níveis das citocinas, como as interleucinas 6 (IL-6) e 8 (IL-8) que, apesar de serem a primeira resposta do hospedeiro ao processo infeccioso, têm meia-vida curta, de poucos minutos, não sendo utilizadas na rotina clínica para a detecção de sepse.

A IL-6 está elevada mais de cem vezes em pacientes com sepse, sendo útil, juntamente com a IL-8, para distinguir infecção comprovada de febre de origem obscura em pacientes neutropênicos. A combinação do uso da PCR com valores maiores

que 10mg/l e IL-6 ou IL-8 maior que 70 pg/ml fornece um valor preditivo negativo de 98% na definição de sepse neonatal (HAQUE, 2005).

A infecção no RN é sugestiva se ocorrer um aumento da PCR maior que 1mg/dl com doze horas do início dos sintomas, culturas quantitativas de cateter com mais de 50UFC por mililitro ou tempo para que a hemocultura se torne positiva menor que quinze horas. Por outro lado a contaminação é sugerida se a PCR for normal com doze horas, a cultura quantitativa tiver menos de 10UFC/ml, ou o tempo para positividade da hemocultura for maior que vinte horas (BENITZ *et al.*, 1998; HAIMI-COHEN *et al.*, 2002).

O método da reação em cadeia da polimerase (método PCR) foi avaliado para o diagnóstico da sepse neonatal. Foi encontrada uma alta correlação entre esse método e os dados microbiológicos, com mais alta sensibilidade para o método PCR (RN podem estar infectados e apresentarem hemoculturas negativas). O método PCR é totalmente automatizado e pode descartar uma sepse neonatal em menos tempo –até seis horas–, que a cultura bacteriana (DEL VECCHIO *et al.*, 2004).

Já outros estudos mostraram baixa sensibilidade para o método –que depende da concentração bacteriana na amostra–, que embora mais rápido e específico, não deve ser usado como substituto das hemoculturas no diagnóstico das infecções por SCoN. Ele pode ser útil como exame complementar, em situações em que a sepse ou infecção associada ao cateter é suspeitada, mas somente uma única cultura positiva é obtida (MAKHOUL *et al.*, 2005).

O método PCR para a detecção de genes ligados à virulência do SCoN, como os *locus ica* e *mecA*, tem pouca sensibilidade e especificidade, pois as cepas invasivas e as contaminantes podem apresentar ou não esse DNA (FREBOURG, 2000).

O *Staphylococcus* coagulase-negativo e o *S. aureus* representam os dois mais freqüentes patógenos isolados do recém-nascido de muito baixo peso (RNMBP) que desenvolvem sepse tardia (STOLL e HANSEN *et al.*, 2002).

Antigamente, de todos os estafilococos, somente o *Staphylococcus aureus* era considerado patogênico e se diferenciava primariamente das outras espécies, por: sua capacidade de produzir a coagulase, pela fermentação do manitol e pela presença da proteína A na parede celular. Todas as outras espécies coagulase-negativo eram agrupadas sob a designação de *S. albus*, posteriormente denominados *S. epidermidis* e consideradas não-patogênicas. Nessa época o isolamento do SCoN em cultura era considerado

contaminação e somente frente a dois ou mais isolamentos era cogitada a possibilidade de infecção.

Nas décadas de 70 e 80, o trabalho de Kloos *et al.* redefiniu o estafilococo coagulase-negativo, baseado em características morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e da composição do peptidoglicano e ácido teicóico da parede celular, de modo que 21 espécies foram reconhecidas (*apud* PFALLER e HERWALDT, 1988).

As seguintes espécies, relevantes para o homem, fazem parte do grupo dos estafilococos coagulase-negativos: *S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saccharolyticus*, *S. caprae*, *S. pasteurii*, *S. saprophyticus*, *S. xylosus*, *S. cohnii*, *S. simulans*, *S. auricularis*, *S. lugdunensis* e *S. schleiferi*.

O *S. epidermidis* é a espécie mais prevalente e persistente da pele e membranas mucosas (narinas), consistindo de 65% a 90% de todos os estafilococos recuperados desses locais. O *S. hominis* é o segundo mais freqüente, enquanto que o *S. saccharolyticus* é o único anaeróbio estrito residente da flora da pele. Outras espécies estafilocócicas são menos freqüentes membros da população residente e são encontradas transitoriamente na pele como o *S. haemolyticus*, *S. xylosus*, *S. simulans*, *S. lugdunensis* e o *S. cohnii*; outros são localizados em nichos específicos como o *S. capitis* (cabeça), *S. auricularis* (canal auditivo) e o *S. saprophyticus* (geniturinário).

A gravidade do SCoN como principal patógeno nosocomial, tanto para o RN de termo quanto para o prematuro, passou a ser considerada progressivamente. O aumento do número *S. coagulase-negativo* com baixa sensibilidade aos antibióticos mostrou a importância do conhecimento da epidemiologia das infecções por SCoN, para o controle da sua disseminação e da resistência desses agentes aos antimicrobianos. A simples identificação das espécies passou a ser insuficiente para distingui-los como agentes de uma infecção ou de colonização.

Diversos métodos foram então desenvolvidos para a tipagem epidemiológica dos SCoN, o que permitia identificar a origem dos clones de bactérias causadores das patologias, quantificar as infecções nosocomiais e caracterizar a ocorrência e a disseminação de estafilococos com susceptibilidade diminuída aos antibióticos. Esses métodos incluem o estudo do perfil de susceptibilidade (*antibiograma*), a biotipagem (*bioquímico*), a *tipagem sorológica*, a *fagotipagem* e *tipagem pelo DNA* com técnicas para identificação do perfil de *plasmídeos*, de análise de *restrição de endonuclease do DNA* do plasmídeo e do cromossoma e de *hibridização do DNA*.

O antibiograma é um método existente para teste de susceptibilidade, mas a expressão irregular de resistência antibiótica em algumas cepas de SCoN contribui para a não-uniformidade das análises. O número de antibiogramas únicos observados em uma dada instituição e o reconhecimento de surtos de clones de estafilococos é limitado, pois hoje em dia uma grande proporção de cepas hospitalares tem resistência a múltiplos antibióticos (VILLARI *et al.*, 2000).

Os testes de biotipagem são pouco efetivos para os estudos epidemiológicos, devido ao reduzido número de fenótipos reconhecidos e principalmente, pela disponibilidade de sistemas de identificação comerciais mais rápidos. Este método, baseado em testes bioquímicos e fisiológicos, permitiu identificar o biótipo1 do *S. epidermidis* (o mais ativo enzimaticamente), em pacientes hospitalizados com infecção urinária, endocardite, colonizando próteses artificiais e em lesões de acne (MALES *et al.*, 1974). É o teste que através da produção da ornititina decarboxilase mais adequadamente identifica o *S. lugdunensis* (BARKER *et al.*, 1991).

A sorotipagem não parece ter importância nos estudos epidemiológicos do *Staphylococcus aureus* e do *Staphylococcus* coagulase negativo que compartilham diversos antígenos.

Em situação não-epidêmica, a fagotipagem isoladamente reconhece fracamente uma cepa, mas quando combinada ao antibiograma e a biotipagem, as identifica adequadamente.

Nas investigações de surtos, a análise molecular dos plasmídeos DNA identifica com boa sensibilidade e especificidade os estafilococos, ao contrário dos métodos mencionados anteriormente. As cepas dos estafilococos têm perfil característico devido aos seus diferentes plasmídeos, o que permite diferenciá-las (BJÖRKQVIST *et al.*, 2002).

As técnicas de análise de restrição de *endonuclease* e *hibridização* do DNA fornecem informações adicionais da sequência de nucleotídeos dentro do plasmídeo e no cromossoma. As endonucleases são enzimas que reconhecem seqüências de bases específicas e as clivam em uma posição definida. Esse método de identificação teve sua eficácia diminuída em virtude da troca de plasmídeos entre as bactérias ao longo do tempo.

As técnicas como o método PCR e eletroforese em gel (PFGE) têm sido utilizadas na determinação das espécies, com sensibilidade e especificidade comparável aos métodos fenotípicos. Estes, por meio da técnica de difusão em disco junto com aglutinação, podem

ser uma confiável alternativa para resultados rápidos, na impossibilidade do método PCR (ALLORI *et al.*, 2005).

O teste do biofilme é uma forma de identificação das cepas do SCoN, que são capazes de infectar ao aderirem às superfícies de cateteres e outros dispositivos plásticos médicos. O teste é desenvolvido inoculando microrganismos da superfície de uma placa de agar-sangue em um tubo de polietileno com caldo e incubando à 35°C a 37°C por 24 a 48 horas. O conteúdo do tubo é então aspirado, o tubo lavado com água destilada e corado. A produção de biofilme ocorre se linhas visíveis ocorrem na parede do tubo.

Os fatores de virulência e patogenicidade do SCoN envolvem a sua adesão, agregação e a formação do biofilme a superfícies plásticas lisas, permitindo a colonização de cateteres, válvulas cardíacas protéticas, próteses articulares e marca-passos (Figura 3).

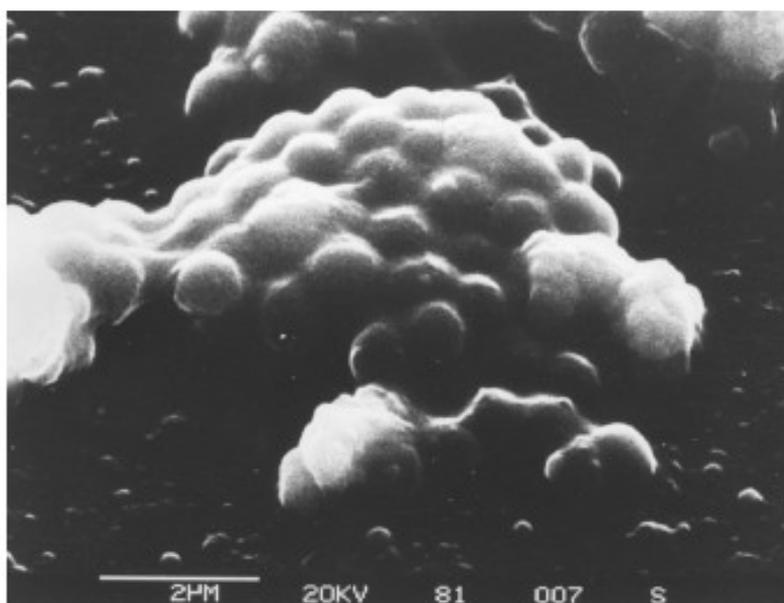


Figura 3 Biofilme na superfície do cateter
Fonte – VON EIFF *et al.*, 2002

A aderência é o passo inicial que leva à colonização ou infecção, tanto nos tecidos do hospedeiro (ex. pele) quanto na superfície de corpos estranhos (ex. cateteres intravasculares).

A aderência dos organismos pode ocorrer diretamente pelas interações eletrostáticas e hidrofóbicas, de componentes extracelulares como as autolisinas, as adesinas de superfície celular denominadas MSCRAMM (*microbial surface components recognising adhesive matrix molecules*) e de proteínas plasmáticas do hospedeiro (VON EIFF *et al.*, 2002). A autolisina AtlE, a principal adesina do estafilococo e codificada pelo gene cromossômico *altE*, tem papel nos estágios iniciais da aderência do SCoN às superfícies hidrofóbicas dos dispositivos médicos (HEILMAN *et al.*, 2003).

Após a aderência, o SCoN secreta polissacarídeos extracelulares, o PS/A (*capsular polysaccharide adhesion*) e o PIA/PNAG (*polysaccharide intercellular adhesion/ poli-N-acetilglicosamina*) codificados pelo *locus ica* que contem o *operon ica ADBC* (código genético). Esses polissacarídeos formam o biofilme que ajuda o microrganismo a escapar dos mecanismos de defesa do hospedeiro e da ação do antibiótico.

O gene *ica* tem sido proposto como marcador para a distinção entre os isolados produtores de biofilme (invasivos) e os contaminantes (FLUCKKGER *et al.*, 2005; FREBOURG *et al.*, 2000). Sua regulação é feita por meio da proteína *SarA* que também afeta a expressão de mais de cem genes, incluindo a regulação do gene *mecA*, responsável pela resistência a meticilina (TORMO *et al.*, 2005; DE SILVA *et al.*, 2002; KOZITSKAYA *et al.*, 2004; OTTO, 1998).

A formação do biofilme é provavelmente mais dependente da adesão célula a célula, do que da quantidade de células aderidas à superfície. Essa adesão intercelular pode ser quantificada pela aglutinação das hemácias, que tem papel importante na patogenicidade das infecções associadas aos dispositivos médicos (CERCA e PIER *et al.*, 2005; GÖTZ, 2002).

O poliglutamato formado (PGA) no biofilme é um exopolímero que contribui para a sobrevivência do SCoN na pele onde é alta a osmolaridade. Um biofilme maduro consiste de aglomeração celular, separada por canais cheios de fluidos usados para a nutrição da bactéria.

Embora produzido em menores quantidades, quando comparado à produção pelo *Bacillus anthracis*, o PGA favorece significativamente a patogenicidade do SCoN ao protegê-lo da atividade microbida do sistema imune inato do hospedeiro, resistindo aos peptídeos antibacterianos e inibindo a fagocitose pelos polimorfonucleares (KOCIANOVA *et al.*, 2005; YAO *et al.*, 2004; VUONG *et al.*, 2004; CERCA e JEFFERSON *et al.*, 2006).

O biofilme tem propriedades imunomoduladoras porque estimula diretamente a produção de prostaglandinas (PGE2), através de monócitos, inibindo a função das células T. Essas cepas podem induzir a uma baixa resposta inflamatória por parte do hospedeiro, evidenciada por níveis mais baixos de concentração de PCR, comparados aos SCoN biofilme-negativo (STOUT *et al.*, 1992; KLINGENBERG *et al.*, 2005).

A troca horizontal de informação genética, a baixa concentração de oxigênio e a escassez de nutrientes no biofilme –mudando a expressão dos genes para baixo metabolismo– e o crescimento lento das células, dificultam o tratamento pelos antimicrobianos. As bactérias no biofilme podem sobreviver às concentrações de antibióticos 1.000 a 1.500 vezes maiores do que as concentrações utilizadas para tratar bactérias livres, i.e, planctônicas (KLINGENBERG *et al.*, 2005; COSTERTON *et al.*, 1999). Já as bactérias que se soltam do biofilme têm padrão intermediário de susceptibilidade aos antibióticos, quando comparadas à alta susceptibilidade das bactérias planctônicas e a baixa do biofilme.

Daí a importância da retirada dos dispositivos endovenosos dos RN que apresentarem bacteriemia por SCoN com mais de três hemoculturas positivas. Essa medida reduz o risco de formação do biofilme e de danos aos órgãos e morte e, conseqüente melhor resposta ao tratamento antimicrobiano. Ela é a mais recomendada para as infecções por estafilococo coagulase-negativo, que embora muito mais freqüentes hoje em dia nas UTIN, são menos agressivas que as causadas pelo *S. aureus* ou Gram-negativos não-entéricos e entéricos. Nestas, o cateter deve ser removido imediatamente, para se evitar complicações, logo quando já se é positiva a primeira hemocultura (BENJAMIN *et al.*, 2001; ROSSI *et al.*, 2005).

O *S. aureus* tem mais probabilidade de causar doença rápida e disseminada, com mais complicações piogênicas, como abscessos ou infecções articulares e ósseas, que o SCoN. No entanto, as infecções pelo estafilococo coagulase-negativo por serem mais indolentes e arrastadas –dependem principalmente do biofilme– requerem mais frequentemente suporte ventilatório adicional, independentes do peso de nascimento, idade gestacional e complicações da prematuridade (HEALY *et al.*, 2004).

A técnica do preenchimento (*lock*) com antibiótico no cateter venoso central, principalmente pela vancomicina, para a prevenção ou tratamento da colonização do cateter, tem sido realizada em alguns serviços para reduzir a incidência de infecções associadas ao cateter. Esta técnica consiste no preenchimento, duas vezes ao dia por vinte a

sessenta minutos, do lúmen do cateter endovenoso de longa duração, com uma solução heparinizada contendo antimicrobiano, a fim de erradicar os contaminantes intraluminais (GARLAND *et al.*, 2005).

Com a emergência da resistência dos SCoN aos glicopeptídeos procurou-se outros agentes antimicrobianos como substitutos da vancomicina nessa técnica, como a quinupristina-dalfopristina, que demonstrou eficácia na prevenção da colonização por esses agentes de reduzida susceptibilidade (GIACOMETTI *et al.*, 2001).

A adição de doses sub-inibitórias de antibióticos provoca mudanças na estrutura espacial do biofilme que apresenta menor densidade celular, hidrofobicidade e expressão de PIA/PNAG, mas leva ao aumento da resistência a vários antibióticos (CERCA e MARTINS e SILLANKORVA *et al.*, 2005; CURTIN *et al.*, 2003; CERCA e MARTINS e PIER *et al.*, 2005; KNOBLOCH *et al.*, 2001).

O *S. coagulase-negativo* e o *S. aureus* são capazes de trocas rápidas de fenótipos como, morfologia de colônias, taxa de crescimento, susceptibilidade antibiótica, além da capacidade de produção de PIA e formação do biofilme. Essa variação fenotípica deve-se à inserção reversível, no *ica operon* e seus genes regulatórios, de um elemento de sequência de inserção como o IS256, responsável pelo *ON*↔*OFF switching*, o que resulta em população heterogênea, capaz de se adaptar as diversas mudanças no ambiente (HENDERSON *et al.*, 1999).

O IS256 faz parte do *transposon* (pequeno fragmento do DNA que pode se mover de um local para outro dentro do mesmo cromossomo ou para outro cromossoma ou plasmídeo) mediador de resistência aos aminoglicosídeos -Tn4001- e influencia a expressão do *ica operon*, por meio da inserção e do rearranjo cromossômico (CONLON *et al.*, 2004).

Dados sugerem que o *SCCmec* e o IS256 estão juntos em clones específicos de *S. epidermidis ica-operon* positivos, preferencialmente no meio hospitalar. A inativação deste gene não muda a expressão do perfil de resistência à metilina (KOZITSKAYA *et al.*, 2005; MACK *et al.*, 2002).

Estudos mostram que cepas não-produtoras de biofilme podem estar presentes nas infecções associadas aos cateteres, sugerindo com isso que elas utilizam formas alternativas de adesão, como as MMSCRAM (ARCIOLA *et al.*, 2001). Por outro lado, a deficiência do biofilme pode acontecer pelo acúmulo de proteases produzidas na

vizinhança da bactéria, clivando as proteínas de superfície e evitando sua aderência (TORMO *et al.*, 2005).

A virulência do estafilococo, através da produção do biofilme nos cateteres endovenosos, é responsável pelo aumento das infecções hospitalares por gram-positivos, suplantando as infecções por gram-negativos. Nas conexões dos cateteres de hiper-alimentação, a formação do biofilme é facilitada pelo rico meio de culturas das emulsões lipídicas, que são submetidas às manipulações de alto risco.

O. S. epidermidis é o organismo infectante mais comum associado à NPT, aos acessos periféricos, cateteres venosos centrais, PICC, cateteres arteriais, subclávios, de Swan-Ganz e nos de inserção cirúrgica. Tem sido isolado em 74% a 92% dos pacientes com processos infecciosos adquiridos no meio hospitalar.

O. S. haemolyticus é a segunda espécie mais freqüente e está presente nas endocardites em válvula natural, septicemias, peritonites, infecções urinárias, em feridas, nos ossos e nas articulações.

A maioria das infecções por *Staphylococcus* coagulase-negativo é adquirida dentro dos hospitais e tem resistência a múltiplos antibióticos como, a gentamicina, trimetoprim, eritromicina, cloranfenicol e meticilina, o que reflete provavelmente a pressão seletiva do uso indiscriminado de antimicrobianos no ambiente hospitalar.

A resistência à penicilina é muito comum (94%) e é mediada por plasmídio produtor de beta-lactamase (JAIN, 2004). Esta enzima é induzível e pode não estar totalmente expressa em todas as cepas que parecem ser susceptíveis à penicilina por métodos de micro-diluição rotineiros. Por isso, para evitar resultados falso-negativos, todos os isolados devem ser expostos a um agente indutor, tal como a oxacilina, antes do teste da betalactamase.

A resistência à oxacilina e nafcilina deve-se à produção da proteína de ligação à penicilina (PBP) alterada, a PBP 2a, a qual é antibiótico induzível, com baixa afinidade para ligação aos antibióticos betalactâmicos e é idêntica à PBP2a encontrada no *S. aureus*. Esse fenótipo de resistência *mec+* é chamado heterotípico por apresentar diferentes níveis de expressão de resistência, com uma minoria de toda população bacteriana resistente a mais de 10µg de meticilina ou 6µg de oxacilina por mililitro.

A cefoxitina, além da oxacilina, é forte indutora de PBP2a, sendo considerada melhor preditora para detecção de *S. aureus* com heterorresistência a oxacilina. O disco de

cefexitina tem maior sensibilidade e especificidade para a detecção de populações heterogêneas de *S. aureus* oxacilina-resistente.

Com o passar dos anos o National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) modificou o critério para interpretação para meticilina-resistência, para que o fenótipo de resistência se correlacionasse melhor com o genótipo *mec+*, deixando o *S. aureus* e o *S. coagulase-negativo* de compartilhar a mesma concentração inibitória mínima (CIM) para meticilina e oxacilina (TENOVER *et al.*, 1999)

Recentemente foram observadas falhas do tratamento das infecções estafilocócicas pela vancomicina em grandes centros médicos, que aconteceram ou pela presença de estafilococos resistentes ou heterorresistentes à vancomicina (SIERADZKI *et al.*, 1998).

O mecanismo de resistência à vancomicina permanece desconhecido e tem sido explicado pela produção do biofilme (CHAMBLESS, 2006). Este pode formar um complexo com o antibiótico tornando-o biologicamente inativo, ou uma barreira à sua penetração devido ao seu alto peso molecular, ou interferir na sua ação na parede com a presença de população celular heterogênea.

Estudos mostram que o biofilme reduz mais a atividade da vancomicina e teicoplanina do que a da linezolida e quinupristina/dalfopristina (MATHUR *et al.*, 2005). Nos biofilmes lesados, estudos demonstraram que a quinupristina/dalfopristina foi mais ativa que a vancomicina e linezolida (EL-AZIZI *et al.*, 2005; CERCA, MARTINS, CERCA *et al.*, 2005).

População de *Staphylococcus* coagulase-negativo heterorresistente aos glicopeptídeos é aquela que apesar de ter um CIM de menos de 4µg/ml, contém também sub-populações celulares mutantes, capazes de crescer em placas contendo 8µg ou mais de vancomicina por mililitro, numa frequência $\geq 10^{-6}$, o que faz crescer cepas com níveis de sensibilidade intermediária à vancomicina e teicoplanina (HIRAMATSU *et al.*, 1997).

A infecção pelo SCoN prolonga a internação gerando altos custos no tratamento e está associada com significativo aumento da morbidade e mortalidade nos recém-nascidos (a mortalidade associada com Gram-negativos e fungos é muito maior). Grande parte das infecções dos pacientes internados acontece nas UTI e é maior no RNPT, com peso menor que 1500g, principalmente nos menores que 1000g.

A realidade brasileira mostra unidades de terapias intensivas neonatais com taxas de infecção bacteriana em números elevados. O aumento da quantidade de procedimentos invasivos e a dificuldade dos médicos em identificar se uma cepa de estafilococo

coagulase-negativo se deve a uma invasão bacteriana ou a uma colonização, faz crescer o uso inapropriado de antimicrobianos. O uso dos antimicrobianos, de forma empírica e/ou de amplo espectro, aumenta o número de infecções por microrganismos oportunistas e resistentes.

A UTIN do Hospital Regional da Asa Sul da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal faz parte dessa realidade do Brasil. Conhecer a epidemiologia das infecções por estafilococo coagulase-negativo nesta unidade de terapia e a evolução clínica desses pacientes é fundamental, para que se elaborem protocolos para diagnóstico mais acurado e rápido das infecções.

Medidas terapêuticas mais acertadas e específicas, com o uso mais racional da terapêutica com antibióticos, propiciarão a redução do aparecimento de bactérias multirresistentes e melhor prognóstico para os recém-nascidos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Caracterizar o significado clínico do estafilococo coagulase-negativo isolado nas hemoculturas dos recém-nascidos na UTI Neonatal do Hospital Regional da Asa Sul em Brasília (HRAS), no período de 1º de janeiro a 31 de julho de 2007.

2.2 Objetivos específicos

a) Estabelecer a frequência, a distribuição e as associações patogênicas do estafilococo coagulase-negativo na UTIN do HRAS.

b) Determinar a frequência dos estafilococos coagulase-negativos com significância clínica e dos considerados contaminantes nessa UTIN.

c) Descrever a evolução clínica dos recém-nascidos com hemoculturas positivas para o estafilococo coagulase-negativo nessa unidade de terapia.

d) Definir o perfil de sensibilidade dos *Staphylococcus* coagulase-negativo isolados de hemoculturas de recém-nascidos internados na UTIN/HRAS.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento da pesquisa

Este trabalho é um estudo de prognóstico por meio de uma coorte clínica, de recém-nascidos internados em uma unidade de terapia intensiva neonatal apresentando hemoculturas com *Staphylococcus* coagulase-negativo. O estudo foi baseado nas informações registradas nos prontuários médicos.

3.2 População estudada

Todos os recém-nascidos com hemoculturas positivas para SCoN internados na UTIN/HRAS da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) no período de 1º de Janeiro a 31 de Julho de 2007 que cumpriram os critérios de inclusão.

3.3 Critérios de inclusão

Os recém-nascidos internados na UTIN do HRAS no período de 1º de janeiro a 31 de julho de 2007 com estafilococo coagulase-negativo isolado no sangue e autorizados pelos responsáveis participarem da pesquisa.

3.4 Local do estudo

O Hospital Regional da Asa Sul é um hospital-escola público, que está situado no Plano Piloto no centro de Brasília. Nele são realizados em média sete mil partos por ano e é a maior unidade de referência para tratamento intensivo neonatal do Distrito Federal (Anexo A). Na UTIN são admitidas aproximadamente 95 crianças por mês, sendo que em média 84% são oriundas do próprio serviço (Anexo B).

A UTIN tem 36 leitos para internação em atividade, sendo quatorze destes destinados a pacientes infectados ou colonizados por bactérias patogênicas, em espaço delimitado por divisória de vidro. A ante-sala possui armários individuais e lavatórios para a higienização das mãos (Figura 4).



Figura 4 Instalação física da unidade de terapia intensiva neonatal do Hospital Regional da Asa Sul

Foto cortesia do Dr. Paulo Margotto

A equipe de saúde é constituída por seis médicos plantonistas por turno, uma enfermeira para cada dez leitos e uma auxiliar de enfermagem para cada três a quatro leitos. Estagiam ainda no setor dois médico-residentes do 2º ano de Pediatria e seis médico-residentes do 3º ano.

É permitida visita diária dos familiares aos bebês seguindo as normas do Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar (NCIH). As mães têm contato físico com seus filhos através das aberturas das incubadoras e rotineiramente são informadas do estado de saúde deles. A maioria dessas mães fica alojada em dependências próprias no hospital para permitir acesso fácil aos RN e serem estimuladas para a prática da amamentação.

Os cuidados de higiene e procedimentos invasivos como reanimação cardio-respiratória, cateterização venosa, coletas de material biológico, curativos e medicações aos RN são dadas nos próprios leitos. Máscaras, gorros e luvas descartáveis estéreis são utilizados nos procedimentos de risco como entubação traqueal e acesso venoso central. Os procedimentos para acesso venoso central de inserção periférica (PICC) são executados por enfermeiras treinadas.

Os RN que recebem alta da UTIN são transferidos para a enfermaria do Alojamento Conjunto (ALCON) do hospital ou então para outros berçários da rede pública hospitalar do DF. Os óbitos ocorridos são investigados por meio do relato no prontuário médico, pelo Comitê de Investigação de Óbito Neonatal da Regional Sul de Saúde, para o aprimoramento do atendimento prestado aos RN. Os médicos seguem uma rotina escrita de assistência ao recém-nascido de risco (MARGOTTO, 2006).

3.5 Critérios de internação na UTIN

São internados na UTIN os RN que necessitam de assistência ventilatória ou cirúrgica, que são na sua maior parte RNPT e de baixo peso. Esta UTIN, de complexidade nível IIC, assiste aos RN submetidos a grandes cirurgias realizadas no hospital, como reparo de onfaloceles, de fístulas traqueo-esofágicas e ressecções intestinais, com exceção da correção de anomalias cardíacas.

3.6 Coleta de hemoculturas

3.6.1 Identificação bacteriológica

As amostras de sangue (volume de 0,5ml a 1ml) para as hemoculturas dos recém-nascidos foram colhidas pelos médicos plantonistas por punção venosa periférica, com técnica asséptica e utilizando material estéril. O sangue foi colocado em frasco com meio de cultura específico e padronizado (BACTEC120), dotado de sensor químico capaz de detectar aumentos do CO₂ produzidos pelo crescimento do organismo.

Esses frascos foram enviados para o serviço de bacteriologia do laboratório do hospital e colocados para leitura no sistema automático BactecAlert 120. Esse sistema monitorou a presença de microrganismos viáveis nos frascos pelo aumento da fluorescência, que foi proporcional a quantidade de CO₂ presente.

Nos frascos, detectados como positivo pelo BactecAlert, os microbiologistas realizaram a bacterioscopia direta do caldo de cultura, em seguida a semearam em Agar chocolate, Agar sangue, Agar MacConkey e as incubaram em estufa a 35°C ± 1°C por 18 a 24 horas. Foram observadas as características das colônias, para posterior realização de outros procedimentos necessários à correta identificação preliminar das bactérias envolvidas.

As características morfológicas foram identificadas pela bacterioscopia direta sob coloração pelo Gram. As provas da catalase e coagulase foram usadas para a identificação das espécies.

3.6.2 Estudos de sensibilidade

As provas de susceptibilidade antimicrobiana dos isolados puros foram realizadas, por meio do cartão do sistema VITEK para teste de sensibilidade para Gram-positivos, como teste *in vitro* para determinação da sensibilidade dos estafilococos a agentes antimicrobianos e utilizados de acordo com as instruções do fabricante bioMérieux Inc.

A metodologia desse cartão (carta GPS) foi comparável às categorias de interpretação do NCCLS, obtidas a partir da técnica padrão de concentração inibitória mínima por microdiluição. Foi utilizado um método alternativo, *E-test*, para a confirmação de resistência à vancomicina e linezolida, já que o fabricante desconhece a capacidade do cartão GPS para detectar essa resistência, devido à indisponibilidade de estirpes/cepas resistentes durante a realização dos testes comparativos.

3.7 Coleta de dados

Diariamente a pesquisadora coletou no setor de bacteriologia do laboratório do hospital os resultados das hemoculturas positivas para o estafilococo coagulase-negativo e os respectivos antibiogramas.

Os dados demográficos, fatores de risco, aspectos clínicos do RN, doenças de base, resultados de testes laboratoriais, resultados de imagens radiológicas, terapia antibiótica, tempo de internação e outras variáveis descritivas foram obtidas do prontuário dos pacientes com hemocultura positiva para o SCoN durante a internação na UTIN e transcritos para a ficha clínica previamente elaborada pelo pesquisador (Apêndice A).

As variáveis estudadas foram:

a) Com relação à gestante:

- idade materna;
- número de gestações, de partos, abortos e curetagens;
- tipo de gravidez: única, dupla ou tripla;
- tipo de parto: normal ou cesárea;
- tempo de bolsa rota: até 24h, mais de 24h ou no ato;

- procedência e
- número de consultas de pré-natal.

b) Com relação ao RN:

b.1) Idade gestacional (IG) do RN segundo os critérios da data da última menstruação, Capurro ou Baillard para pré-termos:

- RN pré-termo (RNPT): abaixo de 37 semanas;
- RN a termo (RNT): 37 a 41 semanas e seis dias e
- RN pós-termo: igual ou maior de 42 semanas.

b.2) Peso ao nascimento (PN):

- RN baixo peso (RNBP): peso menor que 2500g;
- RN de muito baixo peso (RNMBP): peso abaixo de 1500g e
- RN de muito muito baixo peso (RNMMBP): peso abaixo de 1000g.

b.3) Peso associado a idade gestacional:

- RN adequado para idade gestacional (AIG): peso entre o percentil 10 e 90;
- RN pequeno para idade gestacional (PIG): com peso abaixo do percentil 10 e
- RN grande para idade gestacional (GIG): com peso acima do percentil 90.

b.4) Boletim *Apgar* no 1º minuto e no 5º minuto (avalia as condições do RN ao nascimento e a sua resposta quando reanimado):

- de 0 a 3: RN com grave hipóxia;
- de 3 a 6: moderadamente hipoxiados e
- de 7 a 10: RN normal.

b.5) Presença ou não de cardiopatia;

b.6) Causa principal de internação na UTIN;

b.7) Presença de patologia infecciosa, respiratória e cirúrgica na internação na UTIN;

b.8) Dias de internação, horas de vida e idade gestacional pós-concepcional em semanas, do RN no momento da coleta da hemocultura;

b.9) Tipo de reanimação se presente: oxigênio nasal (cateter) ou entubação traqueal;

b.10) Uso e duração da cateterização arterial ou venosa umbilical (CAVU), cateterização venosa central ou PICC, nutrição parenteral total, ventilação mecânica (VM) e pressão positiva com oxigênio em vias aéreas (CPAP) antes e depois da coleta da hemocultura;

b.11) Uso de antibióticos antes da coleta da hemocultura;

b.12) Esquema de antibióticos usados antes e depois da coleta da hemocultura;

b.13) Alteração respiratória:

- taquipnéia: frequência respiratória maior que 60 irpm e
- apnéia: queda da saturação arterial de oxigênio.

b.14) Alteração da temperatura: aumentada: $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou diminuída: $< 36^{\circ}\text{C}$;

b.15) Outros sinais associados como: má digestibilidade (resíduo gástrico de 5ml em duas a três vezes ou 50% ou mais do volume administrado), colestase (aumento da bilirrubina direta), vômitos, icterícia, distensão abdominal e sangramento;

b.16) Outras patologias infecciosas presentes durante a evolução;

b.17) Alteração neurológica;

b.18) Alteração hematológica:

- leucocitose: maior que 25.000 células/ mm^3 ;
- leucopenia: menor que 5.000 células/ mm^3 ;
- neutrofilia ou neutropenia conforme curvas de valores de referência adequadas para RN, com peso maior ou menor de 1500g (MANROE *et al*, 1979; MOUZINHO *et al*, 1994) (Anexo C e E);
- fração de neutrófilos dos polimorfonucleares aumentada: $> 50\%$;
- neutrófilos imaturos aumentados: maior que 500 a 600 no RN com mais de 60 horas de vida e conforme curvas de valores de referência para os com menos de 60 horas (MANROE *et al*, 1979) (Anexo D);
- proporção dos neutrófilos imaturos sobre neutrófilos totais (Índice I/T) aumentado: maior que 0,12 no RN com mais de 60 horas de vida e conforme curvas de valores de referência para os com menos de 60 horas (MANROE *et al*, 1979) (Anexo D);
- plaquetopenia: abaixo de 150.000 plaquetas / mm^3 .

b.19) Proteína C reativa antes e depois da coleta da hemocultura: aumentada se valores maiores que 0,3mg/dl conforme nível de referência do laboratório do hospital.

b.20) Espécies de estafilococo coagulase-negativo nas hemoculturas, ponta de cateter e sensibilidade antimicrobiana.

O número e causa de óbitos de outras etiologias foram obtidos no arquivo do Comitê de Óbito Neonatal do HRAS e as hemoculturas positivas para outros germes nos relatórios do NCIH (Anexo G).

3.8 Análise das hemoculturas

As hemoculturas positivas para o SCoN foram consideradas significativas (verdadeiras) ou contaminadas, após a análise conjunta com os dados registrados nas fichas clínicas (Apêndice A).

3.8.1 Hemoculturas significativas ou verdadeiras

As hemoculturas positivas para SCoN foram consideradas significativas ou verdadeiras quando os RN apresentavam:

a) *três* ou *mais* dos seguintes critérios:

- procedimentos invasivos presentes até duas semanas antes e depois da coleta da hemocultura: CAVU, CVC, PICC, dissecação venosa, VM, CPAP nasal, NPT, procedimentos cirúrgicos, drenagem;

- quadro clínico (na semana que antecedeu e na semana que sucedeu o isolamento do SCoN): taquipnéia e/ou episódios de apnéia, hipertermia ou hipotermia e outros sintomas como hipoatividade, letargia, baixa digestibilidade, vômitos, icterícia, distensão abdominal;

- alterações hematológicas e de resposta inflamatória: leucocitose, leucopenia, neutrofilia ou neutropenia, neutrófilos imaturos e índice I/T aumentados, fração de neutrófilos dos polimorfonucleares aumentada, plaquetopenia e proteína C reativa aumentada e

- uso de antibioticoterapia prévia e de antibióticos específicos para tratamento do SCoN.

b) presença de *dois* sinais clínicos alterados de sistemas orgânicos diferentes (respiratório, circulatório, instabilidade da temperatura, dificuldade na alimentação, alteração hematológica) e *um* procedimento invasivo.

c) envolvimento de *um* ou *dois* sistemas orgânicos e que não receberam antibioticoterapia específica e foram a óbito.

3.8.2 Hemoculturas contaminadas

As hemoculturas positivas para SCoN foram consideradas contaminadas quando os RN apresentaram:

a) apenas fatores de risco para infecção (CAVU, CVC, PICC, dissecação venosa, VM, CPAP nasal, NPT, procedimentos cirúrgicos, drenagem) e/ou apenas um dos sistemas orgânicos acometidos ou

b) evolução satisfatória do quadro infeccioso sem o uso de antibióticos específicos ou

c) o isolamento concomitante de outro agente etiológico em hemocultura.

3.9 Escore NOSEP (Prediction of Nosocomial Sepsis in Neonates)

Este escore, que representa indicadores de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) associado à sepse nosocomial, foi utilizado para comparar seus valores com os obtidos utilizando os critérios estabelecidos no item 3.8.1. Este escore é sugestivo de sepse quando ≥ 8 (MAHIEU *et al.*, 2002) (Quadro 1).

Quadro 1 Escore NOSEP 1

Critério	Escore
PCR \geq 14mg%	5
Febre ($> 38,2^{\circ}\text{C}$)	6
Fração de neutrófilos $> 50\%$	5
Plaquetas $\leq 150.000/\text{mm}^3$	3
Nutrição Parenteral ≥ 14 dias	5

3.10 Óbitos

Os óbitos foram atribuídos ao SCoN quando ocorreram até sete dias do isolamento desse agente.

3.11 Aspectos Éticos

Esse trabalho foi realizado sob aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, processo número 192/06 (Anexo H).

Após a leitura e explicação dos objetivos e métodos da pesquisa, o termo de consentimento foi assinado pela mãe (Apêndice B).

3.12 Análise estatística

O SPSS 13.0 for Windows foi o programa utilizado para a análise estatística dos dados. As variáveis discretas foram expressas como número e porcentagens e, variáveis contínuas, como média e desvio padrão quando normalmente distribuídas, ou como medianas e interquartil quando sua distribuição não foi normal.

O teste T de Student foi usado para comparar variáveis contínuas normalmente distribuídas; o teste U de Mann-Whitney para as não normalmente distribuídas e o teste do qui-quadrado para comparar proporções.

O qui-quadrado foi aplicado para se medir o grau de associação entre as variáveis nominais e quando possível agregou-se categorias de variáveis para se aumentar as freqüências esperadas (≥ 5). As medidas simétricas V de Cramer e o coeficiente *gamma* foram utilizadas para medir o grau de associação entre as variáveis nominais e ordinais.

O coeficiente de Pearson mediu a associação entre as variáveis contínuas, peso e idade gestacional, com o tempo de internação.

O teste T de Wilcoxon comparou pares de variáveis ordinais. O risco relativo foi calculado para medir a associação entre os fatores considerados de risco e a sepse. Estabeleceu-se o nível de significância de p igual ou menor a 0,05.

4 RESULTADOS

No período de janeiro a julho de 2007, passaram pela UTIN 526 recém-nascidos. Destes RN 45 tiveram hemoculturas positivas para *Staphylococcus* coagulase-negativo, tendo quatro deles apresentado sepse de repetição –tiveram uma segunda hemocultura positiva– o que totalizou 49 hemoculturas estudadas neste trabalho.

4.1 Características gerais das mães dos recém-nascidos estudados

As mães tinham em média 25 anos com a menor idade de 16 e a maior de 44 anos; a metade das mães tinha até 25 anos. A “variável idade materna” teve distribuição normal com p igual a 0,1. A média de gestações foi de 2,2; a média de abortos de 0,4 com 75% das mães tendo até um aborto cada (Tabela 1).

*Tabela 1 Aspectos epidemiológicos das mães dos RN estudados
UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007*

<i>Dados maternos</i>	<i>Média</i>	<i>Moda</i>	<i>D.P</i>	<i>Mín.</i>	<i>Máx.</i>	<i>Percentil</i>			<i>p</i>
						25	50	75	
Id. materna	25,58	25	7,10	16	44	20,0	25,0	30,0	0,14*
Gestações (N°)	2,23	1	1,54	1	6	1,0	2,0	3,0	0 ⁺
Partos (N°)	0,65	0	1,17	0	4	0	0	1,0	0 ⁺
Abortos (N°)	0,47	0	0,79	0	3	0	0	1,0	0 ⁺
Curetagens (N°)	0,52	0	1,53	0	9	0	0	0	0 ⁺

D.P. Desvio padrão p = valor de significância no teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov - se abaixo de 0,05 a 0,01 mostra fuga da normalidade * - variável com distribuição normal + - fuga da normalidade

A faixa etária de 20 anos a 34 anos abrangeu 25 (55,6%) mães; a maior parte (46,7%) teve bolsa rota no ato do parto, enquanto sete (15,6%) há mais de 24 horas antes do parto (Tabela 2).

Tabela 2 Distribuição das características epidemiológicas e obstétricas das mães dos RN estudados
UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007

<i>Característica</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentagem (%)</i>
Faixa etária em anos		
15 a 19	8	17,9
20 a 34	25	55,6
35 anos ou mais	6	13,3
Ignorados	6	13,3
Total	45	100
Tempo de bolsa rota		
Até 24h	3	6,7
Mais de 24 h	7	15,6
No ato	21	46,7
Ignorados	14	31,1
Total	45	100
Gravidez -		
Única	39	86,7
Dupla	4	8,9
Tripla	1	2,2
Ignorados	1	2,2
Total	45	100
Parto		
Normal	21	46,7
Cesárea	23	51,1
Ignorados	1	2,2
Total	45	100
Procedência		
Asa Norte, Asa Sul, Lago Sul, Lago Norte	2	4,4
Guará, Núcleo Bandeirante, Riacho Fundo, Candangolândia, Paranoá, Cruzeiro, São Sebastião	9	20,0
Gama, Sta Maria, Ceilândia, Taguatinga, Samambaia, Sobradinho	11	24,4
Brazlândia, Planaltina	1	2,2
Fora do DF	19	42,2
Ignorados	3	6,7
Total	45	100
Pré-Natal – número de consultas		
0-3	13	28,9
4-6	15	33,3
Mais de 6	7	15,6
Ignorados	10	22,2
Total	45	100
Idade Gestacional em semanas		
22-27	10	22,2
28-31	16	35,6
32-36	10	22,2
37-41	6	13,3
Ignorados	3	6,7
Total	45	100

A gravidez única ocorreu em 39 (86,7%) mulheres, havendo 4 (8,9%) de gestação dupla e 2,2% de gestação tripla. O parto foi cesárea em 23 (51,1%) mulheres. Dezenove mães (42,2%) procediam de outros estados. No DF, onze (24,4%) eram das cidades-satélites do Gama, Santa Maria, Ceilândia, Taguatinga, Samambaia e Sobradinho.

O pré-natal completo foi realizado por sete (15,6%) mulheres, tendo 28 (62,2%) realizado até seis consultas de pré-natal (pré-natal incompleto). Trinta e seis (80%) mães tiveram RN prematuros –idade gestacional abaixo de 37 semanas– sendo dez (22,2%) prematuros extremos (Tabela 2).

A tabela 3 mostra que as mães com idade entre 20 anos a 34 anos tiveram a maior percentagem de recém-nascidos prematuros da amostra, com idade gestacional entre 28 e 31 semanas (31,7%), seguido pelos bebês com IG entre 32 e 36 semanas (14,6%) e os RNPT extremos (9,8%). Nenhum RN foi a termo dentre as mães com 35 anos ou mais. O pré-natal completo foi realizado principalmente pelas mães com idades entre 20 e 34 anos (13,9%); O menor número de consultas ocorreu nas faixas etárias extremas, de até 19 anos e de 35 anos ou mais (Tabela 3). Não houve associação entre essas variáveis (Apêndice M).

Tabela 3 Distribuição de características obstétricas/ faixa etária das mães dos RN estudados HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007

<i>Característica</i>	<i>Idade em anos %</i>			
	<i>Até 19</i>	<i>20-34</i>	<i>35 ou +</i>	<i>Total</i>
Idade gestacional – semanas				
22-27	7,3	9,8	4,9	22
28-31	2,4	31,7	4,9	39
32-36	7,3	14,6	7,3	29,3
37-41	2,4	7,3	0	9,8
Total	19,5	63,4	17,1	100
Pré-Natal- consultas				
0-3	11,1	19,4	11,1	41,7
4-6	8,3	30,6	2,8	41,7
Mais de 6	0	13,9	2,8	16,7
Total	19,4	63,9	16,7	100

Das mães que fizeram até três consultas de pré-natal, seis eram de fora do DF e das com mais de seis consultas, a maior parte (cinco), eram procedentes das maiores cidades satélites do DF. Estas foram as que realizaram o maior número de consultas de pré-natal (Figura 5). A associação entre essas variáveis foi regular, mas sem significância estatística (Apêndice C tabela 14 e Apêndice M).

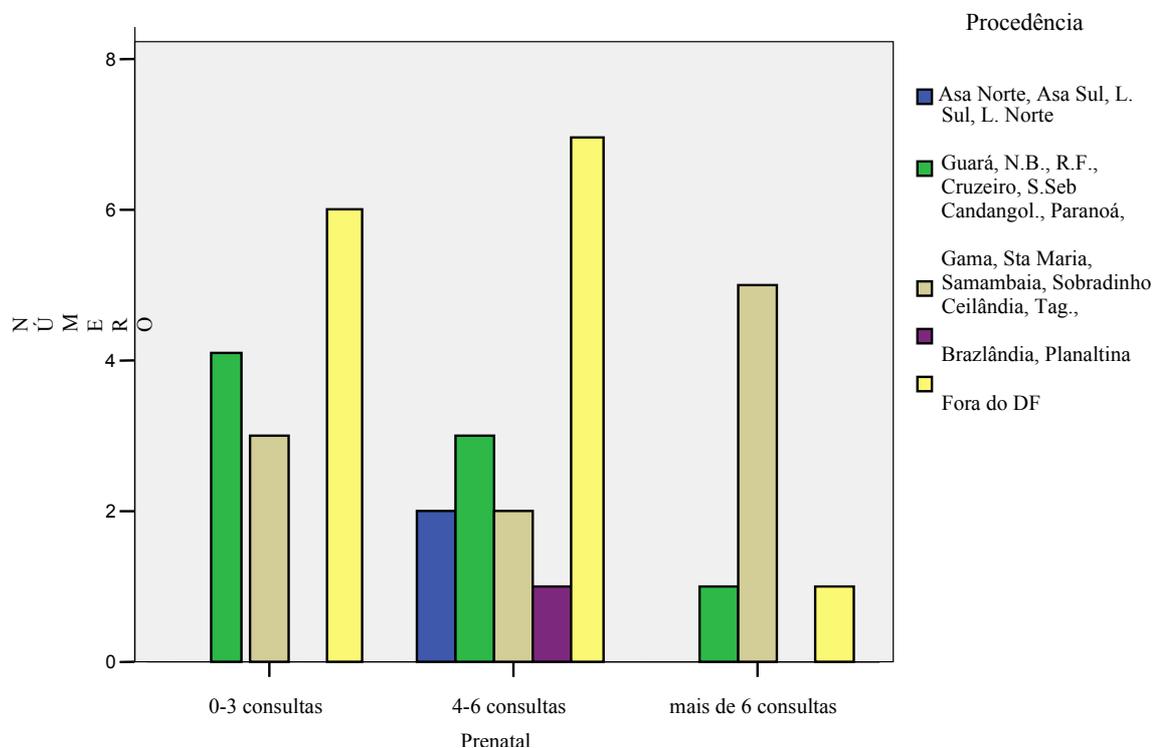


Figura 5 Distribuição das mães dos RN estudados por número de consultas de pré-natal segundo procedência. UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul.2007

4.2 Características gerais dos RN estudados

A tabela 4 mostra que a idade gestacional dos bebês variou de 26 a 40 semanas, com média de 30,8 e moda de 27 semanas. Aproximadamente 60% dos RN apresentaram idade gestacional de até 30,5 semanas. A “variável idade gestacional” seguiu a distribuição normal com p igual a 0,5.

A média de peso ao nascer foi de 1588,2g com metade dos recém-nascidos pesando até 1310g; o menor peso foi de 625g e o maior de 3515g. A maioria dos recém-nascidos (75%) pesou até 1900g. Esta variável fugiu da normalidade, com p igual a 0,05.

A média de valor de *Apgar* no 1º minuto foi de 5,7, com 50% dos recém-nascidos apresentando-se moderadamente hipoxemiados; o menor valor de *Apgar* foi de 1 e o maior de 8.

No 5º minuto o valor de *apgar* variou de 2 a 10, com média de 7,9; 50% dos pacientes tiveram valores de *Apgar* de até 9. As “variáveis *Apgar* no 1º e 5º minuto” não seguiram a distribuição normal, com *p* igual a 0,001 e 0,012 respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4 Aspectos clínicos dos RN estudados UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007

Características	Média	Mod a	D.P	Mín .	Máx	Percentil			p
						25	50	75	
Idade gestacional em semanas	30,8	27	3,9	26	40	27,7	30,5	33,0	0,53*
Peso ao nascer em gramas	1588,2	885	852,6	625	3515	967,5	1310,0	1900,0	0,05+
Apgar no primeiro minuto	5,73	8	2,4	1	8	4	6	8	0,00+
Apgar no quinto minuto	7,97	9	1,8	2	10	7,5	9,0	9,0	0,01+

p = valor de significância no teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov - se abaixo de 0,05 a 0,01 mostra fuga da normalidade * - variável com distribuição normal + fuga da normalidade

O sexo masculino predominou com 26 (57,8%) recém-nascidos. Dos 45 pacientes 14 (31,1%) pesaram menos de 1000g (RNMMBP); entre os de *muito* baixo peso estavam quinze (33,3%) RN; oito RN (17,8%) eram de baixo peso e oito de peso normal. A maioria teve peso *adequado* para a idade gestacional (80,0%) e oito foram *pequenos* para a idade gestacional.

Eram prematuros 36 (80%) RN, com dez (22,2%) com prematuridade extrema. Seis (13,3%) eram RN a termo (Tabela 5).

Tabela 5 Aspectos clínicos dos RN estudados UTIN-HRAS-Brasília-DF- de janeiro a julho de 2007

Peso/IG	Número	Porcentagem (%)
Sexo		
Masculino	26	57,8
Feminino	19	42,2
Total	45	100,0

Peso ao nascer		
RNMMBP - menos 1000g	14	31,1
RNMBP – 1001g a 1500g	15	33,3
BP – de 1501g a 2500g	8	17,8
Peso normal – mais que 2500g	8	17,8
Total	45	100,0
Peso para IG		
AIG	36	80,0
PIG	8	17,8
Ignorados	1	2,2
Total	45	100,0
Idade gestacional		
22 a 27 semanas	10	22,2
28 a 31 semanas	16	35,6
32 a 36 semanas	10	22,2
37 a 41 semanas	6	13,3
Ignorados	3	6,7
Total	45	100,0

RNMBP = RN muito baixo peso; RNMMBP = RN muito muito baixo peso; PIG = Pequeno para idade gestacional AIG = Adequado para idade gestacional BP-Baixo Peso

A figura 6 mostra que a mediana de idade gestacional dos RN foi de 28 semanas dentre as mães com quatro a seis consultas de pré-natal e foi maior, de 31 semanas, dentre as mães das demais faixas de consultas (Figura 6). As diferenças nas médias de idade gestacional deram-se por acaso, sem significância estatística pelo teste T de Student (Apêndice M).

De maneira similar, o peso de nascimento foi menor (mediana de 1000g) nessa faixa de consultas e maior nas demais, com as diferenças das médias de peso das crianças sem significância (Apêndice C e M).

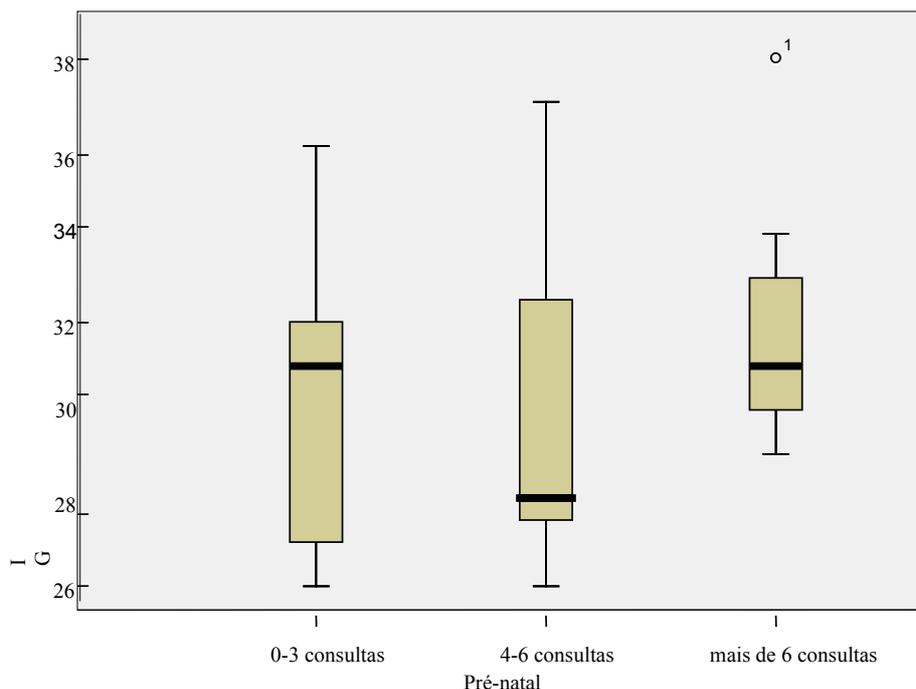


Figura 6 Distribuição da idade gestacional segundo consultas de pré-natal UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

Embora as médias de idade materna tenham variado e sido menores nas faixas de idade gestacionais opostas –22 a 27 semanas e 37 a 41 semanas– não houve significância estatística, avaliado pelo teste T de Student (Apêndice D tabela 15 e Apêndice M).

Quando se relacionou a idade materna e a faixa de peso ao nascer das crianças –Apêndice E– verificou-se que as mães com média de idade de 28 anos tiveram RN com peso ao nascer mais baixo (1501g a 2500g), quando comparados com as mães mais jovens, com significância estatística pelo teste T (Apêndice M).

A figura 7 mostra a distribuição das faixas de idade gestacional por tipo de parto. O parto normal foi mais freqüente nas idades gestacionais de 22 a 27 semanas, enquanto o parto cesárea predominou nas idades gestacionais de 28 a 36 semanas de forma significativa. A idade gestacional média foi maior no parto cesárea, com significância estatística pelo teste T de Student (Apêndice M).

Quando se analisou as faixas de peso ao nascer das crianças e o tipo de parto encontrou-se diferença significativa, mostrando que o baixo peso está relacionado com o parto normal (Apêndice D figura 24 e Apêndice M).

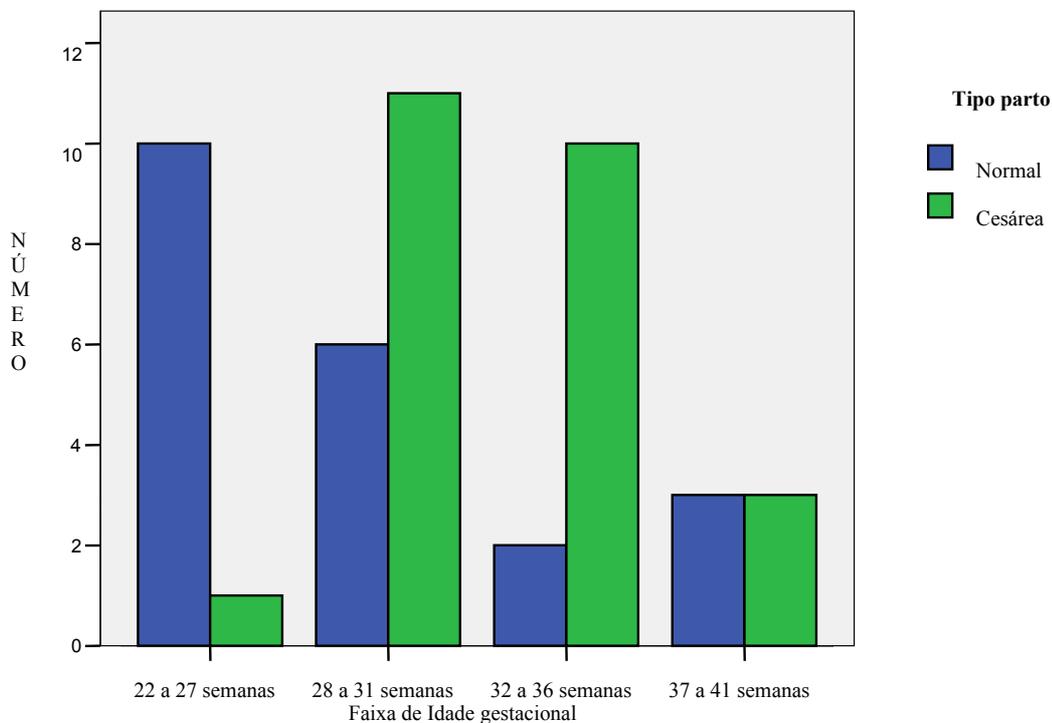


Figura 7 Distribuição dos RN por faixa de idade gestacional segundo tipo de parto UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

As principais causas de admissão na UTIN foram as doenças respiratórias com 57,8% dos casos e dentre elas a doença da membrana hialina e a taquipnéia transitória do RN representando 24,4% cada uma, seguido pela asfixia perinatal com nove pacientes (20%). As doenças de causas cirúrgicas foram a principal causa de internação em 22,2% dos recém-nascidos; a atresia de esôfago e gastroquise foram as mais frequentes com dois RN cada. A enterite necrosante foi causa de internação em somente um paciente, mas quatro RN evoluíram com essa complicação (11,1%). As infecções estiveram presentes em 44,5% dos pacientes e dentre estas a provável infecção ocorreu em dezesseis (35,6%), seguida pela sepse confirmada em 6,7%. Nove recém-nascidos (20%) apresentaram algum tipo de doença cardíaca (Tabela 6).

Tabela 6 Diagnóstico clínico do RN na admissão UTIN-HRAS-Brasília-DF- janeiro a julho de 2007

Diagnóstico	Númer	Porcentage
-------------	-------	------------

	<i>o</i>	<i>m</i>
Cardiopatía		
Sim	19	20
Não	36	80
Total	45	100,0
Causa principal de internação		
Respiratória	26	57,8
Infecção	7	15,6
Cirúrgica	10	22,2
Cardiológica	1	2,2
Hematológica	1	2,2
Total	45	100,0
Patologia respiratória na internação		
D. membrana hialina	11	24,4
Taquipnéia transitória do RN	11	24,4
Asfixia perinatal	9	20,0
Hemorragia pulmonar	1	2,2
Ausente	13	28,9
Total	45	100,0
Patologia infecciosa na internação		
Suspeita ou provável	16	35,6
Sepse	3	6,7
Infecção local	1	2,2
Ausente	25	54,3
Total	45	100,0
Patologia cirúrgica na internação		
Atresia de esôfago c/ fistula	2	4,4
Enterite necrosante	1	2,2
Higroma cístico	1	2,2
Onfalocele	1	2,2
Hidronefrose	1	2,2
Gastroquise	2	4,4
Megacolon congênito	1	2,2
Peritonite meconial	1	2,2
Ausente	35	68,9
Total	45	100,0

Em média os recém-nascidos estavam internados há 19 dias no momento da coleta da hemocultura, com a metade deles com até 16 dias de internação. O tempo de internação até o momento da hemocultura variou de um a 76 dias. Verificou-se que 75% dos recém-

nascidos estavam internados há 24,5 dias e 39 (86,7%) internados há mais de cinco dias. Somente quatro (8,7%) RN encontravam-se na UTIN há dois ou menos dias (Apêndice E tabela 17).

A idade do RN em horas de vida correspondeu aproximadamente ao número de dias de internação. Quarenta e um pacientes (91,1%) tinham mais de 120 horas de vida (dois eram procedentes de outros serviços); a menor idade gestacional pós-concepcional foi de 27 semanas e a maior de 44 semanas, com média de 33,5 semanas. As variáveis “dias de internação” e “horas de vida” seguiram a distribuição normal com p igual a 0,1.

A figura 8 mostra que quanto menor o peso ao nascer das crianças maior foi o tempo de internação, com significância estatística pelo teste T de Student (Apêndice M).

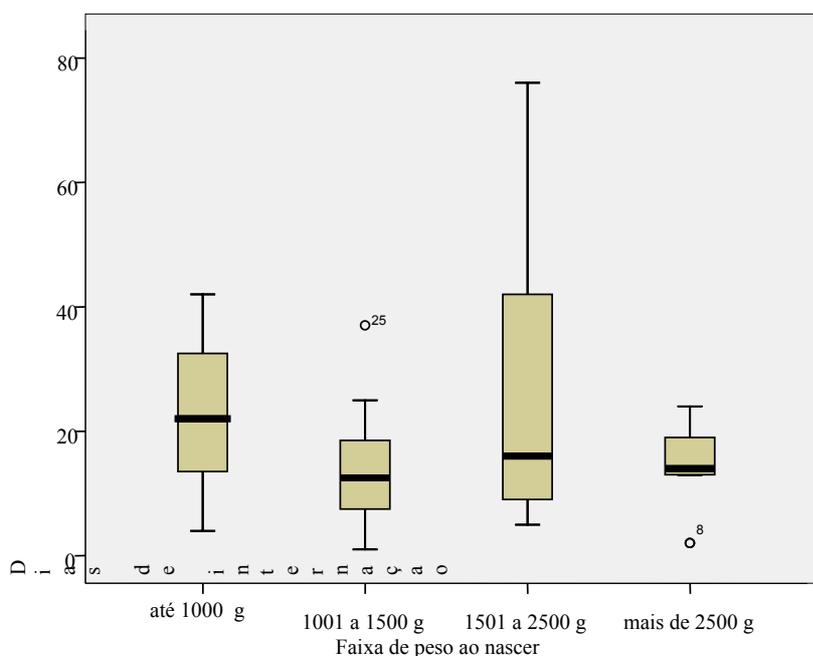


Figura 8 Distribuição dos dias de internação do RN na coleta da hemocultura por faixas de peso ao nascer. UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

4.3 Presença de fatores de risco

Como quatro RN apresentaram dois episódios de suspeita de sepse cada um, em condições clínicas e tempos diferentes, decidiu-se considerar nos resultados a seguir, as hemoculturas positivas para o SCoN como pertencentes a 49 recém-nascidos.

Quase 70% dos recém-nascidos estudados foram submetidos a algum tipo de ressuscitação, com 40,5% recebendo entubação traqueal no momento do nascimento. Os pacientes que foram reanimados com oxigênio nasal receberam este gás ou livremente, ou por pressão positiva sob máscara facial (Figura 9).

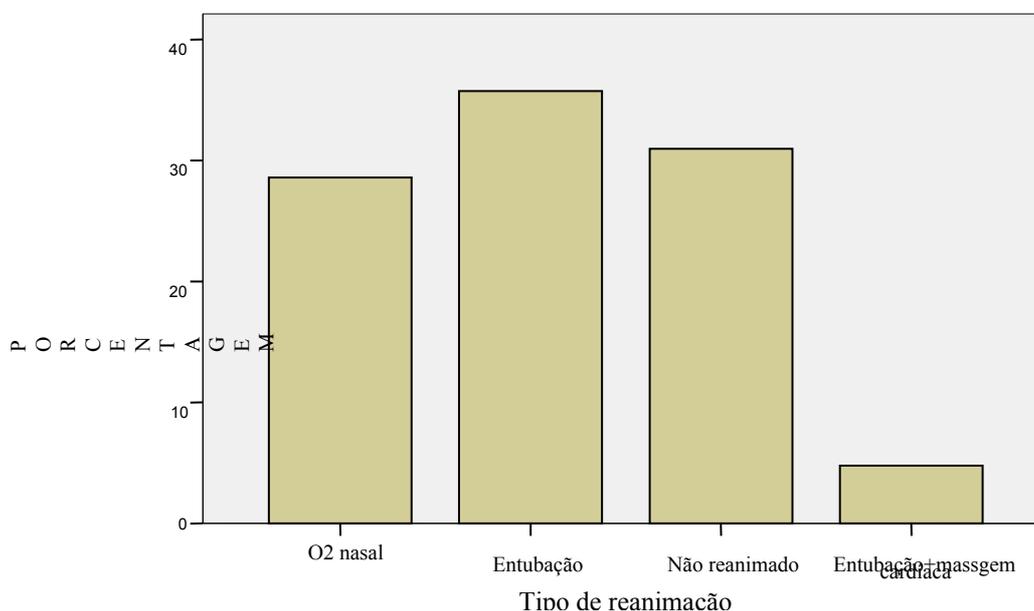


Figura 9 Porcentagem de RN conforme tipo de reanimação ao nascimento. UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

A tabela 7 mostra que a maioria dos pacientes (70,8%) não foi submetida à cateterização arterial ou venosa umbilical antes da coleta do sangue e este número cresceu mais ainda após a suspeita da sepse.

O acesso venoso mais utilizado nos dias anteriores à coleta da hemocultura foi o cateterismo venoso central, CVC ou PICC, em 32 (65,3%) recém-nascidos. Quase a metade dos RN (26,5%) usava este dispositivo há mais de quatorze dias quando a sepse foi suspeitada. Verificou-se que houve maior número de RN com mais longo tempo de permanência de cateter (Figura 10). A porcentagem de RN com CVC ou PICC aumentou

para aproximadamente 80% após a coleta da hemocultura, assim como os dias de permanência do cateter (Figura 11).

A maioria dos RN, que eram 34, não estava em ventilação mecânica quando tiveram a suspeita da sepse, enquanto a ventilação por pressão positiva contínua de oxigênio em vias aéreas –CPAP– foi a forma mais freqüente de oxigenioterapia nesse período, com 28 (57,1%) crianças (Apêndice G). Após a suspeita do processo infeccioso e com a gravidade dos pacientes, parte destes RN passou a ser ventilada mecanicamente (Apêndice F).

Trinta e seis recém-nascidos (73,5%) recebiam nutrição parenteral no momento em que foram suspeitados de estarem com infecção e houve uma redução do uso de NPT após a suspeita da infecção (Apêndice H).

No dia coleta da hemocultura 35 (71,4%) pacientes recebiam antibióticos (tabela 7).

O tempo de permanência da ventilação mecânica não se associou com o peso ao nascer e com a idade gestacional, já que a forma preferida e mais usada de oxigenioterapia nesse momento de idade gestacional pós-concepcional foi o CPAP.

Já o *tempo* de uso do CPAP teve associação regular e significativa com as *faixas* de peso e idade gestacional mostrando que, quanto menor o peso e a idade gestacional, maior a duração do CPAP (Apêndice N quadro 3).

A associação foi fraca, porém significativa, entre *tempo* de uso de cateter venoso central e *faixa* de peso e idade gestacional (Apêndice N quadro 3).

*Tabela 7 Fatores de risco presentes antes e após a hemocultura
UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007*

<i>Fatores de risco</i>	<i>Anterior</i>		<i>Posterior</i>	
	<i>Número</i>		<i>Número</i>	
	<i>Porcentagem</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Porcentagem</i>
C. A. Venoso Umbilical				
Menos de 24 horas	1	2,1	-	-
1 a 3	3	6,3	2	4,1
3 a 7	6	12,5	2	4,1
7 a 14	4	8,3	1	2,0
Não usou	34	70,8	44	89,8
Total	48	100,0	49	100
C. Venoso Central				
Menos de 24 horas	1	2,0	2	4,1
1 a 3	5	10,2	6	12,2
3 a 7	4	8,2	7	14,3
7 a 14	9	18,4	13	26,5
Mais de 14	13	26,5	13	26,5
Não usou	17	34,7	81	16,3
Total	49	100,0	49	100
NPT				
Menos de 24 horas	1	2,0	1	2,0
1 a 3	1	2,0	4	8,2
3 a 7	11	22,4	8	16,3
7 a 14	14	28,6	8	16,3
Mais de 14	9	18,4	12	24,5
Não usou	13	26,5	16	32,7
Total	49	100,0	49	100
Ventilação mecânica				
Menos de 24 horas			3	6,1
1 a 3	3	6,1	4	8,2
3 a 7	7	14,3	2	4,1
7 a 14	4	8,2	6	12,2
Mais de 14	1	2,0	2	4,1
Não usou	34	69,4	32	65,3
Total	49	100,0	49	100
CPAP nasal				
Menos de 24 horas	7	14,3	4	8,2
1 a 3	6	12,2	7	14,3
3 a 7	11	22,4	7	14,3
7 a 14	4	8,2	6	12,2
Não usou	21	42,9	25	51,0
Total	49	100,0	49	100
Antibiótico				
Sim	35	71,4
Não	14	28,6
Total	49	100,0

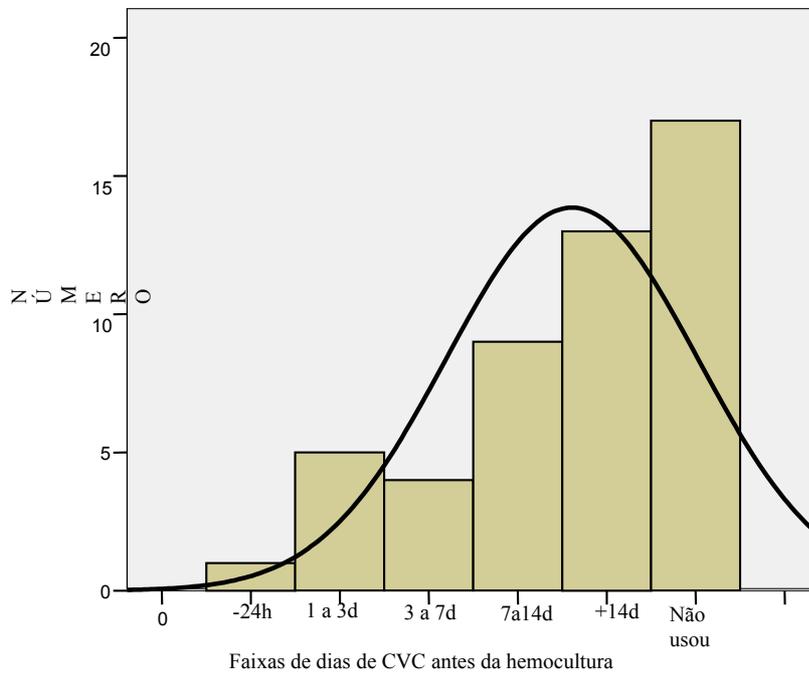


Figura 10 Número de RN por tempo de uso do CVC antes da coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

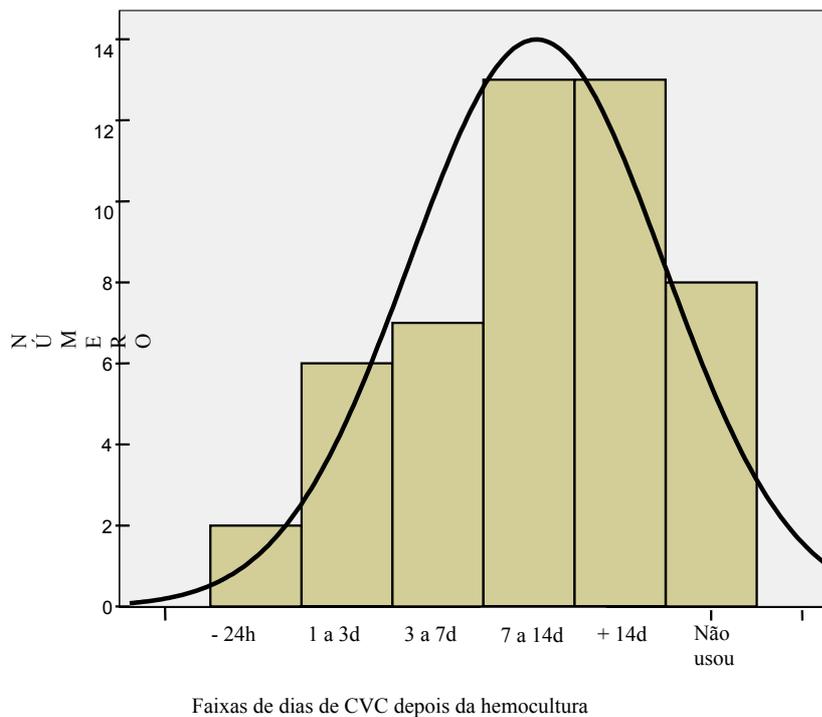


Figura 11 Número de RN por tempo de uso do CVC após a coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

4.4 Antibióticos

A tabela 8 mostra que os antibióticos mais utilizados na semana anterior à coleta da hemocultura foram a ampicilina e gentamicina em doze (24,5%) RN, seguido pelo cefepime e amicacina em seis (12,2%) e vancomicina e meropeném em quatro (8,1%) pacientes. Nesse período a vancomicina foi incluída em outros tratamentos e quatorze (28,6%) recém-nascidos não receberam qualquer antimicrobiano.

Houve necessidade de troca de antibióticos, em oito (16,3%) pacientes, os quais haviam usado previamente ampicilina e gentamicina. Um terceiro esquema de antibióticos foi necessário em apenas dois pacientes. Logo após a coleta da hemocultura observou-se que 25 (51,0%) recém-nascidos apresentaram a vancomicina no esquema terapêutico (Figura 12). Quatorze RN (28,6%) iniciaram cefepime e amicacina nesse dia. Após o resultado da hemocultura a vancomicina foi introduzida naqueles que ainda não a recebiam. Um terceiro esquema de antibióticos não foi necessário na maioria dos pacientes, exceto antifúngicos, usados em três crianças e vancomicina em seis RN.

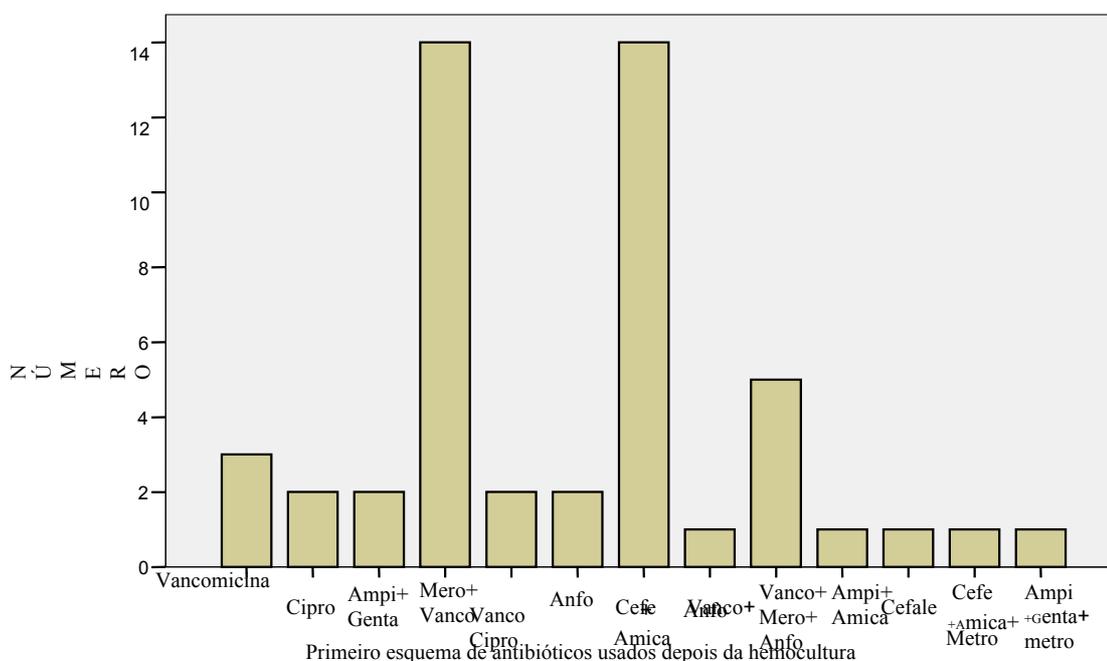


Figura 12 Número dos RN conforme o primeiro esquema de antimicrobiano usado após a coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

Tabela 8 Antibióticos utilizados no UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

Antibióticos	Número	Porcentagem
--------------	--------	-------------

Semana anterior à coleta		
Esquema inicial		
Ampicilina + gentamicina	12	24,5
Meropenem + vancomicina	4	8,1
Cefepime + amicacina	6	12,2
Outros	12	24,5
Não usou	14	28,6
Ignorados	1	2,0
Total	49	100,0
2º esquema		
Cefepime + amicacina	3	6,1
Outros	5	10,2
Não usou	40	81,6
Ignorados	1	2,0
Total	49	100,0
3º esquema		
Meropenem + vancomicina	1	2,0
Anfotericina B	1	2,0
Não usou	46	93,9
Ignorados	1	2,0
Total	49	100,0
Semana posterior à coleta		
Esquema inicial		
Vancomicina	3	6,1
Meropenem + vancomicina	14	28,6
Cefepime + amicacina	14	28,6
Vancomicina + meropenem+anfotericina B	5	10,2
Vancomicina + ciprofloxacina	2	4,1
Vancomicina + anfotericina B	1	2,0
Outros	10	20,4
Total	49	100,0
2º esquema		
Vancomicina	17	34,7
Meropenem + vancomicina	5	10,2
Vancomicina + anfotericina B	3	6,1
Vancomicina+ meropenem + anfotericina B	1	2,0
Vancomicina + metronidazol	1	2,0
Vancomicina + fluconazol	1	2,0
Outros	4	8,3
Não usou	17	34,7
Total	49	100,0
3º esquema		
Vancomicina	6	12,2
Vancomicina + anfotericina B	1	2,0
Vancomicina + fluconazol	2	4,0
Não usou	40	81,6
Total	49	100,0

4.5 Sinais e sintomas associados

Vinte e cinco recém-nascidos apresentaram alterações da temperatura nos dias anteriores à coleta da hemocultura. A temperatura estava diminuída em treze (26,5%) deles, ora aumentada ora diminuída em dois (4,1%) e aumentada em dez (20,4%) pacientes (Figura 13). Após a coleta da hemocultura e início da terapêutica em 74,1% deles não houve relato de temperatura alterada.

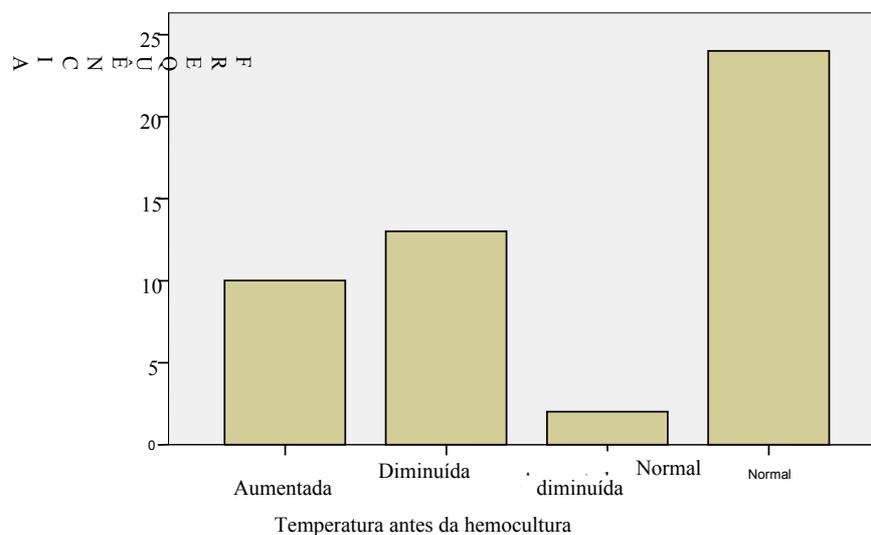


Figura 13 Número de RN com alterações da temperatura nos dias anteriores à coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

A tabela 9 mostra que os pacientes que não apresentaram alterações das temperaturas, na semana anterior a suspeita de sepse, estavam há mais dias internados, com mediana de 18,5 dias, do que os que tiveram algum tipo de alteração térmica, com mediana de 15 dias.

As mudanças de temperatura no RN levaram à coleta do sangue para cultura mais precocemente e sugeriram a suspeita de infecção. A média de dias de internação na coleta do sangue foi de 15,8 dias para os RN com temperatura alterada e de 22,3 dias para aqueles sem alteração de temperatura, sem significância pelo teste T de Student (Apêndice N quadro 4).

Tabela 9 Dias de internação/alterações de temperatura e respiração do RN UTIN-HRAS-Brasília- DF-janeiro a julho de 2007

Sinal	Dias de Internação				Mínimo	Máximo	Espaço interquartil
	Median a	Médi a	IC95%	Desvio padrão			
Temperatura							
Alterada	15,0	15,8	11,5-20,1	10,3	1	42	13
Normal	18,50	22,3	14,7-29,9	18,0	2	76	20
Respiração							

Taquipnéia/ Apnéia	16	18,7	14,1-23,4	14,3	1	76	16
Normal	16	19,6	5,4-33,8	18,4	2	59	25

A maioria, com 39 recém-nascidos, apresentou taquipnéia e/ou apnéia nos dias que precederam a suspeita da infecção. A mediana de dias de internação no momento da coleta do sangue para cultura foi a mesma, de 16 dias, nos pacientes com taquipnéia/apnéia e nos com padrão respiratório normal. Ao contrário do encontrado para os RN com alterações da temperatura, onde mais precocemente foi sugerida a suspeita de infecção, aqui a alteração do padrão respiratório não levou a coleta da hemocultura mais cedo, pois foram iguais as medianas.

Observou-se que alterações respiratórias presentes por mais de 72 horas antes da coleta da hemocultura ocorreram mais frequentemente, com 20 (42,6%) pacientes e após o início da terapêutica o número desses RN se reduziu bastante (Apêndice I).

As alterações da temperatura e da respiração foram os sinais que se destacaram dentre outros no exame clínico do recém-nascido com infecção, reforçando que os distúrbios respiratórios são as causas de internação nessa UTIN (Figura 14).

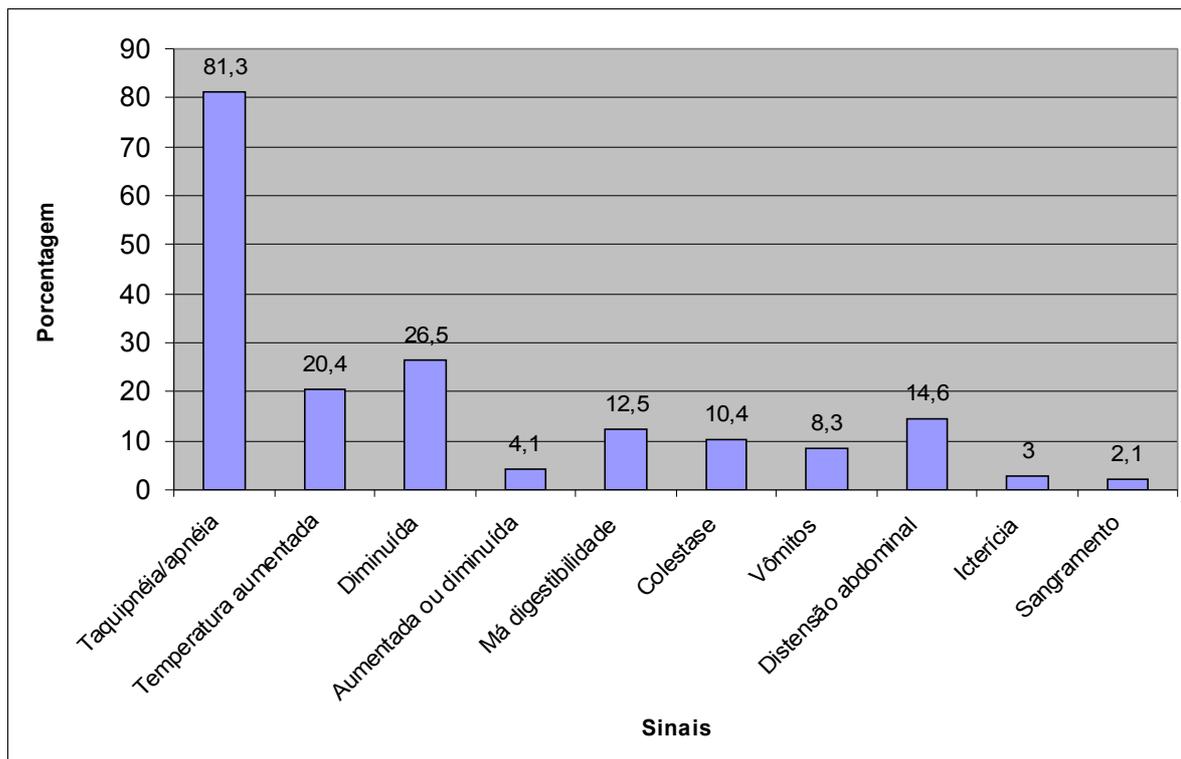


Figura 14 Número de RN com alterações clínicas durante o estudo. UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

A pneumonia foi a doença infecciosa mais freqüentemente associada ao quadro de sepse por estafilococo coagulase negativo com 30,7% dos RN, seguida pela meningite bacteriana com 18,4%. As infecções fúngicas estavam presentes em 16,3% dos pacientes (Figura 15).

As alterações neurológicas foram também avaliadas com relação à infecção hospitalar e não se encontrou significância estatística.

Outras infec. durante internação

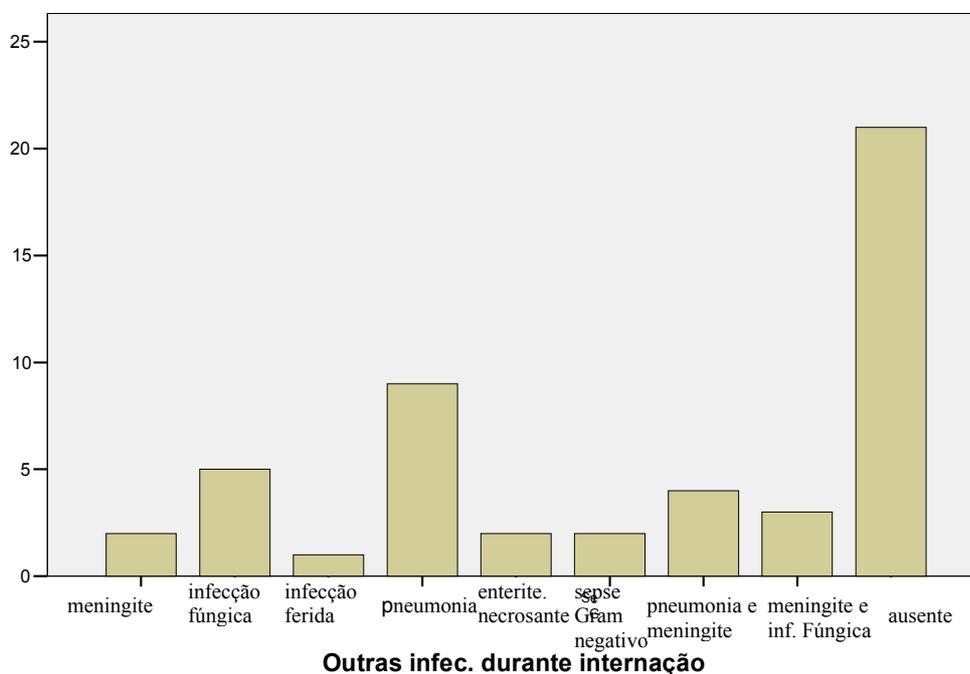


Figura 15 Número de RN com outras doenças infecciosas durante a internação UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

4.6 Alterações laboratoriais

A figura 16 mostra que o número dos leucócitos totais estava normal na maior parte dos recém-nascidos (59%) durante a semana anterior a suspeita de infecção e que somente 30,6% deles apresentaram aumento dos leucócitos nesse período. A resposta do organismo à infecção ocorreu com o decorrer dos dias, pois 44,4% dos RN apresentaram leucocitose em seis a dez dias de evolução clínica. Pequeno número dos pacientes (10,2%) apresentou leucopenia nos dias imediatamente anteriores à coleta da hemocultura.

Já os neutrófilos totais estavam aumentados em 69,6% dos pacientes nesse período, com um maior número de RN (85,2%) apresentando neutrofilia nos dias seguintes.

Quase a metade dos RN (47,8%) apresentou aumento dos neutrófilos imaturos em resposta à infecção e 15,9% deles tiveram aumento da razão dos neutrófilos imaturos sobre neutrófilos totais (índice I/T).

Os recém-nascidos que não apresentavam alterações do número de plaquetas eram 45,5% na época da coleta do sangue para cultura. A plaquetopenia foi a principal alteração quantitativa das plaquetas, encontrada em 38,6% dos RN nesse período e o aumento das plaquetas aconteceu em apenas 16% dos RN.

Aproximadamente 20% dos pacientes não fizeram controle de hemograma após a coleta da hemocultura nos dez dias seguintes. Nos primeiros cinco dias de evolução 63% dos RN tiveram seus exames hematológicos repetidos.

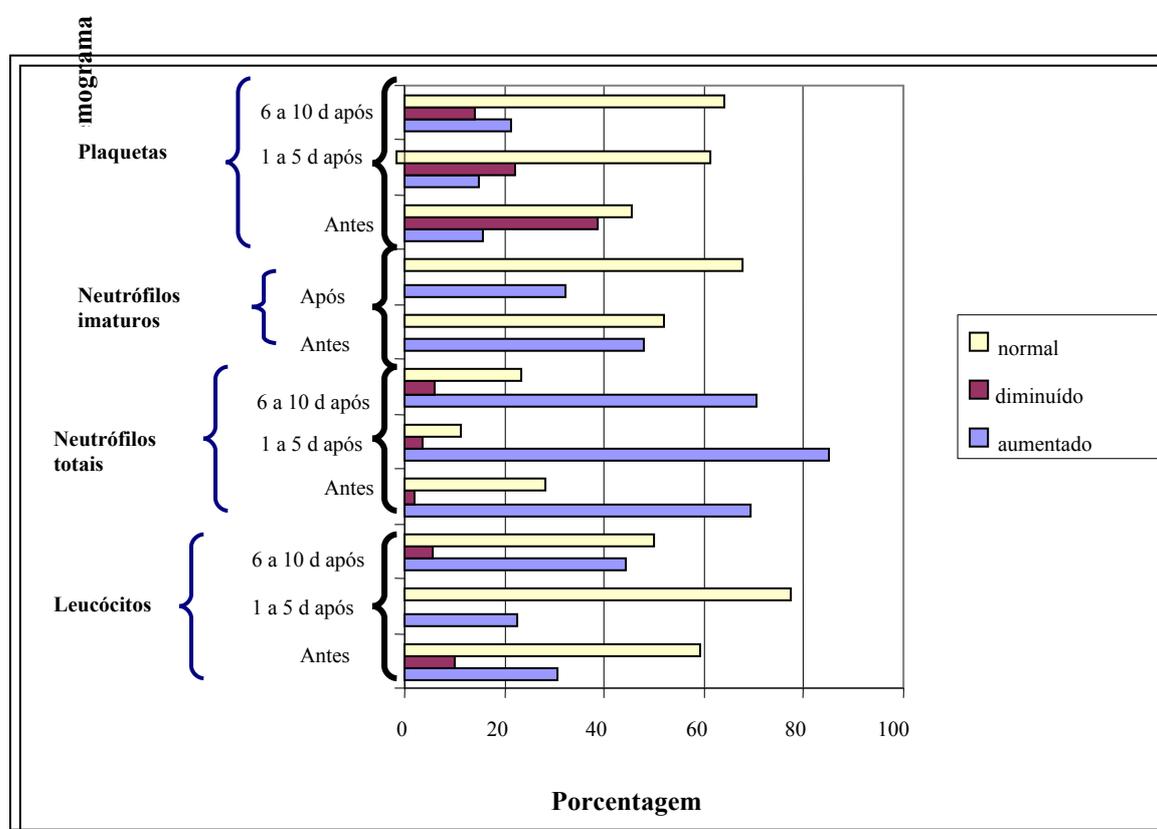


Figura 16 Número de RN com alterações hematológicas estudados antes e após a coleta da hemocultura. UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

Baseado nas curvas de referência de neutrófilos de Mouzinho e Manroe –Anexo C e E– a neutrofilia, nos dias antes da coleta da hemocultura, foi mais freqüente nos RN (26,1%) com menos de 1000g de peso e entre os de idade gestacionais menores –27,9% entre 28 e 31 semanas–; na faixa de peso entre 1501g a 2500g e de maior idade gestacional, de 37 a 41 semanas, 13% e 9,3%, respectivamente apresentaram neutrofilia.

Nesse mesmo período, não se encontrou diferença significativa do número de neutrófilos imaturos e o índice I/T, de acordo com as curvas de referência de Manroe –Anexo E–, quando distribuídos por faixa de peso e idade gestacional (Apêndice K figura 34 e Apêndice Q).

A tabela 10 indica que a média dos valores da proteína C reativa antes da coleta da hemocultura foi de 4,70 mg/dl, com 50% dos recém-nascidos com valores de até 1,43 mg/dl e um terço deles com valores normais. Após a intervenção terapêutica houve redução das medidas da PCR. Uma segunda medição de PCR foi realizada em apenas oito pacientes.

Tabela 10 Medidas dos valores de PCR antes e após a hemocultura do RN UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007

<i>Estatísticas</i>	<i>PCR antes hemocultura</i>	<i>PCR após hemocultura</i>
Média	4,70	3,57
Mediana	1,43	0,90
D. padrão	6,83	4,77
Mínimo	0,30	0,30
Máximo	28,60	14,00
Percentil 25	0,37	0,36
50	1,43	0,90
75	5,29	6,47

PCR = Proteína C Reativa em mg/dl

O coeficiente de Pearson mostrou correlação positiva entre valores de PCR antes da coleta da hemocultura e dias de internação, com significância estatística (p igual a **0,01**) (figura 17).

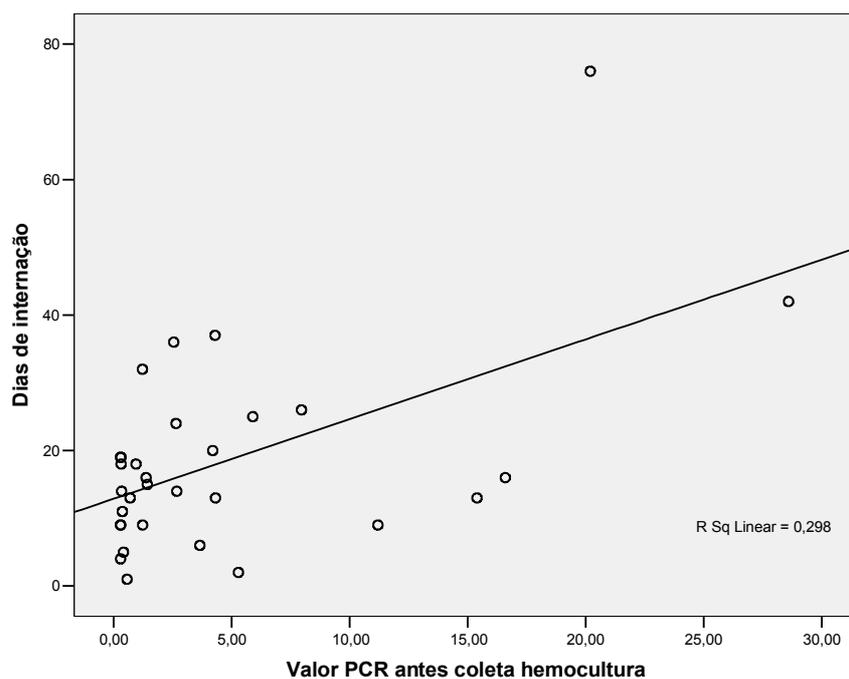


Figura 17 Distribuição dos dias de internação na coleta da hemocultura conforme valores de PCR

4.7 O Estafilococo coagulase negativo e a sensibilidade aos antibióticos

As espécies mais frequentes de *Staphylococcus* coagulase-negativo isolados das hemoculturas dos recém-nascidos internados na Unidade de Terapia Intensiva do HRAS foram o *S. epidermidis* em 36 hemoculturas (73,5%) e o *S. capitis* em quatro (8,2%) (Tabela 11).

Tabela 11 Espécies de SCoN isolados das hemoculturas dos RN estudados UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007

Espécie	Número	Porcentagem
<i>S. epidermidis</i>	36	73,5
<i>S. warneri</i>	1	2,0
<i>S. capitis</i>	4	8,2
<i>S. haemolyticus</i>	2	4,1
<i>S. não-tipado</i>	3	6,1
<i>S. sciuri</i>	1	2,0
<i>S. saprophyticus</i>	1	2,0
<i>S. epidermidis</i> mais <i>Cândida parapsilosis</i>	1	2,0
Total	49	100

Nem todas as pontas de cateter retiradas foram encaminhadas para cultura. Das 15 culturas da ponta avaliadas, em nove (60%) isolou-se *S. epidermidis* e cinco foram negativas.

Analisando o perfil de sensibilidade dos 49 isolados de SCoN chama a atenção 2% de sensibilidade a oxacilina e 100% a vancomicina (Tabela 12).

A resistência a mais de cinco antibióticos esteve presente na maioria das cepas testadas. Todos os isolados das culturas de ponta de cateter foram multirresistentes.

*Tabela 12 Sensibilidade do 49 SCoN aos antibióticos
UTIN-HRAS-Brasília-DF- janeiro a julho de 2007*

<i>Antibiótico</i>	<i>Sensibilidade %</i>	<i>Intermediária%</i>
Cefazolina	2	0
Ciprofloxacina	22,4	2
Clindamicina	32,7	0
Gentamicina	14,3	8,2
Oxacilina	2	0
Penicilina	0	0
Rifampicina	40,8	2
Eritromicina	22,4	6,1
Vancomicina	100	0
Quinu/dalfopristina	95,9	4,1

4.8 A significância clínica do *Stafilococcus coagulase-negativo*

Quarenta e três (87,8%) hemoculturas foram consideradas significativas e os recém-nascidos como sépticos e seis (12,2%) hemoculturas contaminadas (Apêndices R e S).

Dezessete recém-nascidos (34,7%) apresentaram escore NOSEP até 7, considerado sem infecção e 32 (65,3%) o escore NOSEP de oito ou mais (Figura 18).

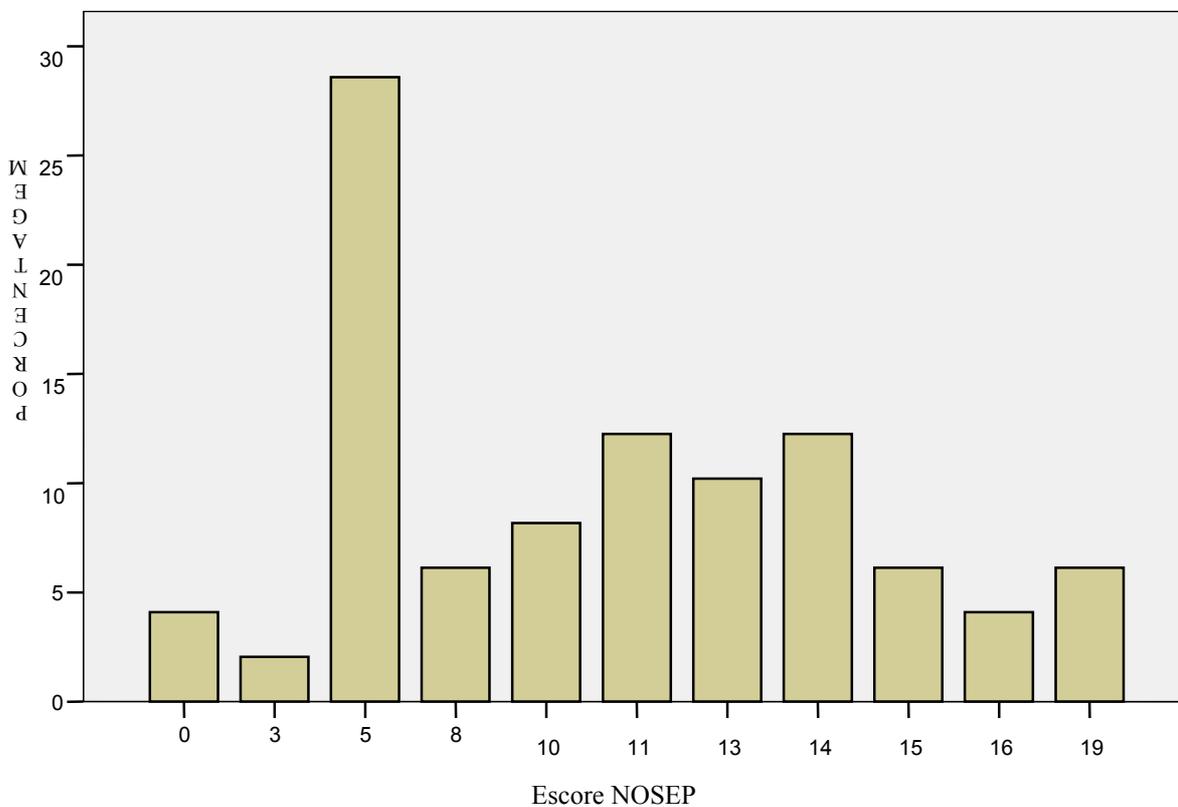


Figura 18 Distribuição em porcentagem dos recém-nascidos pelo escore NOSEP. UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

A mediana dos valores do escore NOSEP foi de 11 nos recém-nascidos considerados sépticos e de 5 nos não-infectados. A diferença entre as médias do escore por diagnóstico de sepse foi significativa, com p igual a 0,01, IC95% de 1,3-9,4 pelo teste T de Student.

RN com escore NOSEP maior ou igual a 8 esteve quase 2 vezes mais associado à sepse, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa, com qui-quadrado de 3,08 e p igual a **0,07** (Tabela 13).

Tabela 13 Relação entre o escore NOSEP e sepse nos RN
UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. 2007

Escore NOSEP	Sepse		
	Sim	Não	Total
< 8	13	4	17
≥ 8	30	2	32
Total	43	6	49

No período estudado foram a óbito seis dos recém-nascidos estudados. Cinco destes tiveram suas mortes relacionadas diretamente com a sepse por estafilococo coagulase-negativo, sendo três por *S. epidermidis*, um por *S. haemolyticus* e um não-tipado. O sexto recém-nascido morreu com 53 dias de internação após 42 dias da sepse documentada.

Das 36 hemoculturas positivas para *S. epidermidis* 32 (88,9%) delas eram de RN considerados sépticos neste estudo. Nos 43 pacientes com diagnóstico de sepse esta espécie estava presente em 32 (65,3%) hemoculturas. Houve associação fraca e sem significância entre espécie de estafilococo coagulase-negativo e o desenvolvimento de sepse (Apêndice P quadro 7).

A mediana de idade gestacional foi menor nos pacientes sépticos, de 30 semanas, que nos sem infecção, de 35 semanas. A menor idade gestacional foi observada no grupo dos pacientes com infecção, de 26 semanas, enquanto nos demais a idade mínima foi de 28 semanas. A média no primeiro grupo foi de 30,3 semanas e nos não-sépticos de 34,6 semanas (Figura 19).

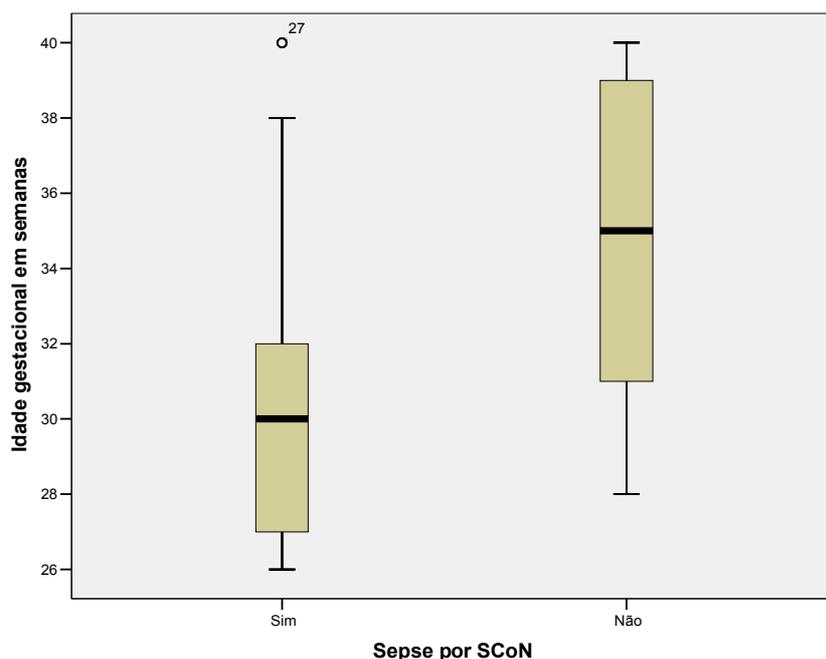


Figura 19 Distribuição da idade gestacional segundo sepse por SCoN nos RN. UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

A diferença entre as médias de idade gestacional nos dois grupos foi de 4,3 semanas, menor nos pacientes sépticos do que nos RN com hemoculturas contaminadas e teve significância estatística (Apêndice O quadro 6).

Quanto menor a idade gestacional mais relacionada está à sepse. A associação foi regular entre faixas de idade gestacional e sepse, com significância estatística (Apêndice P quadro 7).

A mediana de peso nos recém-nascidos não infectados foi de 2235g enquanto nos sépticos de 1310g (Apêndice K figura 34). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a diferença das médias do peso entre esses pacientes.

Recém-nascido com doença infecciosa na internação teve associação moderada com sepse, com qui-quadrado de 8,5, V de Cramer de 0,4 e p igual a **0,03**.

A alteração da temperatura foi quase 2 vezes mais associada à sepse, porém sem significado estatístico. Já a taquipnéia e/ou apnéia como indicador de infecção foi quase 6 vezes mais associado à sepse e esta diferença foi estatisticamente significativa, com p igual a **0,03** (Apêndice K figura 35 e Apêndice P quadro 7).

O uso de CVC antes da coleta da hemocultura foi quase 13 vezes mais associado com sepse, com diferença estatisticamente significativa e qui-quadrado de 7,1, p igual a **0,00** e IC95% de 1,36 a 122,31 (Figura 20).

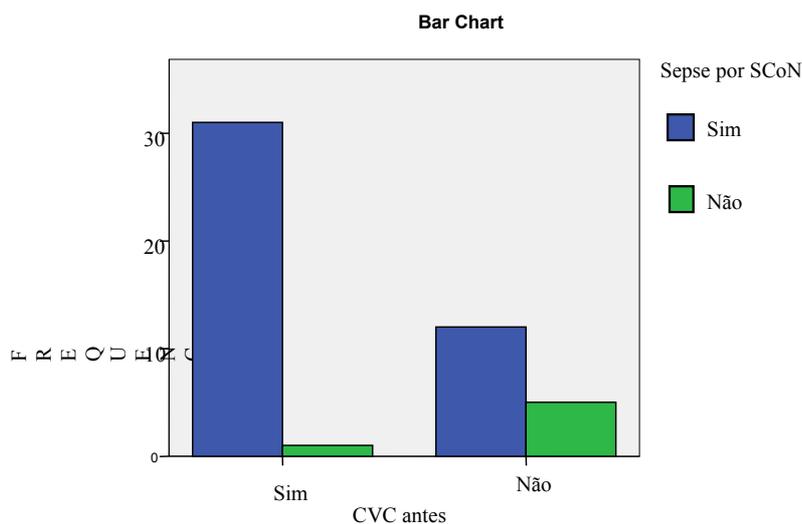


Figura 20 Número de RN com CVC antes da coleta da hemocultura segundo sepse por SCoN. UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

A nutrição parenteral antes da hemocultura esteve quase 21 vezes mais associada com sepse e esta diferença teve significância estatística, com qui-quadrado de 11,3, p igual a **0,00** e IC95% de 2,23 a 213,92 (Figura 21).

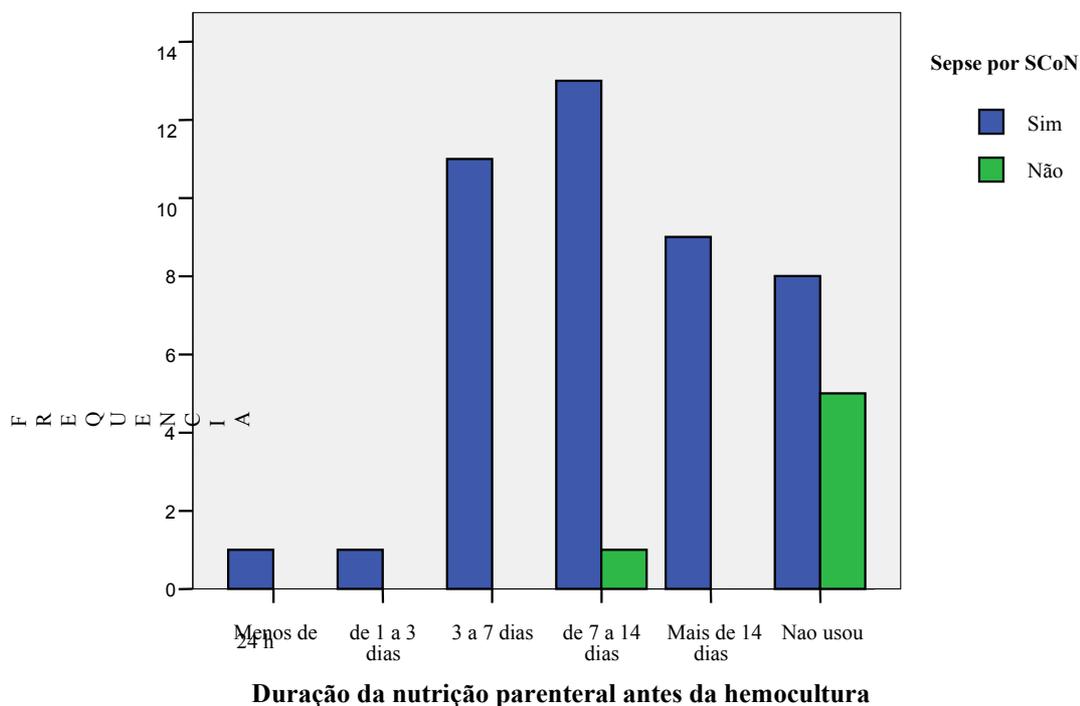


Figura 21 Tempo de NPT segundo sepse por SCoN UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

A terapia com antibiótico antes da coleta da hemocultura foi quase 2,9 vezes mais associada com sepse, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa, com qui-quadrado de 1,5, p igual a 0,2 e IC%95 de 0,51 a 16,58.

O SCoN multirresistente na hemocultura foi 4,8 vezes mais associado à sepse, porém diferença com baixa significância estatística, com qui-quadrado de 2,8, p igual a **0,09**, IC95% de 0,67 a 35,48.

A presença de neutrófilos imaturos aumentados no sangue do RN nos dias antes da coleta da hemocultura esteve quase 1,2 vezes mais associado à sepse e esta diferença foi estatisticamente significativa, com qui-quadrado de 5,14, p igual a **0,02** e IC95% de 1,02 a 1,55.

Já as alterações dos leucócitos, com leucocitose ou leucopenia, e o índice I/T tiveram associação de fraca a regular com a sepse, porém sem nenhuma significância estatística (Apêndice Q quadro 9).

Não houve associação significativa entre valores de proteína C reativa e sepse (Apêndice Q quadro 9).

A associação foi fraca, mas com significância estatística entre as alterações de número de plaquetas e óbito, com qui-quadrado de 6,9, V de Cramer de 0,3 e p igual a **0,03** (Figura 22).

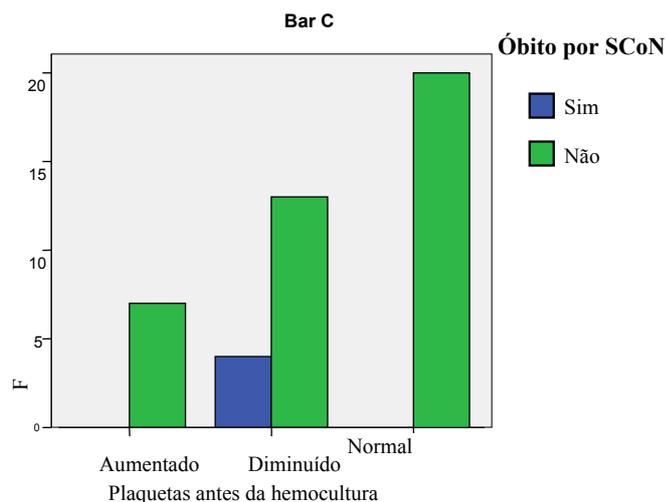


Figura 22 Número de RN com alterações quantitativas das plaquetas segundo óbito UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

4.9 O estafilococo coagulase negativo na UTIN/HRAS

No período do estudo foram admitidos na UTIN do HRAS 526 pacientes que em média permaneceram internados por 15 dias. Destes pacientes 260 evoluíram com sepse (Anexo F), dos quais 45 apresentaram hemoculturas positivas para o *Staphylococcus* coagulase-negativo.

Segundo o Comitê de Óbito Neonatal/HRAS foram a óbito por diversas causas 175 recém-nascidos no período de janeiro a julho de 2007. Desse total 46 morreram com diagnóstico de sepse e dentre eles, 18 pacientes com sepse confirmada por diversas etiologias; cinco óbitos foram devido ao estafilococo coagulase negativo objeto deste estudo.

O coeficiente de letalidade por sepse em geral foi de 6,92% e por estafilococo coagulase-negativo de 13%.

A mortalidade proporcional devido a sepse *provável* foi de 26, 2%, de sepse *confirmada por hemocultura* igual a 10,2% e a por sepse por estafilococo coagulase-negativo de 27,7%.

5 DISCUSSÃO

Este estudo nos fornece informações sobre a epidemiologia das infecções na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Regional da Asa Sul em Brasília e especificamente nos capacita a estabelecer a frequência, a distribuição e as associações patogênicas do estafilococo coagulase-negativo nessa Unidade.

Estudos observacionais nos dão informações úteis sobre o impacto da infecção hospitalar em serviços de alto risco, como as unidades neonatais terciárias, estabelecendo relações e associações entre fatores de risco próprios dos pacientes e aqueles resultantes de intervenções diagnósticas e terapêuticas durante o período de internação. Alguns desses fatores podem ser modificáveis ou controláveis, o que pode reduzir a incidência dessas infecções e suas complicações.

No período de 1º de janeiro a 31 de julho de 2007 nasceram no Hospital Regional da Asa Sul 4.157 crianças, sendo 2.113 por parto normal e 2.071 por parto cesárea. A maioria das mães se encontrava na faixa de 20 anos a 34 anos –Anexo A. Desses recém-nascidos, 526 (12,6%) foram admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal, sendo 45 estudados neste trabalho.

Neste estudo verificou-se que a “variável idade materna” apresentou distribuição normal com média e moda de 25 anos. As outras “variáveis” como números de gestações, de partos, de abortos e de curetagens não tiveram distribuição normal, por ser a amostra pequena e apresentar mulheres grandes multíparas, com alta frequência de abortos e curetagens. A cada duas mulheres uma apresentava um aborto e uma curetagem, o que sugeriria gestações de risco e grande probabilidade de partos prematuros.

Viu-se também que a bolsa amniótica estava íntegra no momento do parto em mais da metade das mães e esta provavelmente não seria a fonte da infecção que os recém-nascidos desenvolveriam tardiamente, com mais de 72 horas de internação. Recém-nascidos de mães com ruptura de bolsa amniótica há mais de 24 horas, têm mais probabilidade de desenvolver sepse precoce –com menos de 72 horas– por microrganismos presentes no canal de parto.

Dezenove mães (45,2%) vieram transferidas de outros estados e somente duas eram procedentes do Plano Piloto de Brasília (centro), o que ressalta o papel do HRAS como hospital-maternidade e referência para outros serviços de saúde do DF e dos estados próximos ao Distrito Federal.

A maioria das mulheres deste estudo tinha entre 20 e 34 anos (64,1%) e uma pequena proporção tinha idade superior a 35 anos (15,3%). Um trabalho israelense mostrou 76,4% de mães com idade entre 20 e 34 anos e 21,1% de mães com 35 anos ou mais, ao estudar 4.829 recém-nascidos de muito baixo peso, com sepse tardia nos anos de 1995 a 1998 (MAKHOUL *et al.*, 2002). A amostra maior e a população mais idosa daquele país propiciaram estas diferenças de frequências encontradas.

A porcentagem de mães adolescentes dos RN com hemoculturas positivas para o SCoN foi de 17,9%, dados um pouco superiores aos relatados pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF) de 16,3% para o DF como um todo em 2005, já que neste trabalho se abrangeu mulheres procedentes de outros estados. (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL/DVE, 2006).

O parto foi cesariana em 51,1% das mulheres que participaram deste estudo, havendo associação significativa da idade gestacional e do peso de nascimento com esta forma de parto. Os RN com 28 a 36 semanas de IG e com peso entre 1001g a 2500g nasceram principalmente através do parto cesárea. Já as parturientes dos prematuros extremos –abaixo de 28 semanas de IG– e de *muito muito* baixo peso –peso inferior a 1000 g– davam à luz espontaneamente, por parto normal, precipitadamente e independente da decisão médica.

Autores cubanos mostraram que somente 36,7% de partos foram cesarianas, ao estudar uma amostra de 2.948 recém-nascidos admitidos numa UTI neonatal, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2000 (HERNÁNDEZ *et al.*, 2005). Apesar de esse estudo envolver uma amostra aproximadamente 50% menor que a deste trabalho, o volume de admissões nessa UTIN de 18,3%, foi maior que a encontrada na UTIN/HRAS de 12,6%. Esse serviço segue provavelmente políticas públicas de saúde que enfocam a assistência básica e enfatizam o parto natural.

No ano de 2005 observou-se nos hospitais da SES/DF que 34,4% dos partos foram cesáreas e que nos hospitais privados esta proporção foi de 90,1%, havendo um aumento progressivo do percentual de partos cesárea em detrimento dos vaginais a partir de 1994 no Distrito Federal (SES/DF/DVE, 2006).

O grande percentual de partos cesáreas ocorridos no HRAS, de 49,5% de todos os nascimentos ocorridos –Anexo A–, provavelmente se deve ou por ser a UTIN/HRAS referência para recém-nascidos com patologias complexas e de alto risco, ou refletir o crescente aumento de partos cirúrgicos no DF como um todo e provavelmente no Brasil. No estudo israelense a porcentagem de partos cesárea também foi alta, de 68,7%.

Será que o acompanhamento do pré-natal, em países desenvolvidos como Israel ou Brasil, favoreceu aos partos cirúrgicos e foi diferente de países pouco desenvolvidos como Cuba, com alta frequência de partos vaginais e que tem boas políticas públicas para o atendimento básico na saúde?

Vinte e oito mães (62,2%) dos RN estudados fizeram até seis consultas de pré-natal e somente 15,6% delas realizaram mais de seis, enquanto em todo DF, no ano de 2005, 54% das mulheres tiveram mais de 6 consultas de pré-natal (SES/DF/DVE, 2006). A amostra estudada, com baixos números de mães com pré-natal completo, reforça a idéia de uma UTIN de risco e referência para casos complexos e considera uma provável baixa cobertura do atendimento de consultas de pré-natal das cidades vizinhas do DF.

A porcentagem de mães que fizeram o pré-natal incompleto foi bastante superior ao encontrado por Makhoul *et al.* (2002), de 17,7%, na coorte realizada nos anos de 1995 a 1998, que incluiu somente RN de baixo peso. Em nosso trabalho não se encontrou relação entre o número de consultas de pré-natal com a idade gestacional e o peso dos RN. Isto se deve ao pequeno tamanho da amostra de mulheres analisada –35 mulheres–, com a minoria delas com pré-natal completo e a grande porcentagem de RNPT e de muito baixo peso estudados. Isto não justifica a frequência das consultas encontradas, já que no trabalho de Makhoul *et al.* somente RN de muito baixo peso e prematuros foram avaliados.

Nas faixas de idade materna extremas, abaixo de 19 anos e acima de 35 anos, encontrou-se menor número de consultas de pré-natal, pois a nossa amostra era pequena e se concentrou na faixa etária de 20 a 34 anos.

As mães mais velhas, provavelmente, por condições clínicas relacionadas à idade, tiveram mais frequentemente RN de baixo peso –de 1501g a 2500g– que as mais novas, cujos RN apresentavam peso acima de 2500g.

A baixa média de peso de nascimento de 1588,2g –dentre os RN com hemoculturas positivas para o SCoN– também foi encontrada em estudo realizado numa UTIN da Bélgica, que avaliou 42 pacientes com hemocultura positiva para o estafilococo coagulase-

negativo durante o ano de 1995 e encontrou peso médio de nascimento de 1523g (VERMONT *et al.*, 1998).

Já outro trabalho encontrou média de peso de 936g ao nascimento, menor que o deste estudo, avaliando 97 recém-nascidos –número maior– durante 30 meses em uma UTIN de complexidade nível III norte-americana (HEALY *et al.*, 2004).

Numa amostra de 1.249 pacientes, em serviços na Austrália e Nova Zelândia, o peso médio de nascimento foi bem mais baixo, de 937g que o achado na UTIN/HRAS (ISAACS, 2003). No ano de 2005, 8,9% dos nascidos vivos de mães residentes no DF tiveram baixo peso ao nascer (SES/DF/DVE, 2006).

Neste trabalho, com amostra de 45 pacientes, observou-se que os RN tiveram idade gestacional média de 30,8 semanas, embora a maior frequência tenha sido de 27 semanas. Healy *et al.* (2004) e Isaacs (2003) encontraram numa amostra mais numerosa, uma média de idade gestacional menor, de aproximadamente 26,5 semanas.

Neste estudo, o maior número dos RN foi de prematuros (80%), com 22,2% de RN com prematuridade extrema e 13,3% de RN a termo. ISAACS (2003) achou porcentagem de 71% de pacientes com idade gestacional abaixo de 29 semanas e 8,1% de RN a termo.

Hernández *et al.* (2005) mostraram, num estudo retrospectivo de 244 episódios de sepse em uma UTIN, 61,6% de RN a termo e 53,3% com peso normal. Estes dados se assemelham aos encontrados para o Distrito Federal em 2005, com 89,1% de partos ocorridos a termo e 9,8% de prematuros (SES/DF/ DVE, 2006), diferente da UTIN/HRAS que é referência para casos de complexidade terciária e onde a metade dos RN estudados apresentou-se com grave a moderada hipóxia ao nascer.

Os resultados mostraram que 57,8% dos recém-nascidos eram do sexo masculino, dados estes encontrados por outros autores (STOLL & HANSEN *et al.*, 2002; RØNNESTAD *et al.*, 2005; BRITO *et al.*, 2006).

As principais causas de admissão na UTIN/HRAS foram as patologias respiratórias em 57,8% dos recém-nascidos. A doença da membrana hialina (DMH) e a taquipnéia transitória do RN foram as mais frequentes e representaram 24,4% pacientes cada uma, seguido pela asfixia perinatal em nove pacientes (20%). Essas doenças foram as mais encontradas, por estar a DMH associada com a imaturidade pulmonar do pré-termo e a taquipnéia transitória do RN com a retenção de fluido pulmonar fetal das crianças nascidas de parto cesariana, hipotônicas ou de nascimentos precipitados. Frequências similares foram encontradas por outros autores (HERNÁNDEZ *et al.*, 2005).

Verificou-se que a segunda maior causa de internação na UTIN foram as doenças de causas cirúrgicas com 22,2% dos recém-nascidos, o que reforça o papel da UTIN/HRAS para atendimento nível terciário IIIC (SRIVASTAVA & SCHETTY, 2007).

Cinco recém-nascidos tiveram diagnóstico de enterite necrosante (EN), tendo um paciente sido transferido de outro serviço público e os demais apresentando evolução para tal desfecho durante sua admissão na UTIN/HRAS. A enterite necrosante é uma patologia de indicação cirúrgica em 40-50% dos pacientes, e é determinada principalmente por isquemia intestinal, estando associada aos episódios de hipóxia e quadros infecciosos no período neonatal.

A frequência de 11,1% de RN com EN neste trabalho foi bastante superior ao dos autores australianos, de 2,3% (ISAACS, 2003). Tanto neste estudo quanto naquele, não houve informações sobre o momento da introdução da dieta enteral, a qual se sabe leva ao início da colonização bacteriana do intestino. A prematuridade e a presença de bactérias no trato digestório são fatores comumente associados a EN e o tipo, o volume e o momento da introdução da dieta enteral, podem contribuir para o número de pacientes que evoluem com enterite necrosante (RØNNESTAD *et al.*, 2005).

A média de dias de internação dos recém-nascidos com hemocultura positiva para o SCoN foi de 19 dias, similar a de outros estudos com 17 e 18 dias (VERMONT *et al.*, 1998; HEALY *et al.*, 2004), cuja amostra estudada foi semelhante à nossa. Neste trabalho se encontrou 50% dos RN com até 16 dias de internação no dia da coleta da hemocultura, enquanto o estudo de Isaacs (2003) encontrou uma mediana de 10 dias. Este autor estudou grande proporção de RN prematuros extremos (71%), os quais podem desenvolver quadros infecciosos mais freqüentemente que os de idade gestacional maiores.

Como era de se esperar quanto menor o peso maior foi o tempo de internação dos RN com positividade para o SCoN no sangue, o que acharam também outros estudiosos (STOLL & GORDON *et al.*, 1996).

A recuperação clínica dos pacientes após a assistência médica prestada ao nascimento, foi expressa por um maior valor médio de apgar no 5º minuto em relação ao do 1º minuto. A sua evolução nos dias seguintes dependeria, principalmente, da manutenção da função cardio-respiratória, do ganho de peso e da sua capacidade de lidar com intercorrências infecciosas, propiciadas pelo seu longo tempo de permanência hospitalar, sua baixa imunidade e por fatores de risco presentes na UTIN.

A sepse por SCoN é uma infecção hospitalar que ocorre tardiamente, estando associada ao uso de procedimentos invasivos como a entubação traqueal, realizada para a manutenção da estabilidade cardio-respiratória dos recém-nascidos.

Neste estudo, o tipo de reanimação neonatal e o uso de ventilação mecânica não se relacionaram com a sepse tardia, apesar de vários autores relatarem que a cânula endotraqueal funciona como corpo estranho, compromete a integridade das barreiras mucosas e propicia a colonização por microrganismos (CUNHA *et al.*, 2002; MAKHOUL *et al.*, 2002; STOLL & HANSEN *et al.*, 2002; RØNNESTAD *et al.*, 2005; KLINGEMBERG *et al.*, 2005). Nos RN estudados, a ventilação mecânica foi pouco utilizada e o aparecimento da infecção aconteceu após vários dias da admissão na UTIN.

Outro procedimento invasivo pouco presente nos RN na época da suspeita da infecção por SCoN foi a cateterização arterial ou venosa umbilical. A maioria dos recém-nascidos estudados (70,8%) não apresentava tal dispositivo nos dias em que se coletou a hemocultura, pois estavam em média há 19 dias internados, o que não encontraram Stoll e Hansen *et al.* (2002). A CAVU é preconizada para uso de no máximo dez dias a fim de evitar complicações como fenômenos tromboembólicos, espasmos vasculares, infecções e arritmias cardíacas dentre outras (HERMANSEN & HERMANSEN, 2005).

O cateter venoso central, de inserção central ou periférica, foi utilizado por 65,3% dos RN deste estudo, os quais tinham em sua maioria peso abaixo de 2500g. Quanto mais baixo o peso e menor a idade gestacional do RN, mais necessidade de acesso venoso prolongado para a manutenção de seu metabolismo e nutrição, até se instituir a nutrição enteral. Stoll e Hansen *et al.* (2002) e Bizarro *et al.* (2005) avaliaram RN com sepse tardia por diversas etiologias, principalmente pelo SCoN e encontraram freqüências de 46% e 79%. Este número foi superior ao do estudo de Vermont *et al.* (1998) que encontrou 38% de RN com esse dispositivo. No serviço deles outras formas de acesso venoso foram usadas frequentemente, como o CAVU em 76% dos RN.

Como já referido anteriormente, as doenças respiratórias foram as causas mais freqüentes de admissão na UTIN/HRAS sendo a doença da membrana hialina (que se caracteriza por uma atelectasia expiratória) a responsável principal. Daí ter se observado o uso de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) como a forma mais freqüente de terapia com oxigênio nos RN estudados, na maioria prematura, a fim de reduzir a possibilidade de colapso dos alvéolos pulmonares. Quanto menor o peso e a idade gestacional destes RN maior o tempo de CPAP recebido.

A não-opção pela ventilação mecânica nesses casos, com a aceitação de uma *hipercapnia* nos parâmetros ventilatórios dos RN, provavelmente ocorreu para se evitar um procedimento invasivo, que se sabe propicia às infecções por bactérias Gram-negativas e por fungos. Houve então pouca utilização da ventilação mecânica pelos RN (30,6%) o que foi muito abaixo do encontrado por outros autores de 66,3% (HERNÁNDEZ *et al.*, 2005; BIZARRO *et al.*, 2005).

Um importante fator predisponente para a infecção em UTIN –a nutrição parenteral–, foi utilizada por 73,5% dos pacientes neste trabalho. Estes eram em sua grande parte prematura, de muito baixo peso e com doenças cirúrgicas que não lhes permitia receber por via oral os nutrientes necessários ao seu crescimento e desenvolvimento. A redução do número de pacientes em uso de NPT após o diagnóstico de sepse ocorreu mais provavelmente para se reduzir o risco do procedimento.

Com fatores predisponentes para a sepse tardia chamaram a atenção médica alguns sinais clínicos de infecção. A taquipnéia e/ou apnéia foi constatada em 81,3% dos recém-nascidos e este foi o sinal mais freqüente nos RN com hemoculturas positivas para o SCoN, como citaram também outros autores (HERNÁNDEZ *et al.*, 2005; JIANG *et al.*, 2004; KHASHU *et al.*, 2006).

Mesmo com a maior parte dos RN estudados apresentando doenças respiratórias próprias da baixa idade gestacional, as alterações do padrão da respiração levando aos ajustes freqüentes dos parâmetros ventilatórios no CPAP ou no respirador mecânico, podem ter ajudado a reforçar a suspeita da infecção e a coleta do sangue para hemocultura. Naqueles recém-nascidos que não tinham diagnóstico de doença respiratória nesse período, a valorização desse sinal foi ainda maior. Como era de se esperar, com a terapia antimicrobiana houve redução da taquipnéia/apnéia nos RN após a coleta da hemocultura.

Outro sinal clínico de infecção nos pacientes estudados, a alteração de temperatura com febre ou hipotermia, surgiu mais precocemente, naqueles RN que tinham menos dias de internação. A necessidade de ajustes repetidos da temperatura da incubadora evidencia a instabilidade térmica desses pacientes. Os prematuros têm controle térmico lábil e estão sujeitos às variações da temperatura ambiental e este sinal pode não representar uma resposta a um insulto infeccioso.

A sepse é um processo infeccioso grave e nos RN apresenta-se na maioria das vezes com sinais e sintomas inespecíficos, como má digestibilidade, apatia, icterícia e distensão

abdominal. Outros parâmetros, como as alterações hematológicas, ajudaram no raciocínio clínico que levou a suspeita da sepse e coleta da hemocultura.

A neutrofilia foi a alteração hematológica mais freqüente nos RN estudados (69,6%) o que também foi constatado em outros estudos (VERMONT *et al.*, 1998; HERNÁNDEZ *et al.*, 2005). A medula óssea dos RN respondeu bem à infecção num primeiro momento, com a metade deles apresentando aumento dos neutrófilos imaturos.

As alterações plaquetárias apareceram pouco nos RN, mas 38,6% deles apresentaram trombocitopenia, dado este encontrado em outros trabalhos (VERMONT *et al.*, 1998; HERNÁNDEZ *et al.*, 2005; MAKHOUL *et al.*, 2005).

A resposta do organismo à infecção também foi evidenciada com o aumento da proteína C reativa em dois terços dos RN antes da coleta da hemocultura e a sua diminuição após o início da terapêutica adequada, revelando regressão do processo inflamatório.

Neste estudo verificou-se que 34 (70%) recém-nascidos usaram pelo menos um esquema de antimicrobianos, para tratamento de processos infecciosos não confirmados por culturas, na semana que antecedeu à coleta do sangue. Esta freqüência foi maior do que a encontrada por Stoll e Hansen *et al.* (2002) de 50%, que estudou 6.215 crianças com sepse tardia. O uso de esquema de ampicilina e gentamicina para o tratamento de RN no período inicial da sua admissão na UTIN/HRAS, ou do cefepime e a amicacina como segundo esquema, indicam que a sepse precoce é freqüente nas UTIN de risco e de alta complexidade.

O uso de antifúngicos, como a anfotericina B, em 10% dos recém-nascidos nesse período da internação, antes que houvesse a suspeita de infecção por SCoN, sugeriu que a sepse precoce e o uso de antimicrobianos predispôs o RN às candidemias, como também encontraram autores israelenses (LINDER *et al.*, 2004).

A vancomicina foi utilizada, como esquema inicial de tratamento para suspeita de quadros infecciosos, nos primeiros dias da admissão na UTIN, por 14,6% dos RN estudados, que até aquele momento ainda não tinham suspeita de sepse por SCoN. Já uma porcentagem superior (44%) foi achada por Stoll e Hansen *et al.* (2002). O uso racional de antibióticos na UTIN/HRAS, com drogas de espectro adequado para a etiologia provável dos episódios infecciosos de aparecimento precoce, quando possível, adia o surgimento da resistência bacteriana no local.

Após a suspeita de sepse tardia observou-se que 25 (51%) RN passaram a ser tratados com esquemas de antibióticos que incluíam a vancomicina, a qual estava associada ao meropenem em 28,6% deles, números bastante similares aos relatados por outros estudiosos (HEALY *et al.*, 2004; RUBIN *et al.*, 2002; ISAACS, 2003). O baixo peso dos RN, as doenças cirúrgicas, o uso de cateteres venosos e falhas na higienização das mãos contribuem para a sepse, tanto por bactérias Gram-positivas quanto por Gram-negativas. Por isso, a razão da instituição de um carbanêmico (atua nos Gram-negativos) associado à vancomicina para terapia dos RN internados na UTIN/HRAS (PERIMAN *et al.*, 2007).

Em 1996 a literatura médica recomendou a inclusão da vancomicina na terapia empírica da sepse tardia, já que os estafilococos coagulase-negativos eram os maiores responsáveis pela sepse em mais de 50% dos recém-nascidos de muito baixo peso. Com essa recomendação, passou a existir perigo com o uso exagerado desse antimicrobiano, pois os SCoN poderiam estar representando contaminação ao invés de bacteriemia verdadeira (STOLL & GORDON *et al.*, 1996).

A antibioticoterapia inadequada empírica, de amplo espectro em UTIN faz crescer o risco de infecções oportunistas e o desenvolvimento de resistência bacteriana, aumentando a morbidade e mortalidade neonatal. Os estafilococos coagulase-negativos, por serem os maiores componentes da microflora da pele e mucosas, estão mais sujeitos à pressão seletiva dos antimicrobianos usados comumente. O CDC recomenda restrição ao uso de vancomicina a fim de prevenir a emergência de organismos resistentes a esse antimicrobiano (*apud* HEALY *et al.*, 2004).

Após a confirmação do estafilococo coagulase-negativo na hemocultura do RN estudado –que se dava por volta do quinto dia–, a vancomicina foi mantida no tratamento dos pacientes e iniciada naqueles que ainda não a vinham recebendo.

Não houve controle imediato com novas hemoculturas para a confirmação da infecção por esse microrganismo e a possibilidade da descontinuidade do tratamento, o que foi também relatado por outros autores (RUBIN *et al.*, 2002).

Um problema no diagnóstico da infecção pelo estafilococo coagulase-negativo é o fato de por fazerem parte da microbiota da pele, o neonatologista e o microbiologista encontram dificuldades em discernir entre uma bacteriemia verdadeira e uma falsa (contaminante). Resultados falso-positivos podem levar a antibioticoterapia desnecessária, provocar gastos excessivos ao hospital e, além disso, desencadear a emergência da

patógenos multirresistentes. A demora na identificação do agente poderia ser evitada com técnicas de monitorização contínua de culturas, que detectam o SCoN em 21,7 horas, impedindo com isso a antibioticoterapia empírica (HAIMI-COHEN *et al.*, 2002; GUERTI *et al.*, 2007).

A fim de se restringir o uso da vancomicina nos dias de espera do resultado da hemocultura, vários estudiosos avaliaram outros tratamentos empíricos para esse período. A duração e mortalidade da sepse pelo SCoN, mesmo com mais de 80% de resistência à oxacilina, não foi diferente entre os pacientes que iniciaram o tratamento empírico de primeira linha com vancomicina e aqueles que usaram a ampicilina ou outra droga anti-estafilocócica, junto com aminoglicosídeos (ISAACS, 2003; LAWRENCE *et al.*, 2005; KARLOWICZ *et al.*, 2000).

Estas informações, aliadas ao fato de que a sepse fulminante por *S. coagulase-negativo* ocorre em somente 1% dos pacientes (KARLOWICZ *et al.*, 2000), poderiam sugerir como terapia inicial na sepse tardia dos RN nas UTIN outras drogas, que não a vancomicina, como as mencionadas nesses estudos, até que se conhecesse o resultado da hemocultura e a sensibilidade antimicrobiana.

Karlowicz *et al.* (2000) não encontraram diferença no número de episódios de sepse fulminante ou da duração da sepse, durante os períodos em que se usava vancomicina ou oxacilina e gentamicina para a terapia empírica de um episódio de sepse tardia.

No estudo desses autores a gentamicina foi bastante ativa no tratamento ou, porque evitou uma superinfecção ou porque as defesas do hospedeiro controlaram a baixa bacteriemia causada pelo estafilococo coagulase-negativo, impedindo uma infecção fulminante. Os antibióticos beta-lactâmicos, como as penicilinas e cefalosporinas, inibem a síntese da parede celular de peptidoglicano das bactérias Gram-positivas e facilitam a penetração dos aminoglicosídeos como a gentamicina, no interior da célula onde se dá sua ação.

Em outro estudo, o esquema combinado de outro aminoglicosídeo, a amicacina, com cefalotina ou dicloxacilina, apresentou sinergismo *in vitro* contra 86% a 100% dos *S. aureus* e *S. coagulase-negativo* respectivamente. Estes dois microrganismos tinham resistência à oxacilina de 48,5% e 93,1% respectivamente. Já a vancomicina em combinação com antibiótico beta-lactâmico, cefalotina ou imipenem, mostrou aditividade (MIRANDA-NOVALES *et al.*, 2006).

Quatro dos 45 recém-nascidos apresentaram sepse de repetição por SCoN. A provável presença de populações bacterianas no biofilme sejam planctônicas (livres) ou sésseis, extremamente tolerantes aos antibióticos, exigia grande concentração da droga no local para erradicar completamente esses microrganismos (CERCA & MARTINS & SILLANKORVA *et al.*, 2005). É possível que cepas heterorresistentes de SCoN presentes no sangue tenham crescido devido às possíveis variações de concentração da vancomicina no soro, como mostrou estudo de outros autores (VAN DER ZWET *et al.*, 2002).

Dentre as 49 hemoculturas analisadas neste trabalho, a espécie mais prevalente foi o *S. epidermidis* em 36 hemoculturas (73,5%), fato que corresponde ao achado por outros autores (CUNHA e LOPES, 2002; CENTER *et al.*, 2003). Jain *et al.* (2004) encontraram o *S. haemolyticus* como a espécie mais freqüente. Entre as espécies de *S. coagulase-negativo*, o *S. epidermidis* é clinicamente o mais importante para o RN, sendo nos EUA o responsável por cerca de 10% a 27% de todos os casos de sepse na UTIN.

Os estafilococos coagulase-negativos isolados de pacientes são frequentemente resistentes aos antibióticos usados no meio hospitalar. Quando a penicilina foi introduzida para uso clínico, praticamente todas as cepas dos estafilococos apresentavam-se sensíveis a ela. Com o passar dos anos problemas de resistência foram vistos em grandes centros médicos, o que levou ao desenvolvimento de novas drogas como as penicilinas de amplo espectro e as cefalosporinas. A partir dos anos 60 surgiu a resistência à meticilina e mais recentemente à vancomicina.

Neste estudo, as maiores porcentagens de resistência foram observadas em relação à penicilina (100%), cefazolina (98%) e oxacilina (98%). As β -lactamases produzidas por esses microrganismos são responsáveis pela maioria da resistência à penicilina G e compostos relacionados, não sendo observada diferença entre as espécies de SCoN quanto à produção dessa enzima, que é mediada por plasmídeo (JAIN *et al.*, 2004; ARCHER e CLIMO, 1994). Essa alta resistência já era esperada neste trabalho, uma vez que todas as linhagens são de origem hospitalar e a produção dessa enzima é induzida pela exposição às penicilinas.

A incidência de SCoN meticilino-resistente varia de hospital para hospital, vem crescendo e freqüentemente excede 50%. A resistência à meticilina, codificada pelo gene *mecA*, dá-se pela presença da proteína ligadora de penicilina (PBP) alterada, que tem baixa afinidade com o antimicrobiano. A porcentagem de resistência encontrada nos antibiogramas aqui estudados, de 98%, foi bastante superior ao achado por outros autores

(LAWRENCE *et al.*, 2005; HERNÁNDEZ, 2001; JAIN *et al.*, 2004; BRITO *et al.*, 2006; RUBIN *et al.*, 2002; CUNHA e LOPES, 2002). O responsável pela resistência a meticilina é o gene *mecA* regulado provavelmente por homólogos dos genes *sar* e *agr* do *S. aureus* e já descritos no *S. epidermidis* (OTTO *et al.*, 1998).

A diferente porcentagem de resistência encontrada em diversos estudos, possivelmente se deve ao fenótipo heterotípico do estafilococo, que dificulta a detecção da resistência à meticilina através de testes de susceptibilidade padrão (com pequeno inóculo), principalmente para os antibióticos betalactâmicos (ARCHER e CLIMO, 1994; GRADELSKI *et al.*, 2001).

Em um estudo multicêntrico realizado para melhor detectar esses fenótipos *mec+*, a concentração inibitória mínima (CIM) da oxacilina para o SCoN teve seu ponto de corte para definição de resistência, abaixado de $\geq 4\mu\text{g/ml}$ para $\geq 0,5\ \mu\text{g/ml}$ e o ponto de corte para susceptibilidade, de $\leq 2\ \mu\text{g/ml}$ para $\leq 0,25\ \mu\text{g/ml}$ (TENOVER *et al.*, 1999). Mesmo levando em conta essa nova CIM encontrou-se na UTIN/HRAS uma grande prevalência de estafilococos resistentes, provavelmente por ser esta UTIN de porte terciário e com volume de admissões duas vezes maior que o das UTIN dos estudos mencionados anteriormente.

Um outro mecanismo para a resistência bacteriana à oxacilina, independente do gene *mecA*, é o fenótipo denominado *borderline* promovido pela hiperprodução de β -lactamases (MORETTI e PEDRO, 2006).

Assim como aos β -lactâmicos, a resistência aos aminoglicosídeos também tem emergido entre os estafilococos coagulase-negativo, pois se encontrou neste trabalho 77,6% de resistência à gentamicina, o que foi condizente com outros estudos (CUNHA e LOPES, 2002; LAWRENCE *et al.*, 2005). Hernández (2001) mostrou 28% de resistência aos aminoglicosídeos ao investigar tanto cepas hospitalares quanto extra-hospitalares.

Os estafilococos coagulase-negativos transportam genes que codificam enzimas inativadoras de aminoglicosídeos através de plasmídeos e transposons. Esses genes são também encontrados no *S. aureus*, pela transferência da resistência entre os estafilococos coagulase-negativo e deles para o *S. aureus*. O *S. epidermidis* é um reservatório dos genes de resistência antibiótica no meio hospitalar (ARCHER e CLIMO, 1994).

Os aminoglicosídeos agem no RNA e na síntese protéica da bactéria e têm atividade similar, tanto nas células planctônicas quanto nas sésseis do biofilme. A resistência apresentada pelos SCoN é alta, devido à intensa troca dos plasmídeos e de transposons entre os isolados (CERCA & MARTINS&CERCA *et al.*, 2005).

A resistência múltipla aos antibióticos tem crescido e a maioria dos SCoN são resistentes às drogas rotineiras usadas para o tratamento dos recém-nascidos. Neste estudo, nenhuma linhagem foi sensível a todas as drogas testadas; a resistência a mais de cinco antibióticos esteve presente em 88% dos antibiogramas e a nove antibióticos em 2%.

Esses valores foram mais altos que os encontrados por outros estudiosos de 63,2% (CUNHA e LOPES, 2002). As características da UTIN/HRAS já mencionadas e o uso freqüente de antibióticos pelos RN favoreceram ao aparecimento da multirresistência.

A sensibilidade de 100% dos *S. coagulase-negativos* para a vancomicina encontrada neste estudo é o que vem acontecendo, apesar do uso freqüente desse antimicrobiano, em outros serviços médicos do Brasil e do mundo, desde a sua liberação comercial. Apesar de Tuazon e Miller (1980 *apud* CENTER *et al.*, 2003) terem relatado a resistência do *S. epidermidis* à vancomicina e de Schwalbe *et al.* (1987 *apud* CENTER *et al.*, 2003) do *S. haemolyticus*, não houve expansão deste fenômeno para os dias atuais. O aumento dessa resistência não aconteceu mesmo por ação dificultada da vancomicina, que age na síntese da parede celular das bactérias que têm crescimento lento no biofilme.

Atualmente, a comunidade científica já se preocupa com o crescimento de cepas resistentes de estafilococos à vancomicina, pois trabalhos mostram como os de Farber em 1990 e Souli em 1998, que os polissacarídeos do biofilme formam um complexo com a vancomicina, tornando-a inativa e impedindo sua penetração no interior da célula (*apud* MATHUR *et al.*, 2005).

Além disso, a exposição à vancomicina permite o desenvolvimento da resistência estafilocócica, preliminarmente pela sua resistência *heterogênea* (heterorresistência), de maneira semelhante ao que ocorre com a meticilina. A resistência parece ser alcançada sem a aquisição de genes extrínsecos, por meio da seleção de mutantes resistentes. Os genes de resistência do enterococo à vancomicina *vanA* e *vanB*, não foram detectados nesses mutantes (HIRAMATSU *et al.*, 1997; VILLARI *et al.*, 2000).

O sequenciamento do genoma do *S. haemolyticus* revelou além de muitos genes de resistência, um grande número de seqüências de inserção (pequenos fragmentos de DNA que podem se mover) que conferem ao microrganismo sua característica peculiar, que é de gerar grande rearranjo genômico. Este perfil genotípico fez com que o *S. haemolyticus* adquirisse precocemente sua resistência à meticilina e aos glicopetídeos, tornando-se uma espécie resistente a diversos antimicrobianos. Ele freqüentemente gera mutantes que perdem a resistência antibiótica durante a passagem por meios livres da

droga (TAKEUCHI *et al.*, 2005) e, por isso, a necessidade maior da restrição do uso da vancomicina na terapêutica dos pacientes. Neste trabalho, um recém-nascido foi a óbito devido à sepse por *S. haemolyticus*.

A *heterorresistência* (presença de cepas contendo subpopulações de células com CIM maior de 8 µg/ml, numa frequência de 1:10⁶ células) entre o *S. coagulase* negativo é significativamente maior que no *S. aureus*, principalmente entre os *S. haemolyticus* (NAKIPOGLU *et al.*, 2004). A heterorresistência dos SCoN faz com que a vancomicina nas doses usuais possa não ser efetiva em infecções localizadas no sistema nervoso central, para organismos para os quais o CIM é de 4,0 µg/ml ou, em qualquer outro local onde o CIM é de 32 µg/ml. (CENTER *et al.*, 2003).

Em nosso estudo, um recém-nascido com fistula uretro-anal, de *muito muito* baixo peso e sepse por *S. epidermidis* relacionada ao cateter, apresentou no antibiograma uma CIM para vancomicina maior de 32 µg/ml. O *E-test* foi realizado e a resistência a vancomicina não se confirmou.

O aumento da resistência à rifampicina ao longo dos anos, de menos de 10% para mais de 57% de SCoN resistentes, foi evidenciada neste trabalho, o que reflete o uso mais intenso desse antimicrobiano nestas últimas décadas no tratamento de casos de tuberculose, em número crescente após o advento da AIDS. Dados diferentes foram encontrados por outros autores –de 100% de sensibilidade–, em estudo realizado com 1000 RN admitidos durante três anos numa UTIN (VILLARI *et al.*, 2000).

Esta droga é o mais efetivo antibiótico utilizado contra o *S. epidermidis* ou *S. haemolyticus* no biofilme, devendo ser associada à vancomicina e reservada para o tratamento de pacientes com sepse persistente ou refratária ao tratamento (CERCA & MARTINS & CERCA *et al.*, 2005; NG *et al.*, 2006).

De maneira similar, a resistência às quinolonas de 75% encontrada neste estudo, reflete o seu uso maciço ao longo dos anos favorecendo as mutações genéticas da DNA-girase.

Segundo a metodologia estabelecida neste trabalho 43 (87,8%) hemoculturas foram consideradas verdadeiras e seis (12,2%) contaminadas, valores estes superiores ao encontrado em outras pesquisas (KLINGENBERG *et al.*, 2005; BJÖRKQVIST *et al.*, 2002; CUNHA *et al.*, 2002).

Apesar dos critérios estabelecidos em nossa metodologia para a definição de significância clínica do *S. coagulase*-negativo nas hemoculturas, o raciocínio clínico de

caso a caso levantou dúvidas quanto a significância do SCoN em oito hemoculturas, consideradas verdadeiras pelos critérios adotados.

O caso 4 foi um paciente de 1100g admitido por doença respiratória, com 6 dias de internação, em uso de NPT há 4 dias e PICC por 2 dias; evoluiu com hipotermia e apnéias, com importante alteração hematológica e da PCR, tendo respondido bem ao tratamento com vancomicina.

O caso número 13 foi um RN com 2 dias de vida pesando 1345g, admitido com asfixia fetal aguda e submetido a cateterismo umbilical; apresentou 3.900 leucócitos/mm³ (leucopenia), recebeu ampicilina e gentamicina, mas foi a óbito no 4º dia de internação por choque séptico.

O caso 14 foi um RN com 3.515g de peso, reinternado no 16º dia de pós-operatório de higroma cístico; apresentou febre no domicílio, mas estava em bom estado geral, com secreção purulenta na ferida operatória e PCR de 14mg/dl; usou o meropenem associado à vancomicina até o resultado da hemocultura, quando então foi suspenso o primeiro antibiótico.

O caso 21 foi um RN procedente de Alvorada do Norte (Goiás), admitido com 28 dias de vida, com diagnóstico de choque séptico por síndrome de Fournier e desnutrição. Pesava 1.700g e tinha importante leucopenia e plaquetopenia no hemograma, tendo ido a óbito no dia seguinte à sua admissão na UTIN/HRAS.

O caso 23 foi um RN de 3400g de peso, submetido à redução de onfalocele (má-formação da parede abdominal com evisceração) no 2º dia de vida. Usou NPT e teve a sua veia jugular interna dissecada; evoluiu com queda da saturação de oxigênio e dispnéia, plaquetas baixas e PCR de 17,4 mg/dl. Apresentou na cultura da secreção de ferida cirúrgica o *S.aureus*. Estava em uso há 11 dias com vancomicina, quando foi coletada a hemocultura estudada. Foi à óbito 4 dias após a coleta do sangue.

O caso 24 foi um RN pesando 1310g e submetido a cirurgia de atresia de esôfago com fistula tráqueo-esofágica na admissão. Usou NPT por mais de 14 dias e PICC (após várias tentativas) seguida por dissecação venosa. Evoluiu com queda da temperatura e da saturação, choque, plaquetopenia, leucopenia e PCR de 5,9 mg/dl. A vancomicina associada ao meropenem foi iniciada 9 dias antes da coleta da hemocultura. Como a cultura da secreção do dreno torácico mostrou crescimento de *Stenotrophomonas maltophilia*, a vancomicina foi retirada e iniciada a ciprofloxacina.

O caso 26 foi um RN de 1450g com diagnóstico de hidronefrose (dilatação dos cálices renais) e com hemocultura positiva para o *S. capitis*. Estava em uso de cefepime e amicacina há 24 horas e em bom estado geral, quando foi iniciada a vancomicina.

O caso 42 foi um RN de 1120g de peso que evoluiu para enterite necrosante, fez uso de NPT e CVC e foi tratado com meropenem e vancomicina.

Mesmo se este estudo considerasse as hemoculturas desses RN como contaminadas, os números ainda seriam superiores aos dos trabalhos mencionados a seguir. O estudo de Klingenberg *et al.* (2005) numa UTIN terciária na Noruega, com admissão anual de 100 a 110 RNMBP –muito menor que a da UTIN/HRAS–, avaliou 150 RN com hemoculturas positivas para o SCoN e considerou aproximadamente 50% de sepse nesses pacientes.

O trabalho de Börkqvist *et al.* (2002) numa UTIN que não assiste RN com doenças cirúrgicas e que admite em média 23 RNMBP por ano, encontrou 30% de hemoculturas significativas. Nesses trabalhos o uso mais criterioso e freqüente da PCR como parâmetro laboratorial, favoreceu a maior acurácia no diagnóstico da bacteriemia verdadeiramente significativa.

Já a pesquisa de Cunha *et al.* (2002) em Botucatu (SP) com 107 RN internados na UTIN, cujas culturas envolveram diversos fluidos clínicos, revelou maior número, de 51%, provavelmente por envolvimento da pele, onde esses germes comensais são mais freqüentemente encontrados.

Comparativamente, os números deste trabalho são muito grandes, pois só foram avaliadas hemoculturas e o número de RN foi superior ao do estudo de Botucatu. Porém, no trabalho dessa cidade, os RN avaliados tinham mediana de peso de 1495g –maior que o desta UTIN–, número de dias de internação menor e maior número de RN a termo (22%). Os RN aqui estudados eram de uma amostra de alto risco, com grande número de prematuros e de baixo-peso, com patologias graves e longos períodos de internação.

Neste trabalho as linhagens de *S. epidermidis* encontradas relacionaram-se fracamente com sepse, mas sem significado, diferente do relatado por alguns autores (CUNHA *et al.*, 2002), onde os isolados eram provenientes de várias fontes como cateteres, secreções e tubos.

Os pacientes estudados aqui e considerados sépticos, estavam em média internados há mais dias que os RN considerados sem infecção, porém com diferença de dias entre eles sem significado. Esses resultados denotam a característica peculiar desses microrganismos,

com envolvimento na etiologia de quadros clínicos tardios de infecção hospitalar (CUNHA *et al.*, 2002; BENJAMIM JR *et al.*, 2001; STOLL e HANSEN *et al.*, 2002; MAKHOUL *et al.*, 2005; KLINGENBERG *et al.*, 2005; KARLOWICZ *et al.*, 2002).

Somente quatro (8,8%) pacientes apresentaram hemoculturas positivas para estafilococo coagulase-negativo com menos de 72 horas de vida. Em dois desses pacientes o *S. epidermidis* e o *S. saprophyticus* foram os agentes infecciosos identificados. Estes dois RN apresentavam doenças do sistema digestório, com a enterite necrosante e o megacólon congênito respectivamente; outro paciente com *S. haemolyticus*, considerado como contaminante em nosso estudo, apresentou a síndrome do desconforto respiratório agudo e pneumonia; o outro RN morreu por choque séptico por *S. epidermidis* e asfixia fetal aguda.

Dos quatro RN mencionados acima com suspeita de sepse precoce, o RN com *S. haemolyticus*, considerado contaminante da hemocultura, iniciou seu tratamento com ampicilina e gentamicina por ter antecedentes maternos de bolsa rota por cinco dias; evoluiu bem e recebeu alta com 10 dias de vida. O paciente que foi a óbito apresentava cateterização de veia umbilical, porém uma possível presença do estafilococo coagulase-negativo no canal de parto e de falhas no cumprimento de normas de assepsia, podem ter contribuído para a positividade de sua hemocultura.

O SCoN está mais implicado na etiologia de sepse tardia que na sepse precoce, onde os agentes mais freqüentes são os Gram-negativos (50,6%) com a *E. coli* prevalecendo (21,7%), o estreptococo β - hemolítico do grupo B (18,1%) e o SCoN (13,2%) (JIANG *et al.*, 2004). Outros autores encontraram o estreptococo β -hemolítico do grupo B como o organismo predominante (47%), seguido pela *E. coli* (23%) e espécies de estafilococos (13%) (BIZARRO *et al.*, 2005).

O estudo de Hernández (2005) encontrou uma porcentagem de sepse precoce por SCoN de 32,9%. Nesse estudo, a causa principal de internação foi a asfixia aguda, que propiciou o manejo dos RN através de procedimentos invasivos como, aspiração de vias aéreas, entubação traqueal, cateterismo de veia umbilical, aliada às possíveis falhas na assepsia durante o parto.

Das 43 hemoculturas consideradas significantes com o estafilococo coagulase-negativo, doze (27,9%) eram de recém-nascidos com alguma patologia cirúrgica na internação ou na evolução, sendo onze do trato digestório. Isquemias podem ter comprometido a integridade da barreira gastrintestinal, propiciando a evolução para

enterite necrosante em seis desses pacientes, resultados estes semelhantes aos relatados em outros trabalhos (CUNHA *et al.*, 2002; RØNNESTAD *et al.*, 2005; JIANG *et al.*, 2004).

Estudos epidemiológicos, experimentais, clínicos e moleculares comprovam que o *S. coagulase-negativo* coloniza sítios mucosos como o intestino, narinas e garganta e pode se translocar desses locais para a corrente sanguínea (COSTA *et al.*, 2004). O trato digestório é um reservatório grande e estável de SCoN e pode agir como fonte contínua de infecção, o que explicaria a sepse persistente por *S. capitis* em RN com 11 hemoculturas positivas, durante 33 dias (NG *et al.*, 2006).

O papel do SCoN na meningite é duvidoso e difícil de explicar se representam ou não contaminação, quando há ausência de cateteres intra-ventriculares ou *shunts*. Neste trabalho, sete RN com meningite apresentaram hemoculturas positivas para o SCoN com dois deles com duas hemoculturas positivas cada um.

Os dois recém-nascidos com as duas hemoculturas positivas cada –coletadas com intervalo de aproximadamente uma semana– foram considerados como sépticos, por apresentarem critérios clínicos, laboratoriais e procedimentos de risco relacionados com infecção. Tiveram cultura de ponta de cateter positiva para espécie de estafilococo –*S. epidermidis* e *S. capitis*– diferente do apresentado na cultura de sangue –*S. capitis* e *S. epidermidis*– respectivamente. A cultura de líquido cefalorraquidiano (LCR) foi negativa. O resultado contraditório pode indicar contaminação ou na coleta do sangue ou na retirada do cateter.

Somente um dos RN tidos como sépticos apresentou cultura do LCR positiva para *S. epidermidis*. O deslocamento de aglomerados celulares do biofilme pode ter contribuído para a disseminação do patógeno e levado à infecção das meninges (HERMANOVICZ, 2001).

As infecções fúngicas estavam presentes em 16,3% dos pacientes estudados. Somente um RN (caso 47) teve a infecção comprovada pela cultura de sangue e de ponta de cateter, sendo a *Cândida parapsilosis* a espécie isolada. Este recém-nascido tinha idade gestacional de 29 semanas, peso de 1050g e fora admitido na UTIN com suspeita provável de infecção, por apresentar antecedente materno de corioamnionite. Apresentou como fator predisponente para a sepse o uso de NPT por duas semanas e de cateter venoso central por três semanas. Evoluiu com sintomatologia inespecífica apresentando leucocitose e neutrofilia importantes.

O uso do cateter venoso central por tempo prolongado neste paciente, pode ter facilitado a implantação de fungo junto ao SCoN para a formação de biofilmes. O tempo prolongado de NPT reduz a capacidade bactericida dos neutrófilos pela má nutrição, deficiências de nutrientes como o zinco, ferro, vitaminas A e B₆, além dos efeitos deletérios dos componentes da solução nas células do sistema imune ou outros órgãos como o fígado (OKADA *et al.*, 2000; ADAM *et al.*, 2002; COSTERTON *et al.*, 1999; KARLOWICZ *et al.*, 2002).

No paciente referido anteriormente a anfotericina B foi iniciada com 21 dias de internação, mas estudo mostra que é razoável a sua introdução no esquema terapêutico daqueles RN com peso abaixo de 1500g e que tem sua evolução clínica em deterioração, apesar do uso da antibioticoterapia empírica (BENJAMIM JR. *et al.*, 2000).

De modo semelhante, observou-se uma provável infecção fúngica associada aos RN com sepse pelo estafilococo coagulase-negativo em sete pacientes. Mais da metade deles apresentava complicações infecciosas e cirúrgicas do trato gastrointestinal. Os recém-nascidos podem ser colonizados por *Cândida* por transmissão vertical, horizontal ou ambiental e a colonização de múltiplos sítios pode ocorrer geralmente a partir do trato gastrointestinal, como referiu Huang em 1998 (*apud* MATOS *et al.*, 2006). A maioria deles apresentava fatores predisponentes para doença invasiva fúngica como, o peso abaixo de 1000g, a presença de cateteres venosos centrais e longo tempo de nutrição parenteral, mais de 3 semanas de internação e uso de antibióticos.

Passando a analisar agora a idade gestacional, observou-se que as crianças com menores idades gestacionais apresentaram freqüentemente hemoculturas consideradas significantes, dados estes comparáveis aos achados por outros autores (MIREYA *et al.*, 2007; STOLL & HANSEN *et al.*, 2002; RØNNESTAD *et al.*, 2005; JEONG *et al.*, 2006; JIANG *et al.*, 2004; MAKHOUL *et al.*, 2002; KLINGENBERG *et al.*, 2005; STOLL e GORDON *et al.*, 1996; CUNHA *et al.*, 2002).

Reforçando esta idéia, Brito *et al.* (2006) não encontrou associação entre idade gestacional e sepse, provavelmente pela presença de dois surtos de infecção causados por *S. aureus* e *S. coagulase-negativo* num mesmo período no seu local de estudo. O SCoN é o mais importante patógeno de infecção nosocomial, principalmente nos RN prematuros e de baixo peso; já o *S. aureus*, além de representar não somente um dos principais agentes de infecção nessas unidades, está também relacionado com surtos epidêmicos.

A imunidade do recém-nascido é um dos principais fatores predisponentes para a infecção nessa faixa etária. Os recém-nascidos prematuros, com menos de 32 semanas de idade gestacional, têm respostas imune inata e adquirida baixas. A reserva de neutrófilos equivale a 20% do pool dos RNT e adultos e a P-selectina plaquetária e a selectina endotelial (proteínas receptoras), responsáveis pela aderência dos neutrófilos na parede vascular, são pouco expressas pelo endotélio fetal antes da 27ª semana de gestação (CARR, 2000).

Quando estimulados pelo estafilococo, os neutrófilos dos recém-nascidos pré-termos têm menos capacidade de aumentar sua atividade respiratória (para liberação de radicais de oxigênio e morte dos microrganismos), que os neutrófilos de recém-nascidos de termo, o que dificulta a morte das bactérias no seu interior. Alguns autores sugerem atividade bactericida semelhante à dos adultos, mas com influxo demorado para o local da infecção. Sua mobilidade está prejudicada por menos produção de filamentos de actina (implicada na mobilidade celular) e menor deformabilidade, prejudicando sua passagem pelo endotélio vascular e chegada ao agente infeccioso (OLIVER, 1990).

Os macrófagos fetais têm menor capacidade para a apresentação de antígenos e a fagocitose e a maturação completa só ocorrem após a estimulação antigênica, mais intensa após o nascimento (CECCON e DINIZ *et al.*, 1997; LE CAMPION *et al.*, 2002).

O feto e o RN podem sintetizar o complemento e esta capacidade aumenta com a idade gestacional. No final da gestação o complemento atinge 60% a 80% dos valores do adulto, mas os componentes finais do sistema complemento só alcançam 10% dos níveis maternos (SCHELONKA e INFANTE, 1998; MUSSI-PINHATA e REGO, 2005).

Recém-nascidos prematuros, principalmente os extremos, não recebem níveis protetores de anticorpos IgG, pois a maior parte da transferência dos anticorpos ao feto ocorre após 34 semanas de gestação (CECCON & DINIZ *et al.*, 1997). Além disso, a acidez gástrica protetora está prejudicada, alterada tanto pela alimentação praticamente contínua do RN que eleva o pH, quanto pelo uso de bloqueadores H₂ (SAIMAN, 2002).

A resposta do feto a antígenos específicos, dependentes das células T, incluindo a citotoxicidade mediada por linfócitos T CD8⁺ e a produção de anticorpos dependentes de linfócitos T CD4⁺, está também reduzida ou retardada. A flora comensal intestinal é importante como estimulação antigênica e maturação do sistema imune do RN e o estímulo precoce do crescimento dessa flora, por meio da dieta enteral, está geralmente abolido nos prematuros extremos com o uso prolongado da NPT (KARLSSON *et al.*, 2002).

Após se comparar a idade gestacional, decidiu-se também fazer o mesmo com o peso dos recém-nascidos que apresentavam hemoculturas tidas como verdadeiras e dos com culturas consideradas contaminadas. Neste trabalho a média de peso dos pacientes tidos como infectados foi menor (1504g) que a dos RN com hemoculturas contaminadas (2187g). No trabalho de Makhoul *et al.* (2005) foram estudadas 4.829 crianças com peso abaixo de 1500g e eles encontraram que RN com peso menor de 1000g apresentavam maior risco de desenvolver sepse. De modo semelhante ao estudar 344 RN com peso abaixo de 1500g Gray *et al.* (1995) acharam 62,1% de sepse nos RN com peso abaixo de 750g, enquanto nos RN com peso entre 750g e 1000g a porcentagem foi de 24,4%. Numa amostra maior com 6.215 RNMBP, Stoll e Hansen *et al.* (2002) encontraram frequências similares para essas faixas de peso.

Já os resultados deste estudo foram comparáveis ao encontrado por outros autores que tiveram como amostra RN com peso de todas as faixas (CUNHA *et al.*, 2002; MIREYA *et al.*, 2007; JEONG *et al.*, 2006; KLINGENBERG *et al.*, 2005). A diferença de médias de peso entre os dois grupos de pacientes da UTIN/HRAS não foi significativa. As crianças que apresentavam hemoculturas consideradas contaminadas pelo SCoN constituíram uma amostra pequena (seis RN), dos quais três foram submetidos a tratamento cirúrgico (retirada de higroma cístico, ressecção de alça intestinal por EN e correção de atresia de esôfago), que levaram ao jejum prolongado e perda de peso.

A alteração da temperatura nos RN –foi um dado preditor para a definição de sepse. Na amostra pequena de RN deste trabalho, em seis RN considerados contaminados, um apresentou hipotermia. Este paciente evoluiu com enterite necrosante, com quadro séptico grave, mas foi tratado com vancomicina e meropenem, sugerindo desta maneira uma infecção por bactéria Gram-negativa e a contaminação por SCoN.

As alterações respiratórias apontaram para a presença de infecção, pois os RN considerados infectados neste estudo apresentaram quase 6 vezes mais distúrbios do padrão respiratório que os pacientes com hemoculturas contaminadas. A hiperventilação com alcalose respiratória é uma das manifestações mais precoces de sepse. É observada a lesão do epitélio alveolar, com aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar e exsudação de líquidos para o espaço intersticial e alveolar (LOMAR, 2007).

Neste trabalho encontrou-se que os neutrófilos imaturos estavam aumentados e relacionados com a sepse nos RN, o que se comparou ao estudo de Cunha *et al.* (2002). A liberação de IL-1, TNF e outras citocinas inflamatórias estimulam as células do estroma da

medula óssea e as células T, a produzirem elevadas quantidades de fatores estimulantes de colônias (CSF), que potencializam a proliferação e a diferenciação dos progenitores granulocíticos, causando um aumento contínuo da produção de neutrófilos (KUMAR *et al.*, 2005). Durante um quadro séptico os neutrófilos maduros são liberados da medula para a circulação, e pela pequena reserva dos neutrófilos no RNPT (menor que no adulto e que no RN de termo) e a continuação do processo infeccioso, logo grande número de formas imaturas de neutrófilos é liberada para a circulação.

Na nossa amostragem as plaquetas estavam normais na maioria dos pacientes no dia da coleta da hemocultura. A plaquetopenia esteve presente de maneira significativa nos pacientes que foram à óbito por sepse por SCoN. As plaquetas baixas são encontradas nos pacientes com sepse grave e choque séptico. Ela acompanha frequentemente quadros de coagulação intravascular disseminada, mas também pode se alterar isoladamente, por destruição periférica (não-imune) e por supressão medular pela ação do fator de necrose tumoral, interferon gama, toxinas bacterianas entre outros (SAFI JR, 2007).

A dosagem de proteína C reativa é um exame complementar que ajuda também a definir o quadro de sepse. Ela não mostrou níveis com diferença significativa entre os dois grupos de pacientes estudados tanto na UTIN/HRAS, como no estudo de CUNHA *et al.* (2002), pois em ambos os trabalhos não houve dosagens seriadas da PCR, que se sabe se elevam e caem rapidamente (meia-vida de 18 a 24 horas). A PCR pode ser encontrada elevada em muitas situações não-infecciosas como nas cirurgias e doenças respiratórias, tendo resposta mais baixa na sepse por SCoN do que em outras infecções. O poliglutamato do biofilme estimula os monócitos a produzirem prostaglandinas que inibem a resposta inflamatória. Nos pacientes prematuros submetidos a antibioticoterapia empírica, um baixo limiar de infecção pode ser insuficiente para iniciar uma resposta inflamatória e levar ao aumento da PCR (POSEN e DELEMOS, 1998).

No entanto, outros pesquisadores encontraram em pacientes com hemocultura positiva para SCoN, uma correlação significativa da PCR, quando feita seriadamente e a sepse. Eles demonstraram uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 69,2%, 100%, 100% e 98% respectivamente (MAKHOUL *et al.*, 2005; KLINGENBERG *et al.*, 2005; NG e CHENG, 1997). Dosagens repetidas de Proteína C reativa e contagem de leucócitos, neutrófilos maduros e imaturos dentro da normalidade, prevêm a não existência de sepse em 99% dos casos (BERGER *et al.*, 1995).

O uso do cateter venoso central foi significativamente mais freqüente nos RN com hemoculturas consideradas como verdadeiras e esse achado foi concordante com os dados de outros pesquisadores, que alertam para o risco desse procedimento (CUNHA e LOPES *et al.*, 2002; JIANG *et al.*, 2004; BRITO *et al.*, 2006). A cateterização prolongada, manipulação freqüente do sistema, falhas nas técnicas de assepsia, a capacidade dos SCoN de produzir biofilme, a baixa imunidade do RN e o local de inserção favorecem a estas infecções.

Neste trabalho, a maior porcentagem de colonização de ponta de cateter ocorreu pelo *S. epidermidis* em 53,7% das quinze culturas realizadas. Este microrganismo é residente normal da pele e produz fatores que lhe permite aderir às superfícies dos cateteres inibindo a atividade antimicrobiana. A aderência pode ocorrer diretamente através de interações eletrostáticas e hidrofóbicas com a superfície do cateter e de proteínas plasmáticas do hospedeiro. A indução da síntese de PIA e a formação de biofilme pelo *S. epidermidis* é regulada geneticamente e sofre influência do stress ambiental como a alta osmolaridade (KNOBLOCH *et al.*, 2001).

Observou-se que a prática rotineira na UTIN/HRAS durante o período deste trabalho, foi na maioria das vezes a manutenção do cateter e tratamento clínico dos episódios de bacteriemia dele decorrente, apesar de autores aconselharem a sua remoção, principalmente se houver múltiplas culturas consecutivas positivas (BENJAMIM Jr. *et al.*, 2001).

No HRAS os acessos venosos centrais de inserção periférica (PICC) são realizados por enfermeiras capacitadas e medidas-padrões de assepsia são tomadas para a cateterização, mas não é rotina do serviço a aplicação de antibióticos profiláticos durante este procedimento. Alguns autores recomendam a introdução de glicopeptídeos, como a vancomicina, em concentrações sub-inibitórias e o uso do preenchimento de antibiótico no cateter venoso central, para impedir a aderência do SCoN à parede do polietileno (PAGANO *et al.*, 2004; ÖNCÜ *et al.*, 2003; GARLAND *et al.*, 2005).

O acesso venoso central, o dispositivo mais utilizado pelos RN estudados, é o meio pelo qual a oferta de nutrição parenteral é oferecida aos RN muito prematuros e de baixo peso. A colonização da ponta do cateter pode ser devida ao potencial crescimento bacteriano nas soluções de nutrição parenteral, um rico meio de cultura, manipulada freqüentemente e com longo tempo de duração. Neste trabalho verificou-se que a nutrição parenteral foi mais freqüente nos recém-nascidos com sepse, i.e., com hemoculturas tidas

como verdadeiras, de maneira semelhante ao encontrado por outros autores (CUNHA *et al.*, 2002; MIREYA *et al.*, 2007; JIANG *et al.*, 2004; NEWMAN, 2006; OKADA *et al.*, 2000).

O uso prévio de antibióticos pode ser visto como um procedimento de risco, ao suprimir a flora normal e selecionar microrganismos resistentes, aumentando o risco de infecção, sua gravidade, dificuldade de tratamento e duração da internação. A grande frequência de RN com antibioticoterapia prévia e a amostra pequena deste trabalho, não permitiu a comparação do uso de antibióticos prévios entre os pacientes considerados sépticos e os com hemoculturas contaminadas, ao contrário de outros trabalhos que encontraram significado nessa associação (CUNHA *et al.*, 2002; STOLL e HANSEN *et al.*, 2002).

Parte dos episódios considerados como infecção verdadeira neste estudo pode ter sido contaminação. Os RN internados eram muito prematuros, com baixo peso e apresentavam doenças respiratórias e cirúrgicas que provavelmente influenciaram no diagnóstico clínico de sepse.

Pela dificuldade em se distinguir hemoculturas relevantes das contaminadas, procurou-se validar o escore NOSEP nos RN e assim poder levantar discussões futuras para a aplicação deste escore em UTIN. Este escore que avalia três variáveis hematológicas, um sinal clínico e um fator de risco, poderia prever quais RN teriam sepse por SCoN ou hemoculturas verdadeiras e quais teriam hemoculturas contaminadas.

Utilizando o escore NOSEP neste estudo encontrou-se uma mediana de valores de escore NOSEP de 11 nos RN considerados sépticos e de 5 nos com hemoculturas consideradas contaminadas pelo SCoN. Os pacientes com infecção tiveram uma média de escore NOSEP significativamente maior, o que foi comparável ao encontrado por Mahieu *et al.* (2002) em um serviço de neonatologia semelhante à UTIN/HRAS, onde o escore NOSEP foi pela primeira vez avaliado.

No HRAS aconteceram 84 óbitos entre todos os RN internados na UTIN no período estudado, cuja mortalidade proporcional por sepse foi de 10,2% para a sepse confirmada e de 26,2% para a provável sepse, conforme dados do Comitê de Óbito Neonatal do HRAS.

O coeficiente de letalidade por sepse por *S. coagulase-negativo* neste trabalho foi de 13%, bastante inferior ao de outros autores, de 49% (STOLL e HANSEN *et al.*, 2002). Um hospital terciário da Noruega, com volume de admissões semelhante ao da

UTIN/HRAS, teve letalidade de 2,5% (KLINGENBERG *et al.*, 2005) e o estudo multicêntrico australiano de 0,3% (ISAACS, 2003).

A hemocultura, apesar de problemas inerentes às técnicas e aos resultados, é um dos mais importantes exames laboratoriais realizados para o diagnóstico das infecções agudas (septicemias) nos pacientes hospitalizados.

A septicemia é uma infecção grave associada a altas taxas de morbidade e mortalidade e a detecção rápida e precoce do agente causador leva a maior sobrevivência do paciente. Segundo o NCIH/HRAS o mais comum episódio de infecção na UTIN foi a septicemia precoce e tardia com 65,1% dos recém-nascidos.

Nessas hemoculturas, as bactérias Gram-positivas foram as mais frequentes (66,2%) seguidas pelas Gram-negativas (23,2%). O estafilococo coagulase-negativo foi o patógeno mais comum em 56,9% dos RN (Anexo G). Os estafilococos coagulase-negativo são importantes microrganismos integrantes da microflora normal do homem e desde o início dos anos 90 são a principal causa de sepse tardia em recém-nascidos, com incidência de 42% a 76% em várias partes do mundo (MIREYA *et al.*, 2007; STOLL e HANSEN *et al.*, 2002; RØNNESTAD *et al.*, 2005; LOPEZ *et al.*, 2005; HERNÁNDEZ *et al.*, 2005; VAN DER ZWEET *et al.*, 2005; MAKHOUL *et al.*, 2002; RUBIN *et al.*, 2002; BIZARRO *et al.*, 2005; STOLL e GORDON, 1996).

Noutro estudo, o *Staphylococcus aureus* apareceu como o microrganismo mais comum, com 28,4% dos pacientes, seguido pelo SCoN com 21%, tendo este número provavelmente relação com a presença de um surto de conjuntivite na UTIN durante o período desse trabalho. Nesse estudo, as bactérias Gram-positivas foram a maioria (60%) seguida pelas Gram-negativas (32%) (JEONG *et al.*, 2006). O *S. aureus* está associado muitas vezes a surtos e esta alta porcentagem pode ser resultado de repetidos manuseios dos pacientes por profissionais que não lavam suas mãos tão frequentemente quanto recomendado.

Já as infecções por SCoN usualmente não têm relação com surtos devido à sua baixa virulência, apesar de grande variedade genotípica de suas cepas circularem na UTIN, entre os RN, o corpo clínico e o ar, mas frequentemente com predomínio de um pequeno número de clones. Na maior parte esses clones estão presentes entre os RN (76%) e são de cepas de SCoN *mec+* selecionadas pelo grande uso de antibióticos, enquanto pequena parcela ocorre no corpo clínico (39%) e no ambiente da UTIN (26%) (KREDIET *et al.*, 2001; DE SILVA *et al.*, 2002).

Dentre as bactérias Gram-negativas, o NCIH/HRAS/2007 encontrou a *Serratia marcescens* como a mais freqüente seguida pela *Pseudomonas aeruginosa* (Anexo G). O fungo apareceu como o terceiro mais freqüente, após os Gram-negativos, com 8% dos isolados, o que foi o número encontrado por outros autores (MAKHOUL *et al.*, 2002). Outros estudos encontraram o fungo como o segundo microrganismo mais isolado (RØNNESTAD *et al.*, 2005; CECCON *et al.*, 1999).

O segundo episódio mais freqüente de infecção na UTIN do HRAS segundo o NCIH, no período estudado, foi a infecção relacionada ao acesso vascular com 22,5% dos pacientes (Anexo F). Os cateteres venosos centrais são fontes potenciais de infecção nosocomial, sendo relatadas no mundo infecções nos RN entre 3,7 por 1000 cateteres/dia e 10 por 1000 cateteres/dia.

A imunidade limitada do RN principalmente do prematuro e baixo peso, que pode estar agravada por doenças prévias e às dificuldades no diagnóstico precoce de infecção, interfere na mortalidade durante a internação. A utilização de diversos procedimentos invasivos e o uso indiscriminado de antibióticos prolongam o tempo de internação e facilitam a ocorrência de infecções nosocomiais que elevam a mortalidade e o custo nas UTIN dos hospitais. Gray *et al.* (1995) encontraram um custo adicional de US\$25.000 por 14 dias de internação nos pacientes com sepse por estafilococo coagulase-negativo.

Estes resultados demonstram que os estafilococos coagulase-negativos são importantes patógenos nosocomiais e, portanto, não devem ser subestimados. Distingui-los dentre as cepas contaminantes é dever do profissional. Avaliações criteriosas dos fatores predisponentes para a infecção como a idade gestacional do recém-nascido, o peso ao nascer, a forma de assistência respiratória, o tipo de acesso venoso e a nutrição parenteral são meios para se chegar ao diagnóstico correto de sepse no RN.

Além disso, o diagnóstico correto e a terapia adequada da doença infecciosa na internação, junto com reconhecimento ágil de alterações respiratórias, da temperatura, das alterações hematológicas e a resposta inflamatória, ajudam no encurtamento dos dias de internação dentro da UTIN e propiciam ao encaminhamento mais cedo dessas crianças para o alojamento-conjunto.

A necessidade de se melhorar as medidas de prevenção e controle das infecções nosocomiais existe, sem esquecer que a medida mais importante e mais simples é a lavagem freqüente das mãos e o uso criterioso e limitado dos antibióticos.

Este estudo de prognóstico foi limitado, pois os resultados encontrados podem ter sido afetados por doenças clínicas pré-existentes, cujos sinais, sintomas e alterações laboratoriais foram confundidoras para a determinação da significância clínica das hemoculturas e para a das associações observadas. Dados ignorados, tamanho da amostra e dificuldades técnicas do serviço limitaram esses resultados.

Espera-se que estudos analíticos e controlados possam se desenvolver a partir dos resultados aqui encontrados, com enfoque principalmente para os fatores de risco como os procedimentos invasivos, que nos dias atuais se multiplicam e se tornam cada vez mais necessários para a sobrevivência dos pequenos pacientes.

6 CONCLUSÕES

a) O estafilococo coagulase-negativo foi o patógeno mais comum nas hemoculturas da UTIN/HRAS e foi significativo em 87,8% das hemoculturas.

b) A maioria das mães de RN com SCoN nas hemoculturas não tinha pré-natal completo e era procedente dos estados próximos ao Distrito Federal.

c) Os recém-nascidos com prematuridade extrema e de muito muito baixo peso, com estafilococos coagulase-negativo nas hemoculturas, nasceram na grande maioria de parto normal.

d) A sepse por SCoN esteve relacionada com a baixa idade gestacional no RN.

e) O CPAP foi a forma preferida de ventilação dos RN com hemoculturas positivas para o SCoN.

f) A infecção pelo SCoN foi tardia e aconteceu por volta do 19º dia de internação.

g) O cateter venoso central e a nutrição parenteral estavam relacionadas com a infecção pelo SCoN.

h) A taquipnéia/apnéia e o aumento ou queda da temperatura foram sinais importantes para a definição de infecção no RN.

i) A neutrofilia e os neutrófilos imaturos aumentados foram as alterações hematológicas que ajudaram na definição de infecção no RN.

l) A plaquetopenia foi sinal de gravidade e de mau prognóstico nos RN com SCoN nas hemoculturas.

m) O SCoN na UTIN/HRAS teve baixa sensibilidade à oxacilina (2%) e alta sensibilidade (100%) à vancomicina.

n) O escore NOSEP foi concordante com a metodologia clínica adotada em nosso estudo.

o) A presença do SCoN como agente contaminante em hemoculturas sugere que um protocolo –que inclua procedimentos invasivos, alterações clínicas, laboratoriais e uso de antimicrobianos adequados– para o diagnóstico de sepse deva ser estabelecido na UTIN/HRAS.

7 REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; **Imunologia Celular e Molecular**. Tradução de Claudia Reali. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p. 283-305.

ADAM, B.; BAILLIE, G.S. *et al.* Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. **J. M.ed. Microbiology**, 51, 344-9, 2002.

ALLORI, M. C. D.; JURE, M. Á. *et al.* Antimicrobial resistance and production of biofilms in clinical isolates of coagulase-negative *Staphylococcus* strains. **Biol. Pharm. Bull**, 29, 1592-6, 2006.

ARCHER, G. L.; CLIMO, M. W. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative Staphylococci. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 38, 2231-7, 1994.

ARCIOLA, C. R.; BALDASSARI, L.; MONTANARO, L. Presence of *icaD* genes and slime production in a collection of staphylococcal strains from catheter-associated infections. **Journal of Clinical Microbiology**, 39, 2151-6, 2001.

AVANZINI, M.A; PIGNATTI, P. *et al.* Placental transfer favours high avidity IgG antibodies. **Acta Paediatric**, 87, 180-5, 1998.

BARKER, K. F.; DRISCOLL, J. C. O'; BHARGAVA, A. *Staphylococcus lugdunensis*. **J. Clin. Pathol**, 44, 873-4, 1991.

BEEKMANN, S. E.; DIEKEMA, D. J.; DOERN, G. V. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, 26, 559-566, 2005.

BENITZ, W. E.; HAN, M. Y. *et al.* Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. **Pediatrics**, 102, 1-10, 1998.

BENJAMIN JR, D. K.; MILLER, W. *et al.* Bacteriemia, central catheters, and neonates: when to pull the line. **Pediatrics**, 107, 1272-6, 2001.

BENJAMIN JR., D. K.; ROSS, K. *et al.* When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. **Pediatrics**, 106, 712-8, 2000.

BERGER, C.; UEHLINGER, J. *et al.* Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. **European J. Pediatr**, 154, 138-44, 1995.

BIZZARRO, M. J. RASKIND, C. *et al.* Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. **Pediatrics**, 116, 595-602, 2005.

BLOT, F.; SCHMIDT, E. *et al.* Earlier positivity of central-venous – versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. **Journal of Clinical Microbiology**, 36, 105-9, 1998.

BJÖRKQVIST, M.; SÖDERQUIST, Bo *et al.* Phenotypic and genotypic characterisation of blood isolates of coagulase-negative staphylococci in the newborn. **APMIS**, 110, 332-9, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Dispõe sobre a obrigatoriedade de manutenção pelos hospitais do país, do Programa de Controle de Infecções Hospitalares [...]. **Portaria Nº 2616/GM** em 12 de maio de 1998. DOU de 13/05/98.

BRITO, D. V. D.; OLIVEIRA, E. J. *et al.* Outbreaks associated to bloodstream infections with *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus spp.* in premature neonates in a university hospital from Brasil. **Brazilian Journal of Microbiology**, 37, 101-7, 2006.

CARR, R.. Neutrophil production and function in newborn infants. **British Journal of Haematology**, 110, 18-28, 2000.

CECCON, M. E. J.; DINIZ, E. M. A. *et al.* Imunidade do feto e do recém-nascido. **Pediatrics (São Paulo)**, 19, 9-23, 1997.

CECCON, M. E.; FEFERBAUM, R. *et al.* Sepsis neonatal- análise comparativa entre duas décadas (1977-1987 e 1988-1998) em relação à incidência dos agentes etiológicos e da morbimortalidade. **Pediatrics (São Paulo)**, 21, 287-97, 1999.

CENTER, K. J.; REBOLLI, A. C. *et al.* Decreased vancomycin susceptibility of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: evidence of spread of *Staphylococcus warneri*. **Journal of Clinical Microbiology**, 41, 4660-5, 2003.

CERCA, N.; JEFFERSON, K. K. *et al.* Comparative antibody-mediated phagocytosis of *Staphylococcus epidermidis* cells grown in a biofilm or in the planktonic state. **Infection and Immunity**, 74, 4849-55, 2006.

CERCA, N.; MARTINS, S.; CERCA, F. *et al.* Comparative assessment of antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci in biofilm versus planktonic culture as assessed by bacterial enumeration or rapid XTT colorimetry. **J. Antimicrob. Chemother.**, 56, 331-6, 2005.

CERCA, N.; MARTINS, S.; PIER, G. *et al.* The relationship between inhibition of bacterial adhesion to a solid surface by sub-MICs of antibiotics and subsequent development of a biofilm. **Res. Microbiol.**, 156, 650-5, 2005.

CERCA, N.; MARTINS, S.; SILLANKORVA, S. *et al.* Effects of growth in the presence of subinhibitory concentrations of dicloxacillin on *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* Biofilms. **Applied and Environmental Microbiology**, 71, 8677-82, 2005.

CERCA, N.; PIER, G. B.; VILANOVA, M. *et al.* Quantitative analysis of adhesion and biofilm formation on hydrophilic and hydrophobic surfaces of clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. **Res Microbiol**, 156, 506-14, 2005.

CHAMBLESS, J. D.; HUNT, S. M. STEWART, P. A three-dimensional computer model of four hypothetical mechanisms protecting biofilms from antimicrobials. **Applied and Environmental Microbiology**, 72, 2005-13, 2006.

CHAPEL, H.; HAENEY, M. *et al.* **Imunologia para o clínico**. 4 ed. Tradução Raymundo Martagão Gesteira. Rio de Janeiro: REVINTER, 2003, p. 304-13.

COCKERILL III, F.R.; WILSON, J.W. *et al.* Optimal testing parameters for blood cultures. **Clinical Infectious Diseases**, 38, 1724-30, 2004.

CONLON, K. M.; HUMPHREYS, H.; O'GARA, J. P. O'. Inactivations of rsbU and sarA by IS256 represent novel mechanisms of biofilm phenotypic variation in *Staphylococcus epidermidis*. **Journal of Bacteriology**, 186, 6208-19, 2004.

COSTA, S. F.; MICELI, M. H.; ANAISSIE, E. J. Mucosa or skin as source of coagulase-negative staphylococcal bacteriemia? **The Lancet Infectious Diseases**, 4, 278-86, 2004.

COSTERTON, J.W.; STEWART, P. S; GREENBERG, E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. **Science**, 284, 1318-22, 1999.

CUNHA, M. de L. R. S.; LOPES, C. A. M. Estudo da produção de β - lactamase e sensibilidade às drogas em linhagens de estafilococos coagulase-negativos isolados de recém-nascidos. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, 38, 281-90, 2002.

CUNHA, M. de L. R. S.; LOPES, C. A. M. *et al.* Significância clínica de estafilococos coagulase-negativos isolados de recém-nascidos. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, 78, 279-88, 2002.

CURTIN, J.; CORMICAN, M. *et al.* Linezolid compared with eperezolid, vancomycin, and gentamicin in an in vitro model of antimicrobial lock therapy for *Staphylococcus epidermidis* central venous catheter-related biofilm infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 47, 3145-8, 2003.

De SILVA, G. D. I.; JUSTICE, A. *et al.* Genetic population structure of coagulase-negative staphylococci associated with carriage and disease in preterm infants. **Clinical Infectious Diseases**, 33, 1520-8, 2001.

De SILVA, G. D. I.; KANTZANO, M. *et al.* The ica operon and biofilm production in coagulase-negative staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit. **Journal of Clinical Microbiology**, 40, 382-8, 2002.

DEL VELCCHIO, A.; LAFORGIA, N. *et al.* The role of molecular genetics in the pathogenesis and diagnosis of neonatal sepsis. **Clinics in Perinatology**, 31, 53-67, 2004.

EL AZIZI, M. E.; RAO, S. *et al.* In vitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, 4, 1-9, 2005.

ENGUIX, A.; REY, C. *et al.* Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. **Intensive Care Med**, 27, 211-5, 2001.

FISHER, J. E.; SEIFARTH, F. G. *et al.* Hindsight judgment on ambiguous episodes of suspected infection in critically ill children: poor consensus amongst experts? **Eur J Pediatr**, 162, 840-3, 2003.

FLUCKIGER, U.; ULRICH, M. *et al.* Biofilm formation, icaADBC transcription, and polysaccharide intercellular adhesin synthesis by staphylococci in a device-related infection model. **Infection and Immunity**, 73, 1811-9, 2005.

FREBOURG, N. B.; LEFEBVRE, S. *et al.* PCR-based assay for discrimination between invasive and contaminating *Staphylococcus epidermidis* strains. **Journal of Clinical Microbiology**, 38, 877- 80, 2000.

GARLAND, J. S.; ALEX, C. P. *et al.* A vancomycin-heparin lock solution for prevention of nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with peripherally inserted central venous catheters: a prospective, randomized trial. **Pediatrics**, 116, 198-205, 2005.

GIACOMETTI, A.; CIRIONI, O. *et al.* Efficacy of quinupristin-dalfopristin in preventing vascular graft infection due to *Staphylococcus epidermidis* with intermediate resistance to glycopeptides. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 46, 2885-8, 2002.

GÖTZ, F. *Staphylococcus* and biofilms. **Molecular Microbiology**, 43, 1367–78, 2002.

GRADECKA, M.; KRAJEWSKI, P. *et al.* Nosocomial sepsis in extremely low birth weight neonates treated in the ICU. **Med Sci Monit**, 10, 62–4, 2004.

GRADELSKI, E.; VALERA, L. *et al.* Correlation between genotype and phenotypic categorization of staphylococci based on methicillin susceptibility and resistance. **Journal of Clinical Microbiology**, 39, 2961-3, 2001.

GRAY, J. E.; RICHARDSON, D. K. *et al.* Coagulase-negative staphylococcal bacteriemia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use, and outcome. **Pediatrics**, 95, 225-30, 1995.

GUERTI, K.; LEVEN, M.; MAHIEU, L. Diagnosis of catheter-related bloodstream infection in neonates: a study on the value of differential time to positivity of paired blood cultures. **Pediatr Crit Care Med**, 8, 470-5, 2007.

HAIMI-COHEN, Y.; VELLOZZI, E. M.; RUBIN, L. G. Initial concentration of *Staphylococcus epidermidis* in simulated pediatric blood cultures correlates with time to positive results with the automated, continuously monitored BACTEC blood culture system. **Journal of Clinical Microbiology**, 40, 898-901, 2002.

HAQUE, K. N. Definitions of bloodstream infection in the newborn. **Pediatr Crit Care Med**, 6, S45-S49, 2005.

HEALY, C. M.; PALAZI, D. L. *et al.* Features of invasive staphylococcal disease in neonates. **Pediatrics**, 114, 953-61, 2004.

HEILMMAN, C.; THUMM, G. *et al.* Identification and characterization of a novel autolysin (AAe) with adhesive properties from *Staphylococcus epidermidis*. **Microbiology**, 149, 2769-78, 2003.

HERMANOVICZ, S. W. A simple 2D biofilm model yields a variety of morphological features. **Mathematical Biosciences**, 169, 1-14, 2001.

HENDERSON, I. R.; OWEN, P.; NATARO, J. P. Molecular switches- the ON and OFF of bacterial phase variation. **Molecular Microbiology**, 33, 919-932, 1999.

HERMANSEN, M. C.; HERMANSEN, M. G.; Intravascular catheter complications in the neonatal intensive care unit. **Clinics In Perinatology**, 32, 141-56, 2005.

HERNÁNDEZ, M. E.; RAMOS, M. J. C. *et al.* Análise de episódios de sepsis en una unidad de cuidados intensivos neonatal. **Revista Panamericana de Infectología**, 7, 22-8, 2005.

HERNÁNDEZ, R. N. Estafilococos multirresistentes: uso del disco de oxacillin como marcador de resistência a antibióticos. **Revista Cubana Medicina Militar**, 30, 7-10, 2001.

HIRAMATSU, K.; ARITAKA, N. *et al.* Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. **Lancet**, 350, 1670-3, 1997.

ISAACS, D. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, 88, 89-93, 2003.

JAIN, A.; AGARWAL, J.; BANSAL, S. Prevalence of methicillin-resistant, coagulase-negative staphylococci in neonatal intensive care units: findings from a tertiary care hospital in India. **Journal of Clinical Microbiology**, 53, 941-4, 2004.

JEONG, I. S.; JEONG, J. S.; CHOI, E. O. Nosocomial infection in a newborn intensive care unit (NICU), South Korea. **BMC Infectious Diseases**, 6, 1471-2334, 2006.

JIANG, JH.; CHIU, NC. *et al.* Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late-onset. **J. Microbiology Immunology Infection**, 37, 301-6, 2004.

KARLOWICZ, G. M.; BUESCHER, S. E.; SURKA, A. E. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. **Pediatrics**, 106, 1387-90, 2000.

KARLOWICZ, G. M.; FURIGAY, P. J. *et al.* Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, 21, 22-7, 2002.

KARLSSON, H.; HESSLE, C.; RUDIN, A.. Innate immune response of human neonatal cells to bacteria from the normal gastrointestinal flora. **Infection and Immunity**, 70, 6688-96, 2002.

KHASHU, M.; OSIOVICH, H. *et al.* Persistent bacteremia and severe trombocitopenia caused by coagulase-negative staphylococcus in a neonatal intensive care unit. **Pediatrics**, 117, 340-8, 2006.

KLINGENBERG, C.; AARAG, E. *et al.* Coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates association between antibiotic resistance, biofilm formation and the host inflammatory response. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, 24, 817-22, 2005.

KNOBLOCH, J. K.M.; BARTSCHT, K. *et al.* Biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis* depends on functional RsbU, an activator of the sigB Operon: differential activation mechanisms due to ethanol and salt stress. **Journal of Bacteriology**, 183, 2624-33, 2001.

KOCIANOVA, S.; VUONG, C. *et al.* Key role of poly- γ -DL-glutamic acid in immune evasion and virulence of *Staphylococcus epidermidis*. **The Journal of Clinical Investigations**, 115, 688-94, 2005.

KOVALHUK, L. C. S.; ROSÁRIO FILHO, N. A. Imunologia do feto e do recém-nascido. In: COUTO, Júlio C. de F.; ANDRADE, Gláucia M.Q.; TONELLI, Edward. **Infecções perinatais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 16-35.

KOZITSKAYA, S.; CHO, SH. *et al.* The Bacterial insertion sequence element IS256 occurs preferentially in nosocomial *Staphylococcus epidermidis* isolates: association with biofilm formation and resistance to aminoglycosides. **Infection and Immunity**, 72, 1210-15, 2004.

KOZITSKAYA, S.; OLSON, M. *et al.* Clonal analysis of *Staphylococcus epidermidis* isolates carrying or lacking biofilm-mediating genes by multicocus sequence typing. **Journal of Clinical Microbiology**, 43, 4751-7, 2005.

KREDIET, T. G.; JONES, M. E. *et al.* Prevalence of molecular types and mecA gene carriage of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: relation to nosocomial septicemia. **Journal of Clinical Microbiology**, 39, 3376-8, 2001.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Robbins e Conran Patologia – Bases Patológicas das Doenças. Tradução Maria da Conceição Zacharias *et al.* 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p.696-9.

LAWRENCE, S. L.; ROTH, V. *et al.* Cloxacillin versus vancomycin for presumed late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit and the impact upon outcome of coagulase negative staphylococcal bacteriemia: a retrospective cohort study. **BMC Pediatrics**, 5, 1471-2431, 2005.

LAYER, F.; GHEBREMEDHIN, B. *et al.* Comparative study using various methods for identification of *Staphylococcus* species in clinical specimens. **Journal of Clinical Microbiology**, 44, 2824-30, 2006.

LE CAMPION, A.; BOURGEOIS, C. *et al.* Naïve T cells proliferate strongly in neonatal mice in response to self-peptide/ self-MHC complexes. **PNAS**, 99, 4538-43, 2002.

LEVY, O.; MARTIN, S. *et al.* Impaired innate immunity in the newborn: newborn neutrophils are deficient in bactericidal/permeability-increasing protein. **Pediatrics**, 104, 1327-33, 1999.

LINDER, N.; LEVIT, O.; *et al.* Risk factors associated with candidaemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. **Journal of Hospital Infection**, 57, 321-4, 2004.

LOMAR, F. P. Manifestações clínicas:Caracterização inicial da Doença. In: Fabiano Pinheiro da Silva e Irineu Tadeu Velasco. **Sepe**. Barueri, SP: Manole, 2007, p. 19-27.

LÓPEZ, F. W. C.; HERNANDEZ, G. G.; MANZANET, J. E. A. **Cuidados de enfermería para la prevención de las infecciones posnatales**. Revista Cubana Enfermería, 21, 1-10, 2005.

MACK, D.; SABOTTKE, A. *et al.* Differential expression of methicilin resistance by different biofilm-negative *Staphylococcus epidermidis* transposon mutant classes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 46, 178-83, 2002.

MAKHOUL, I. R.; SMOLKIN, T. *et al.* PCR-based diagnosis of neonatal staphylococcal bacteriemias. **Journal of Clinical Microbiology**, 43, 4823-5, 2005.

MAKHOUL, I. R.; SUJOV, P. *et al.* Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. **Pediatrics**, 109, 34-9, 2002.

MAHIEU, L. M.; DE DOOY, J. J.; COSSEY, V. R. *et al.* Internal and external validation of the NOSEP prediction score for nosocomial sepsis in neonates. **Critical Care Medicine**, 30, 1-14, 2002.

MAHIEU, L. M.; DE DOOY, J. J.; MUYNCK, A. O. D. *et al.* Microbiology and risk factors for catheter exit-site and hub colonization in neonatal intensive care unit patients. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, 22, 1-6, 2001.

MALES, B. M.; ROGERS, W. A.; PARISI, J. T. Virulence factors of biotypes of *Staphylococcus epidermidis* from clinical sources. **Journal of Clinical Microbiology**, 1, 256-61, 1975.

MALICK, A.; HUI, C. P. S. *et al.* Beyond the complete blood cell count and C reactive protein. A systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. **Arch Pediatr Adolesc Med**, 157, 511-6, 2003.

MANROE, B. L.; WEINBERG, A. G. *et al.* The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. **The Journal of PEDIATRICS**, 95, 89-98, 1979.

MARGOTTO, P. R. **Assistência ao recém-nascido de risco/** Paulo Roberto Margotto. 2.ed. Brasília: Editoração Eletrônica Sidney Murrieta, 2006, p.1-515.

MATHUR, T.; SINGHAL, S. *et al.* Adverse effect of staphylococci slime on in vitro activity of glycopeptides. **Journal of Infectious Diseases**, 58, 353-7, 2005.

MATOS, J. C.; ARMOND, G. A.; ROMANELLI, R. M. D.C. Infecções adquiridas no berçário: epidemiologia, prevenção e controle. In: **Couto, Júlio César de Faria Infecções perinatais/**Júlio César de Faria Couto, Gláucia Manzan Queiroz de Andrade, Edward Tonelli. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 557-603.

MIRANDA-NOVALES, G.; LEAÑOS-MIRANDA, B. *et al.* In Vitro activity effects of combinations of cephalothin, dicloxacillin, imipenem, vancomycin and amikacin against methicillin-resistant *Staphylococcus spp.* strains. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, 5, 1-5, 2006.

MIREYA, U. A.; MARTÍ, P. O. *et al.* Nosocomial infections in paediatric and neonatal intensive care units. **Journal of Infection**, 54, 212-20, 2007.

MORETTI, M. L.; PEDRO, R. de J. Infecções Estafilocócicas. In **VERONESI. Tratado de Infectologia.** Terceira Edição. Editor Científico Roberto Focaccia. São Paulo: Editora Atheneu, 2005, p. 861-74.

MOUZINHO, A.; ROSENFELD, C. R. *et al.* Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. **Pediatrics**, 94, 76-82, 1994.

MUSSI-PINHATA, M. M.; NASCIMENTO, S. D. D. Infecções neonatais hospitalares. **Jornal de Pediatria**, 77, S81-S96, 2001.

MUSSI-PINHATA, M. M.; REGO, M. A. C. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. **Jornal de Pediatria**, 81, S59-S68, 2005.

NAKIPOGLU, Y.; DERBENTLI, S. *et al.* Investigation of *Staphylococcus* strains with heterogeneous resistance to glycopeptides in a Turkish university hospital. **BMC Infectious Diseases**, 5, 1-8, 2005.

NEWMAN, C. D. Catheter-related bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, 17, 20-4, 2006.

NG, PC.; CHENG, S.H. *et al.* Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very birthweight infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, 77, 221-7, 1997.

NG, PC.; CHOW, V. C. Y. *et al.* Persistent *Staphylococcus capitis* septicemia in a preterm infant. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, 25, 652-4, 2006.

OKADA, Y.; KLEIN, N. J. *et al.* Bactericidal activity against coagulase-negative staphylococci is impaired in infants receiving long-term parenteral nutrition. **ANNALS of SURGERY**, 231, 276-81, 2000.

OLIVER, A. M. Macrophage heterogeneity in human fetal tissue. Fetal macrophages. **Clin. Exp. Immunol**, 80, 454-9, 1990.

ÖNCÜ, S.; ÖZSÜT, H. *et al.* Central venous catheter related infections: Risk factors and the effect of glycopeptide antibiotics. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, 2, 1-6, 2003.

OTTO, M.; SÜMUTH, R. *et al.* Structure of the pheromone peptide of the *Staphylococcus epidermidis* agr system. **FEBS**, 424, 89-94, 1998.

PAGANO, P. J.; BUCHANAN, L. V. *et al.* Effects of linezolid on staphylococcal adherence versus time of treatment. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 23, 226-34, 2004.

PERIMAN, S. E.; SAIMAN, L.; LARSON, E. L.; Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. **Am J Infect Control**, 35, 177-82, 2007.

PFALLER, M. A. HERWALDT, L. A. Laboratory, clinical, and epidemiological aspects of coagulase-negative Staphylococci. **Clinical Microbiology Reviews**, 1, 281-99, 1988.

POSEN, R.; DELEMOS, R. A. Protein C reactive in extreme premature. Study of cases and review of literature. **Journal of Perinatology**, 18: 138-41, 1998.

RAAD, I. I.; HANNA, H.. Intravascular catheter-related infections. **Arch Intern Med**, 162, 871-8, 2002.

RAAD, I. I.; HANNA, H.; ALAKESH, B. *et al.* Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. **Ann Intern Med**, 140, 18-25, 2004.

RANDOLPH, A. G.; BRUN-BUISSON, C.; GOLDMANN, D. Identification of central venous catheter-related infections in infants and children. **Pediatr Crit Care Med**, 6, S19-124, 2005.

REINHART, K.; MEISNER, M.; BRUNKHORST, F. M. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? **Critical Care Clinics**, 22, 503-19, 2006.

RØNNESTAD, A.; ABRAGANSEBM, T. G. *et al.* Late-onset septicemia in a norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. **Pediatrics**, 115, 269-76, 2005.

ROSSI, F. de S.; CECCON, M. E. J. R.; KREBS, V. L. J. Acquired staphylococcal infection in neonatal intensive care units. **Pediatrics São Paulo**, 27, 38-47, 2005.

RUBIN, L. G.; SÁNCHEZ, P. J. *et al.* Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists' practices. **Pediatrics**, 110, 1-7, 2002.

SAFI JR, J. Distúrbios da coagulação. In: Fabiano Pinheiro da Silva e Irineu Tadeu Velasco. **Sepse**. Barueri, SP: Manole, 2007, p. 56-63

SAIMAN, L. Risk factors for hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. **Seminars in Perinatology**, 26, 315-21, 2002.

SALZMAN, N. H.; UNDERWOOD, M. A.; BEVINS, C. L. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: A hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. **Seminars in Immunology**, 19, 70-83, 2007.

SCHELONKA, R. L.; INFANTE, A. J. Neonatal Immunology. **Seminars in Perinatology**, 22, 2-14, 1998.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação e Avaliação em Saúde. **Relatório de Eventos Vitais 2005**, Distrito Federal, Brasília, 2006.

SIERADZKI, K.; VILLARI, P.; TOMAZ, A. Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 42, 100-7, 1998.

SRIVASTAVA, S.; SCHETTY, N. Healthy-care associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. **Journal of Hospital Infections**, 65, 292-306, 2007.

STOLL, B. J.; GORDON, T. *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. **Journal of Pediatrics**, 129, 63-71, 1996.

STOLL, B. J.; HANSEN, N. *et al.* Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. **Pediatrics**, 110, 285-91, 2002.

STOUT, R. D.; FERGUSSON, K. P. *et al.* Staphylococcal exopolysaccharides inhibit lymphocyte proliferative responses by activation of monocyte prostaglandin production. **Infection and Immunity**, 60, 922-7, 1992.

SUN, C. Q.; O'CONNOR, C. *et al.* The effect of pH on the inhibition of bacterial growth by physiological concentrations of butyric acid: implications for neonates fed on suckled milk. **Chemico-Biological Interactions**, 113, 117-31, 1998.

TAKEUCHI, F.; WATANABE, S. *et al.* Whole-genome sequencing of *Staphylococcus Haemolyticus* uncovers the extreme plasticity of its genome and the evolution of human-colonizing staphylococcal species. **Journal of Bacteriology**, 187, 7292-308, 2005.

TENOVER, F. C.; JONES, R. N. *et al.* Methods for improved detection of oxacillin resistance in coagulase-negative staphylococci: results of a multicenter study. **J. Clin. Microbiol**, 37, 4051-8, 1999.

TORMO, M. Á.; MARTÍ, M. *et al.* SarA is an essential positive regulator of *Staphylococcus epidermidis* biofilm development. **Journal of Bacteriology**, 187, 2348-56, 2005.

WILSON, C. B.; LEWIS, D.; ENGLISH, B. K. Immunity in the neonate. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, 10, 83-90, 1999.

VAN DER ZWET, W. C.; DEBETS-OSSenkOPP, Y. J. *et al.* Nosocomial spread of a *Staphylococcus capitis* strain with heteroresistance to vancomycin in a neonatal intensive care unit. **Journal of Clinical Microbiology**, 40, 2520-5, 2002.

VAN DER ZWET, W.C.; KAISER A.M. *et al.* Nosocomial infections in a dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. **Journal of Hospital Infection**, 61, 300-11, 2005.

VENKATESH, M.; PLACENCIA, F.; WEISMAN, L. E. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonate and child: an update. **Semin. Pediatr. Infect. Dis**, 17, 120-7, 2006.

VERMONT, C. L.; HARTWIG, N. G. *et al.* Persistence of clones of coagulase-negative staphylococci among premature neonates in neonatal intensive care units: two-center study of bacterial genotyping and patient risk factors. **Journal of Clinical Microbiology**, 36, 2485-90, 1998.

VIGUSHIN, D. M.; PEPYS, M. B.; HAWKINS, P. N. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. **The American Society for Clinical Investigation**, 91, 1351-7, 1993.

VILLARI, P.; SARNATARO, C.; IACUZIO, L. Molecular epidemiology of *Staphylococcus epidermidis* in a neonatal intensive care unit over a three-year period. **Journal of Clinical Microbiology**, 38, 1740-6, 2000.

VON EIFF, C.; PETERS, G.; HEILMANN, C.. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. **The Lancet Infectious Diseases**, 2, 677- 85, 2002.

VUONG, C.; KOCIANOVA, S. *et al.* A crucial role for exopolysaccharide modification in bacterial biofilm formation, immune evasion, and virulence. **J. Biol. Chem**, 279, 54881-6, 2004.

YAO, Y.; STURDEVANT, D. E.; OTTO, M. Genomewide analysis of gene expression in *Staphylococcus epidermidis* biofilms: insights into the pathophysiology of *S. epidermidis*

biofilms and the role of phenol-soluble modulins in formation of biofilms. **The Journal of Infectious Diseases**, 191, 289-98, 2004.

YOSHIO, H.; LAGERCRANTZ, H. *et al.* First line of defense in early human life. **Seminars in Perinatology**, 28, 304-11, 2004.

ANEXO A Partos e intercorrências realizadas/HRAS/2007

		Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Parto Normal	< 15 anos	2	3	1	3	6	2	5	0	0	0	0	0	22
	15 a 19 anos	54	41	57	56	58	61	60	0	0	0	0	0	387
	20 a 34 anos	221	222	216	235	211	235	202	0	0	0	0	0	1.542
	35 ou + anos	22	17	19	27	30	32	15	0	0	0	0	0	162
	Total	299	283	293	321	305	330	282	0	0	0	0	0	2.113
Cesárea	< 15 anos	2	0	1	4	4	6	2	0	0	0	0	0	19
	15 a 19 anos	41	49	36	38	41	28	38	0	0	0	0	0	271
	20 a 34 anos	201	193	241	221	223	205	202	0	0	0	0	0	1.486
	35 ou + anos	48	33	34r	38	56	40	46	0	0	0	0	0	295
	Total	292	275	312	301	324	279	288	0	0	0	0	0	2.071
Total Partos	< 15 anos	4	3	2	7	10	8	7	0	0	0	0	0	41
	15 a 19 anos	95	90	93	94	99	89	98	0	0	0	0	0	658
	20 a 34 anos	422	415	457	456	434	440	404	0	0	0	0	0	3.028
	35 ou + anos	70	50	53	65	86	72	61	0	0	0	0	0	457
	Total	591	558	605	622	629	609	570	0	0	0	0	0	4.184
Curetagens	< 15 anos	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
	15 a 19 anos	2	2	4	10	4	2	2	0	0	0	0	0	26
	20 a 34 anos	26	22	19	27	22	19	21	0	0	0	0	0	156
	35 ou + anos	4	6	3	3	7	2	8	0	0	0	0	0	33
	Total	32	31	26	40	33	24	31	0	0	0	0	0	217

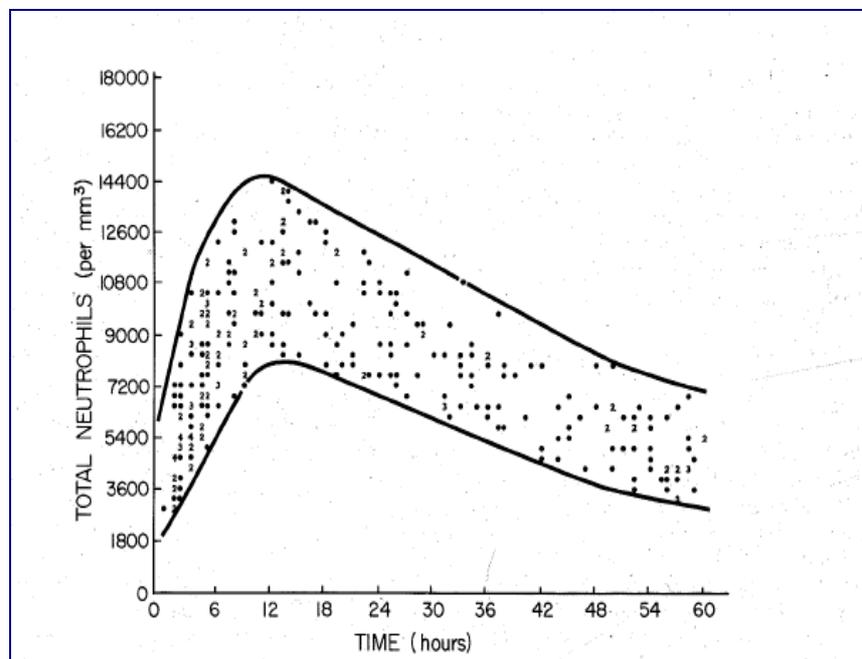
Fonte : Relatório mensal - Nucoad / HRAS

ANEXO B Taxa de ocupação/HRAS/2007

Clínicas		Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
Ginecologia		41	59	62	67	89	47	37	#####	#####	#####	#####	#####
Obstetrícia		60	45	50	54	57	52	72	#####	#####	#####	#####	#####
Pediatria		76	66	81	75	85	93	92	#####	#####	#####	#####	#####
UTI Neonatal		99	98	97	99	99	95	93	#####	#####	#####	#####	#####
UTI Neonatal Intermediária		99	89	98	61	92	86	74	#####	#####	#####	#####	#####
Cirurgia Infantil		55	67	67	76	71	66	61	#####	#####	#####	#####	#####
UTI	Mulher	97	94	93	87	78	82	81	#####	#####	#####	#####	#####
	Pediátrica	95	93	100	99	99	100	100	#####	#####	#####	#####	#####
	Sub-total	96	93	97	93	88	91	91	#####	#####	#####	#####	#####
Total		72	68	73	72	80	73	77	#####	#####	#####	#####	#####

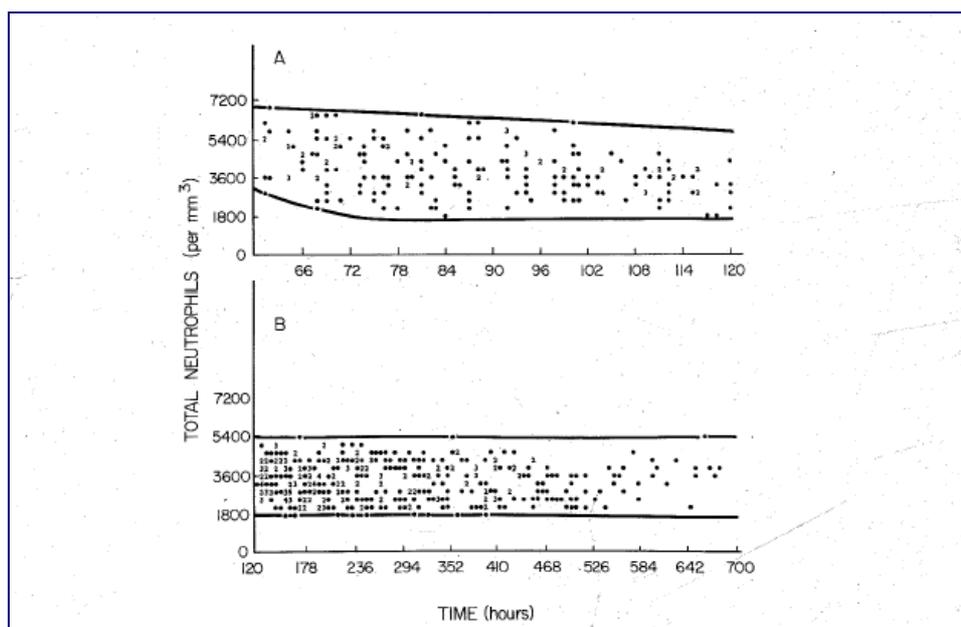
Fonte : Relatório mensal Estatística HRAS

ANEXO C Curvas de valores de referência para neutrófilos



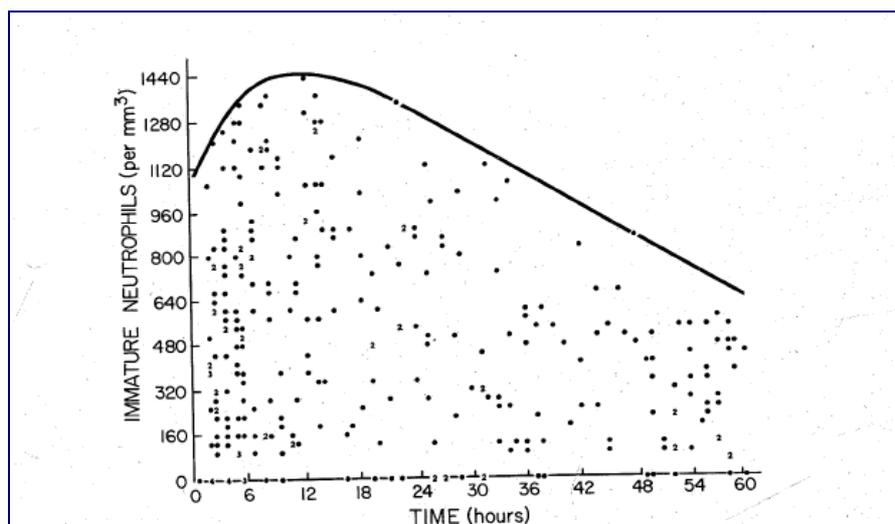
Curva de valores de referência para neutrófilos para RN com mais de 1500g nas primeiras 60 horas de vida

Fonte: MANROE, Bárbara L. *et al.* **Pediatr** 95 (1): 89-98,1979



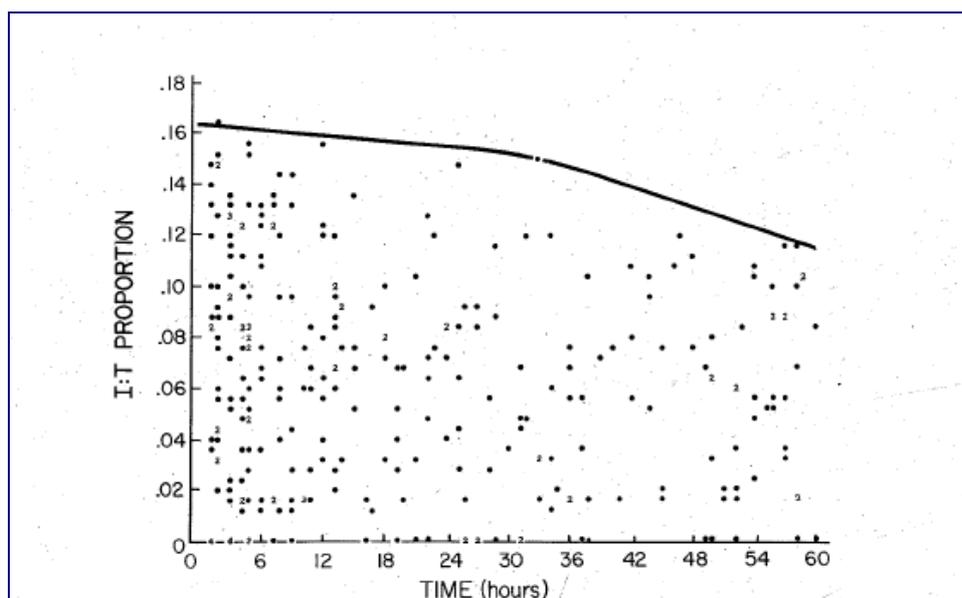
Curva de valores de referência para neutrófilos para RN com mais de 1500g após 60 horas de vida.

Fonte: MANROE, Bárbara L. *et al.* **Pediatr** 95 (1): 89-98,1979

ANEXO D Curvas de valores de referência para neutrófilos imaturos

Curva de valores de referência para neutrófilos imaturos para RN nas primeiras 60 horas de vida

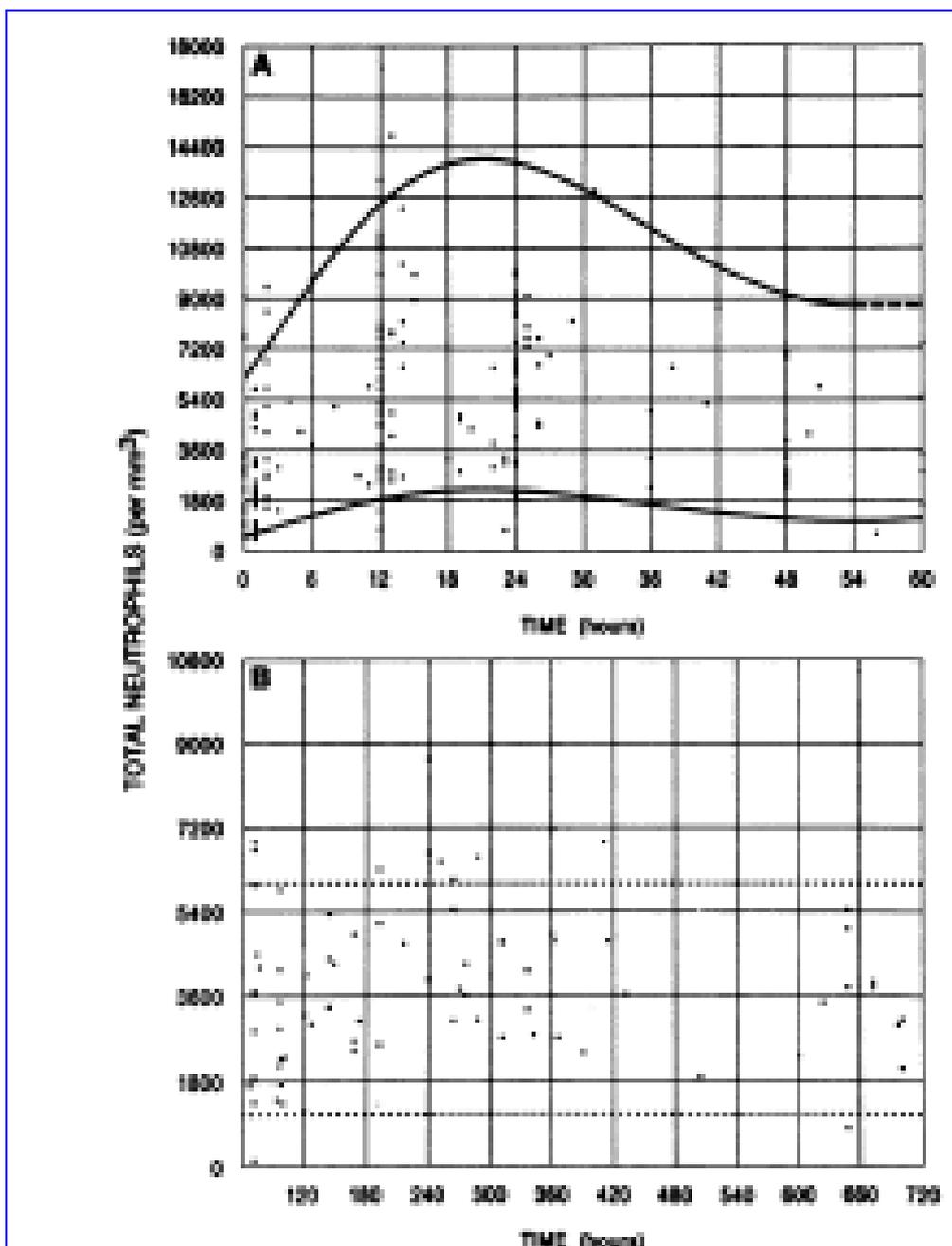
Fonte: MANROE, Bárbara L. *et al. Pediatr* 95 (1): 89-98,1979



Curva de valores de referência para índice neutrófilos imaturos sobre totais para RN nas primeiras 60 horas de vida

Fonte: MANROE, Bárbara L. *et al. Pediatr* 95 (1): 89-98,1979

ANEXO E Curvas de valores de referência para neutrófilos para RN de peso abaixo de 1500g



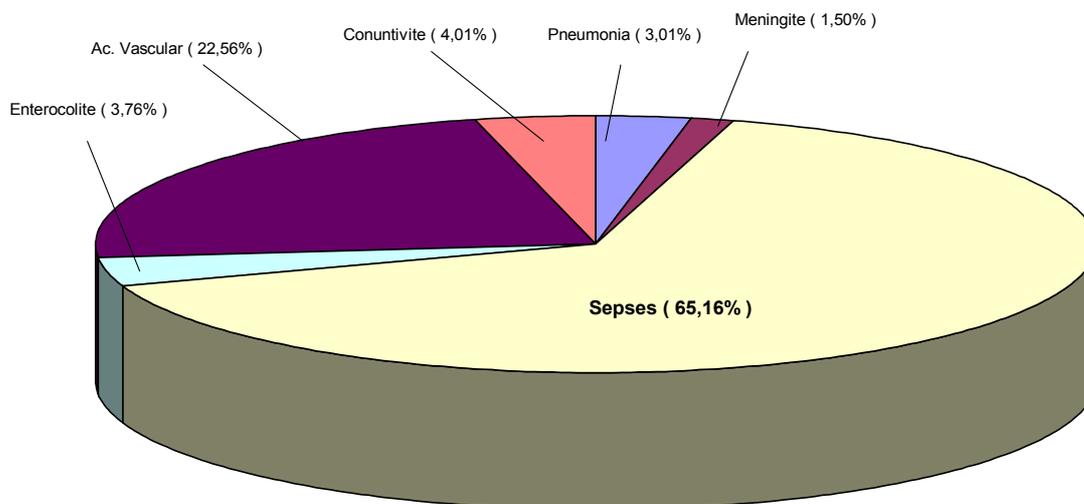
Curva de valores de referência para neutrófilos para RN com menos de 1500g nas primeiras 60 horas de vida. Fonte: MOUZINHO, Anna et al. *Pediatrics* 94: 76-82, 1994.

ANEXO F Quadro das infecções da UTIN/2007

	Pneumonia	Meningite	Sepse	Enterocolite	Ac.Vascular	Conjuntivite	ISC	Outros	Total de Infecções
Jan.	0	1	39	2	18	5	0	0	65
Fev.	0	0	37	3	13	1	0	0	54
Mar.	3	0	31	2	12	2	0	0	50
Abr.	2	1	41	2	10	0	0	0	56
Mai	2	3	49	3	11	3	0	0	71
Jun.	4	1	24	2	12	2	0	0	45
Jul.	1	0	39	1	14	3	0	0	58
Ago.									0
Set.									0
Out.									0
Nov.									0
Dez.									0
Total	12	6	260	15	90	16	0	0	399

Obs: Endocardite, bronquite, onfalite, ITU, pele e cavidade oral. NCIH/HRAS/2007

**Distribuição Percentual das Infecções Hospitalares Segundo Topografia
UTI - Neonatal / HRAS - Jan.- Jul. de 2007.**



Fonte : NCIH / HRAS 2007.

**ANEXO G Quadro das hemoculturas positivas na UTIN/HRAS no
período de janeiro a julho de 2007**

Agente	Jan/07	Fev/07	Mar/07	Abr/07	Mai/07	Jun/07	Jul/07	Total
Gram positivos								
S. coagulase negativo								
<i>S. epidermidis</i>	4	4	5	2	6	7	8	36
<i>S. haemolyticus</i>	2		1					3
<i>S. warneri</i>		1						1
<i>S. capitis</i>	3				1			4
<i>SCN</i>	3							3
<i>S. sciuri</i>			1					1
<i>S. saprophyticus</i>			1					
Subtotal	12	5	8	2	7	7	8	49
<i>SARO</i>			1					
<i>S. aureus</i>	1	2			1		1	6
<i>H. Influenzae</i>	1							1
<i>E. faecalis</i>					1		1	2
<i>S. agalactiae</i>		1						1
Subtotal	2	3	1		2		2	10

Gram negativos								
<i>K. pneumoniae</i>	1		1					2
<i>E. cloacae</i>		1						1
<i>S. marcescens</i>		2	1	1			1	5
<i>E. coli</i>		1					1	2
<i>P. aeruginosa</i>		3			1			4
<i>S. maltophilia</i>			1	1				2
BGN			1					1
<i>Pantoea agglomerans</i>			1					1
Subtotal	1	7	5	2	1		2	18
Fungos								
<i>C. guilhermondii</i>	1							1
<i>C. parapsilosis</i>	1						2	3
<i>Levedura</i>	1							1
<i>C. albicans</i>							2	2
Subtotal	3						4	7
TOTAL	18	15	15	4	10	7	16	86

Fonte modificada CCIH/HRAS/2007

ANEXO H Comitê de Ética



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER Nº 179/2006

Processo Nº: 192/06

Projeto de Pesquisa: Significância Clínica da Presença de Staphylococcus Coagulase Negativo Isolados de Recém-Nascidos de uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal em Brasília;

Pesquisador Responsável – Celeste Aída Nogueira Silva

Instituição Pesquisada: HRAS/SES-DF

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde;

Validade do Parecer: 6/11/2008

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**;

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, insizo IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 6 de novembro de 2006.


Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP.: 70.710-904

APÊNDICE A Ficha clínica

FICHA CLÍNICA DO PROJETO ECN NA UTIN DO HRAS

Nome: RN de _____

Registro ___/___/___

Data nascimento: ___/___/___ Hora _____ Local _____
 Sexo: () masculino () feminino Tipo Sang _____ CD _____
 Parto: () normal () cesariana Indicação _____ Apgar _____
 TBR _____ Reanimação: () não () sim Tipo: _____
 Id. Gestacional () _____ Peso _____ Estatura _____ PC _____
 Classif. () AIG () PIG (Sim) () PIG (Assim) () GIG (Curva de Margotto, 1995)
 T. Sang _____ Pré-natal _____
 Sorologias da mãe: _____
 Diagnósticos: 1. _____ 3. _____
 2. _____ 4. _____

Tratamentos realizados	Semana antes	Semana depois
Ventilação mecânica - Período		
CPAP Nasal - Período		
Nutrição Parenteral – Período		
Antibioticoterapia		
Exsanguíneotransfusão		
Cateterização arterial ou venosa umbilical		
Cateterização v. central ou periférica		
Dialise peritoneal		
Drenagem de tórax		
Derivação ventrículo-peritoneal		

Dados clínicos	Semana antes	Semana depois
Taquipnéia ou episódios apnéia		
Hipotermia ou hipertermia		
Leucopenia ou leucocitose		
PCR +		
VHS		
Óbitos – tempo de internação		

Exames complementares

Líquor: _____
 Placenta: _____
 Imagem: _____
 Fundo de olho: _____
 VDRL _____ Toxoplasmose _____
 Rubéola _____ Citomegalia _____ Chagas _____
 Outros: _____

Culturas

Local: _____ Bactéria: _____ Resistência: _____ Outros: _____

Evolução Clínica: _____

Condições de alta / observações: _____

Peso _____ Est _____ PC _____
 Data da alta: ___/___/___ Responsável pelo resumo: _____

APÊNDICE B Termo de consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto de pesquisa: “**Significância clínica da presença de *Staphylococcus coagulase* negativo isolados de recém-nascidos de uma unidade de terapia intensiva neonatal em Brasília-DF**”.

Responsáveis: **Professora Doutora Celeste Aída Nogueira Silveira**: Telefone: 33474979
Dra. Denise Nogueira da Gama Cordeiro: Telefones: 9967451 - 35774706

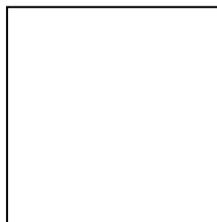
Durante a leitura do documento abaixo fui informado(a) que poderia interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas para melhor esclarecimento.

Você está sendo solicitado(a) a autorizar que os dados clínicos registrados no prontuário médico de seu bebê internado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital Regional da Asa Sul sejam anotados em uma ficha elaborada por esta pesquisadora, com a finalidade de investigar como os pacientes com exame positivo para bactéria no sangue evoluem, e a frequência desses germes dentro da UTIN. Diariamente esta pesquisadora verificará o prontuário médico de seu filho para saber se o seu bebê, que já fez exame de sangue para procurar a presença de algum germe no sangue (exame de Hemocultura), está realmente doente com infecção ou se o resultado do exame indica somente contaminação, isto é, não causou doença no recém-nascido. O tratamento feito pelo médico do setor não será questionado por mim e o bebê não será tocado em nenhuma hipótese por esta pesquisadora. Informo ainda que você pode deixar de participar da pesquisa no momento que desejar, sendo que isso não acarretará nenhum prejuízo para o tratamento de seu filho. Também não receberá nada em pagamento, uma vez que sua participação deve ser espontânea. Os dados obtidos serão mantidos em sigilo e serão utilizados somente pelo pesquisador.

Eu _____, carteira de identidade nº _____, li (entendi o que foi lido para mim) o acima exposto, e com os esclarecimentos que me foram dados entendi o motivo deste trabalho e concordo em participar da investigação, ciente que a qualquer momento posso deixar o estudo sem qualquer prejuízo para o tratamento do meu filho.

Brasília, de _____ de 2006.

Assinatura



Testemunha

Testemunha

DOCUMENTO EM DUAS (2) VIAS, UMA PARA SER ENTREGUE PARA O RESPONSÁVEL PELA CRIANÇA

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/SES/DF): Telefone: 3325 4955.

APÊNDICE C Tabela 14 e Figura 23

Tabela 14 Procedência por faixa de consultas de pré-natal da mãe do RN UTIN- HRAS- Brasília- DF- janeiro a julho de 2007

	Pré-natal – nº %consultas			
	0-3	4-6	+ de 6	Total
Asa Norte, Asa Sul, Lago Sul, Lago Norte	0	2 (5,3)	0	2 (5,7)
Guará, N. Bandeirante, R. Fundo, Candangolândia., Paranoá, Cruzeiro, S.Sebastião	4 (11,4)	3 (8,5)	1 (2,8)	8 (22,8)
Gama, Sta Maria, Ceilândia, Taguatinga, Samambaia, Sobradinho	3 (8,5)	2 (5,7)	5 (14,2)	10 (28,5)
Brazlândia, Planaltina	0	1 (2,8)	0	1 (2,8)
Fora do DF	6 (17,1)	7 (20,0)	1 (2,8)	14 (40,0)
Total	13 (37,1)	15 (42,8)	7 (20,0)	35 (100)

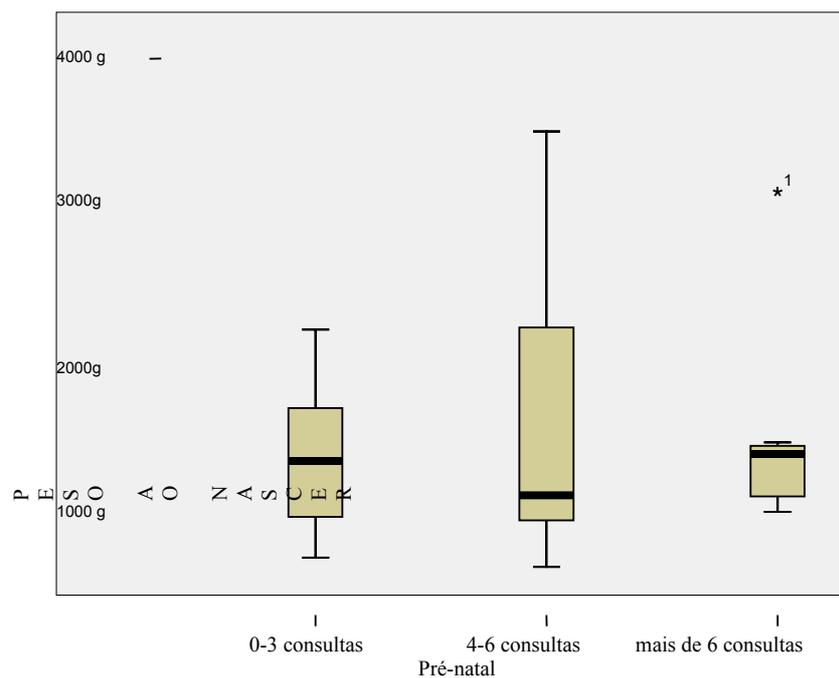
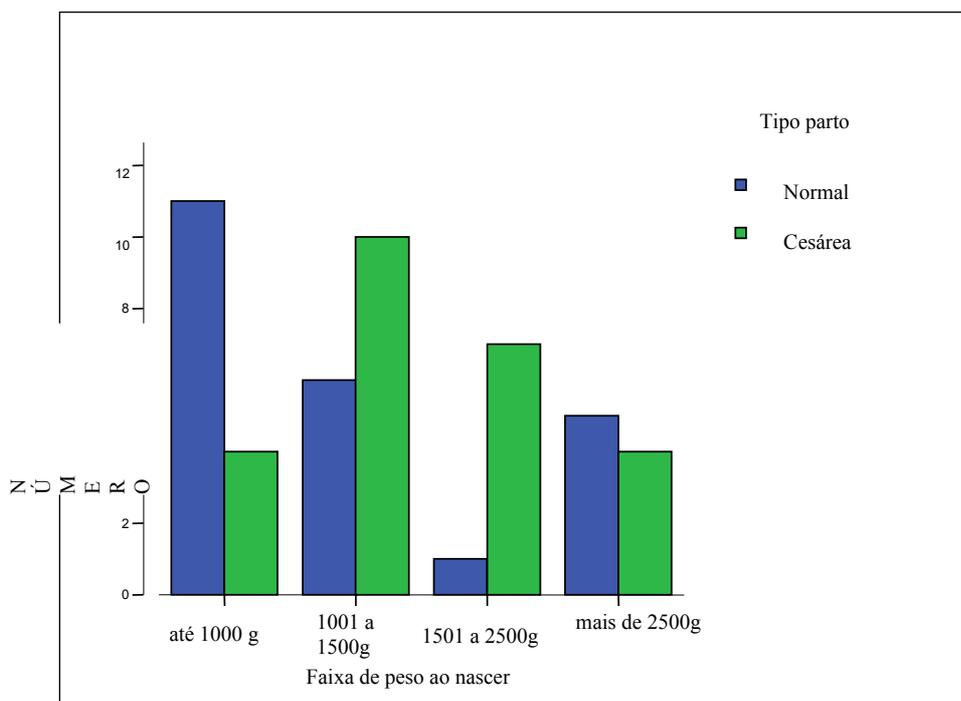


Figura 23 Distribuição dos PN por faixas de consultas de pré-natal UTIN- HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

*Tabela 15 Idade materna segundo Idade gestacional do RN
UTIN-HRAS-Brasília-DF janeiro a julho de 2007*

	Idade gestacional - em semanas			
	22 - 27	28 - 31	32 - 36	37 - 41
Idade materna				
Mediana	21	25	25,50	21
Média	25,11	27,06	26,42	21,50
IC95%	18,77-31,45	23,08-31,04	22,15-30,68	16,06-26,94
Desvio padrão	8,253	7,47	6,708	3,416
Mínimo	18	16	17	18
Máximo	38	44	38	26
Espaço interquartil	16	10	11	7
P	0,010	0,273*	0,205*	0,850*

*P = significância no teste de normalidade de Shapiro-Wilk - se abaixo de 0,05 a 0,01 mostra fuga da normalidade * - variável com distribuição normal IC95% = Intervalo de confiança de 95%*



*Figura 24 Distribuição dos RN por faixa de peso segundo tipo de parto
UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007*

APÊNDICE E Tabelas 16 e 17

*Tabela 16 Medidas da idade materna segundo faixa de peso
UTIN- HRAS- Brasília- DF- janeiro a julho de 2007*

	Peso de nascimento em gramas			
	<i>até 1000</i>	<i>1000-1500</i>	<i>1501-2500</i>	<i>mais de 2500</i>
Idade materna				
Mediana	23,0	25	25,50	21
Média	26,15	25,33	28,75	21,43
IC95%	21,67-30,64	20,89-29,78	23,52-33,98	18,14-24,71
Desvio padrão	7,426	8,024	6,251	3,552
Mínimo	18	16	21	17
Máximo	38	44	38	26
P	0,049	0,057	0,098	0,417*

*P = valor de significância no teste de normalidade de Shapiro-Wilk - se abaixo de 0,05 a 0,01 fuga da normalidade * - variável com distribuição normal*

*Tabela 17 Idade e tempo de internação do RN na coleta da hemocultura
UTIN- HRAS- Brasília- DF- janeiro a julho de 2007*

<i>Características</i>	<i>Médi</i>	<i>Median</i>	<i>Mod</i>	<i>D.P</i>	<i>Min.</i>	<i>Máx</i>	<i>Percentil</i>			<i>P</i>
	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	.	.	25	50	75	<i>K.S.</i>	
Internação – dias	19,0	16,0	16	14,8	1	76	9	16	24,5	0,19*
Horas de vida	476,3	384,0	384	357,4	24	1824	216	384	660	0,10*
IGpc	33,5	33,0	33	4,34	27	44	24,5	660	35,2	0,04

*IGpc = Idade gestacional pós-concepcional P = valor de significância no teste de normalidade de Kolmogorov- Smirnov – se abaixo de 0,05 a 0,01 mostra fuga da normalidade * - variável com distribuição normal*

APÊNDICE F Figuras 25 e 26

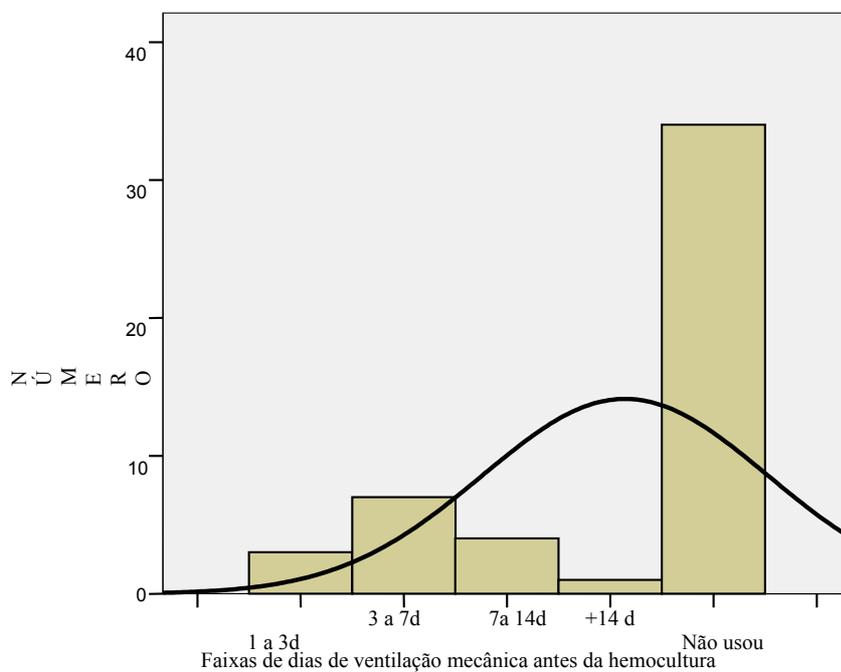


Figura 25 Número dos RN pelo tempo de VM antes da coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

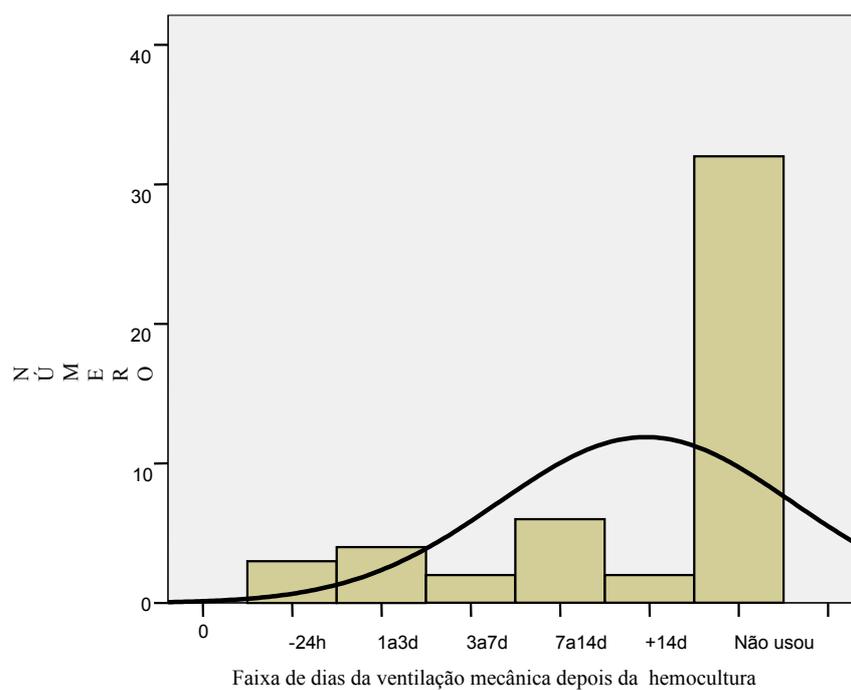


Figura 26 Número dos RN pelo tempo de VM após a coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

APÊNDICE G Figuras 27 e 28

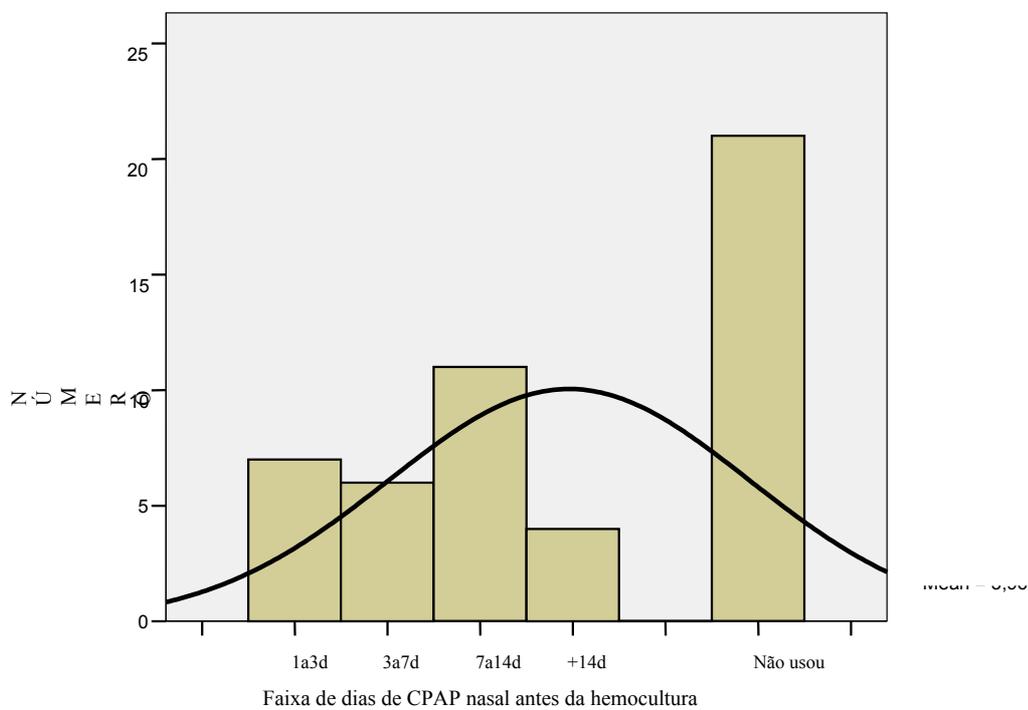


Figura 27 Número dos RN por tempo de CPAP antes da coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

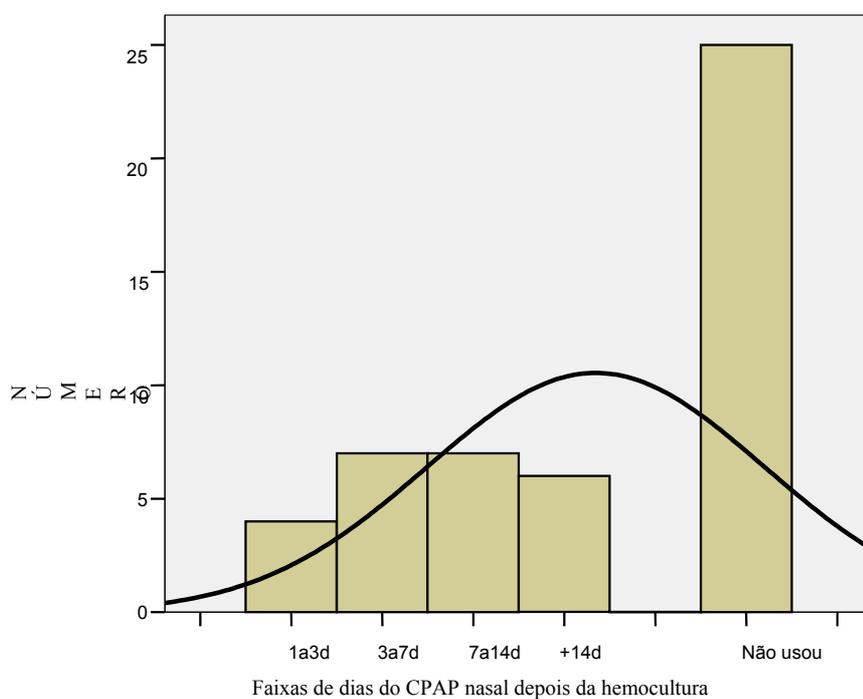


Figura 28 Número dos RN por tempo de CPAP após a coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

APÊNDICE H Figuras 29 e 30

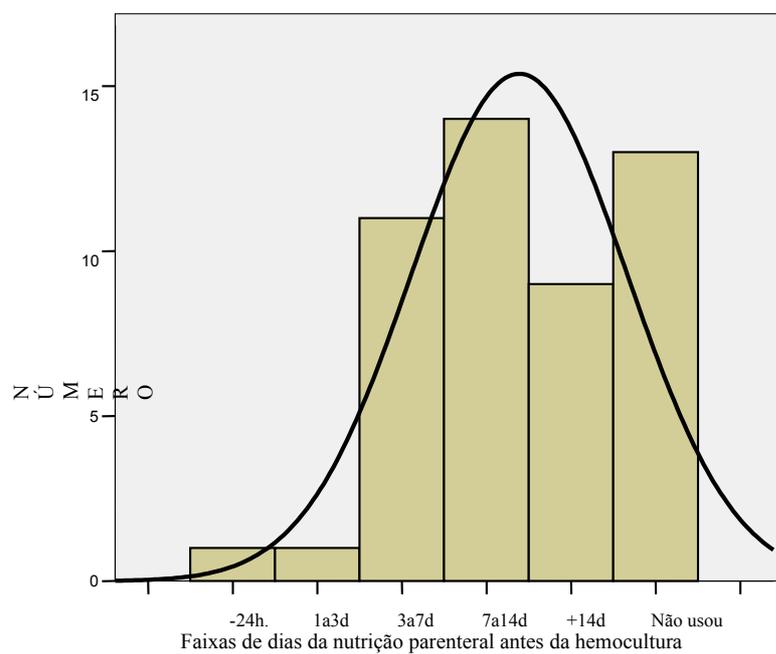


Figura 29 Número dos RN por tempo de NPT antes da coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

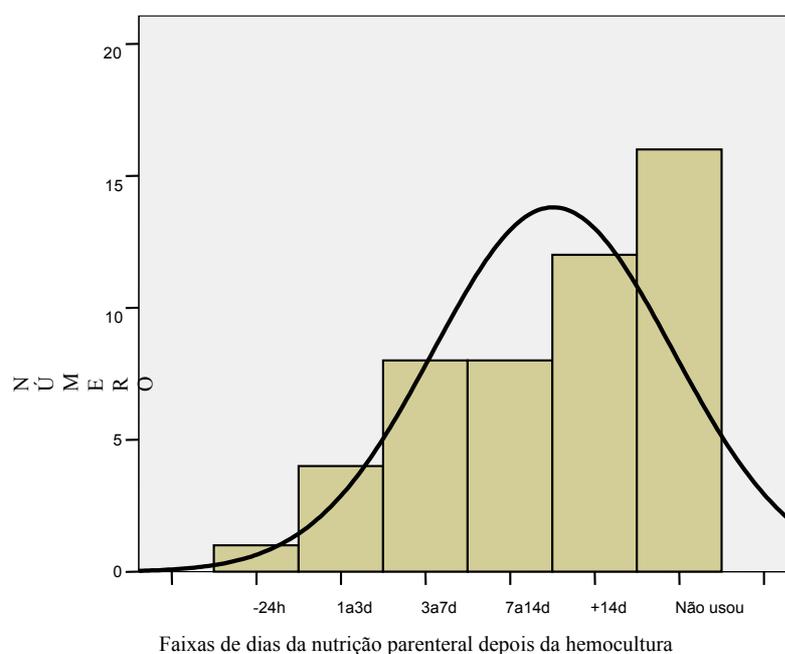


Figura 30 Número dos RN por tempo de NPT após a coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

APÊNDICE I Figuras 31 e 32

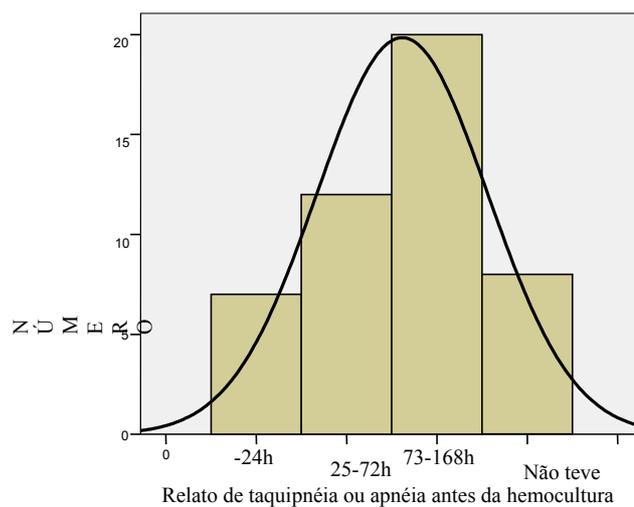


Figura 31 Distribuição dos RN conforme relato de apnéia antes da coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

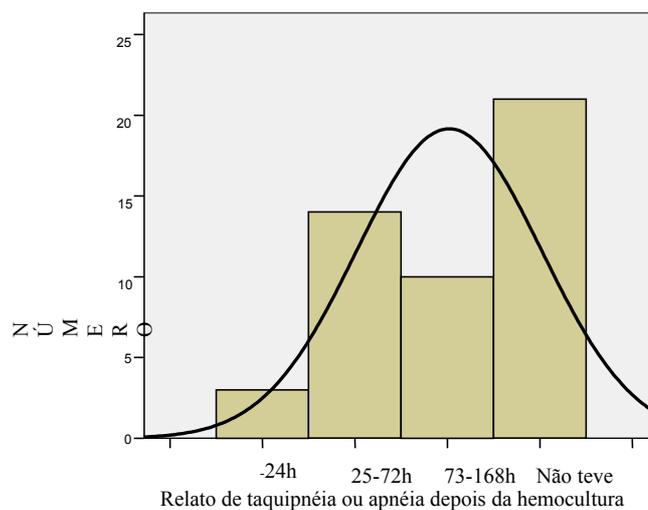


Figura 32 Distribuição dos RN conforme relato de apnéia após a coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a

Figura 45 Boxplots dos dias de internação segundo a respiração
Relato de taquipnéia ou apnéia depois da hemocultura

APÊNDICE J Figura 33

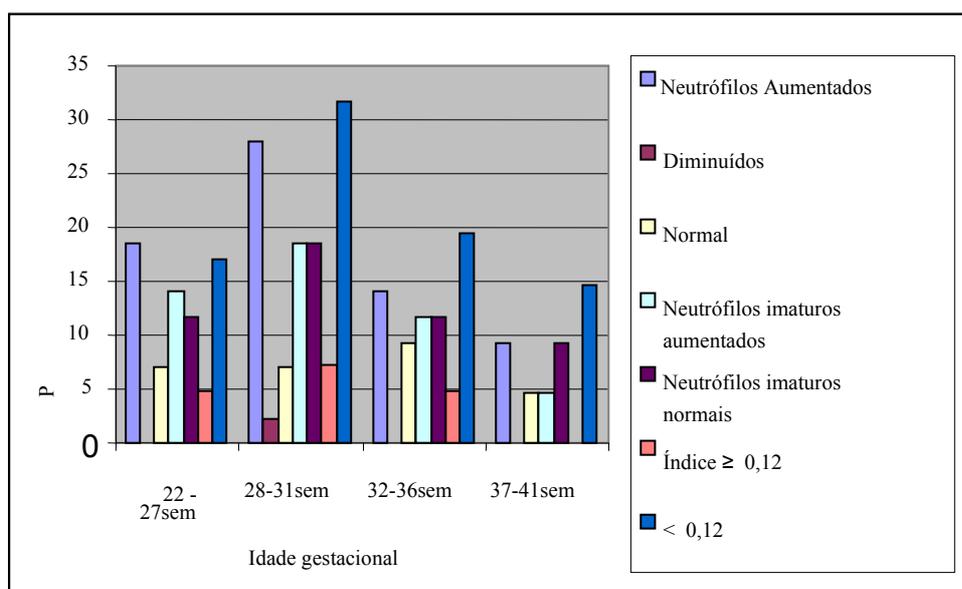


Figura 33 Porcentagem dos neutrófilos totais, imaturos e índice I/T pela idade gestacional do RN UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

APÊNDICE K Figuras 34 e 35

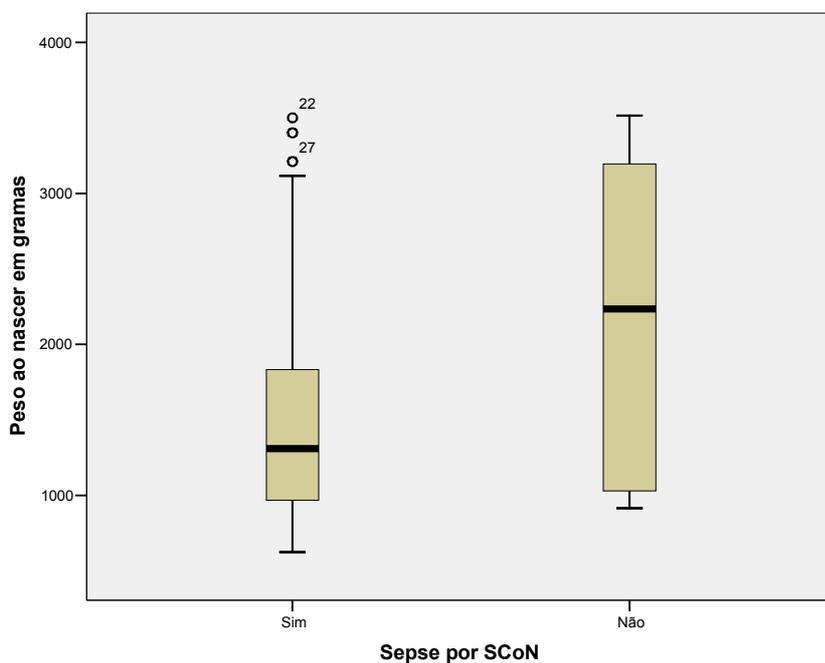


Figura 34 Distribuição dos PN da criança segundo sepse por SCoN UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

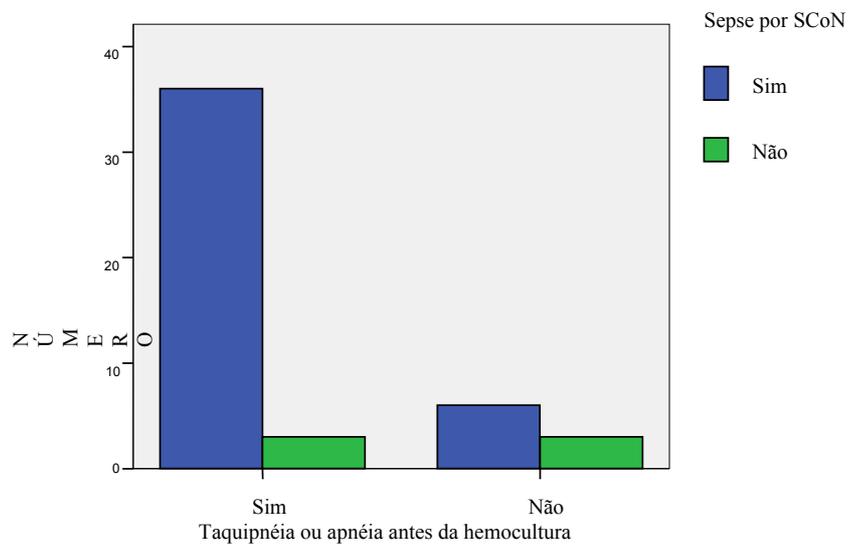


Figura 35 Número de RN com alterações respiratórias segundo sepse por SCoN UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

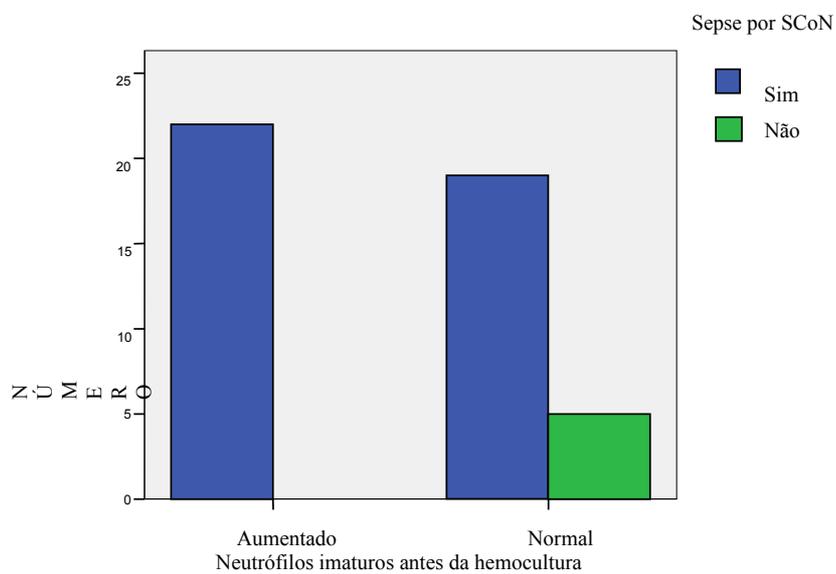
APÊNDICE L Figuras 36

Figura 36 Porcentagem dos RN com alteração de neutrófilos antes da coleta da hemocultura conforme sepse UTIN-HRAS-Brasília-DF-jan. a jul. de 2007

APÊNDICE M Quadro 2

Quadro 2 Medidas estatísticas de associação e significância de características do RN e da mãe UTIN-HRAS-Brasília-DF- janeiro a julho de 2007

Características	χ^2	Gamm a	Crame r	p	Teste T p	Teste T IC95	Teste U p
IG /Idade materna - faixas	5,45	0,02	x	0,921	x	x	x
IG – faixas/idade materna-médias	x	x	x	x	0,5	x	x
PN – faixas/Idade materna-médias	x	x	x	x	0,01	1,65 a 12,99	x
Consultas pré-natal/Idade materna-faixas	4,63	0,06	x	0,826	x	x	x
Consultas pré-natal /Procedência-faixas	13,5	0,597	x	0,09	x	x	x
PN – faixa tipo de parto	8,81	x	0,428	0,02	x	x	x
PN – médias/tipo de parto	x	x	x	x	x	x	0,13
IG - faixas/tipo de parto	13,92	x	0,55	0,03	x	x	x
IG – médias/tipo de parto	x	x	x	x	0,04	- 4,61 a 0,06	x
IG – médias/Consultas pré-natal faixas	x	x	x	x	0,9	- 2,4 a 2,4	x
PN– médias/consultas pré-natal faixas	x	x	x	x	0,36	-793,6 a 298,6 ^w	0,54 ^y
Dias de internação– médias/PN – Faixas até 1000g e 1001-1500g	x	x	x	x	0,02	1,1 a 16,7	x

W – faixas de 1 -3 e 4-6 consultas pré-natal; y – 4-6 e mais de 6 consultas pré-natal χ^2 qui-quadrado p – nível de significância Teste T – Teste T de Student P – nível de significância Teste U – Teste U de Mann-Whitney IC95- Intervalo de confiança 95%

APÊNDICE N Quadros 3 e 4

Quadro 3 Medidas de associação dos fatores de risco/ peso ao nascer, idade gestacional no momento da coleta da hemocultura UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007

Fatores de risco	Peso#			Idade gestacional+		
	χ^2	Gamma	p	χ^2	Gamma	p
Ventilação mecânica	12,1	0,14	0,5	18,38	0,15	0,50
CPAP	15,0	0,33	0,02*	16,51	0,36	0,02*
CAVU	14,4	0,02	0,9	15,19	1,08	0,67
CVC	16,03	0,36	0,01*	17,92	0,39	0,003*
NPT	16,09	0,13	0,4	16,2	0,13	0,46

Gamma- medida simétrica; T- teste T de Student; IC95% - Intervalo de confiança de 95%; ^a - faixa de mais de 7d e menos de 7d; ^b - menos de 7 d e de 7 a 14d; *- significância estatística; # -menos de 1000g, entre 1001g e 1500g, de 1501g a 2500g, mais de 2500g; +- 22 a 27sem, 28 a 31sem, 32 a 36sem, 37 a 41 sem. Teste T – Teste T de Student P – nível de significância IC95- Intervalo de confiança 95%

Quadro 4 Medidas de significância dos sinais clínicos/ dias de internação do RN UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007

Sinais	T	p
Temperatura	0,61	0,54
Respiração	0,16	0,87

T – teste T de Student P – nível de significância

APÊNDICE O Quadros 5 e 6

Quadro5 Medidas de associação do número de neutrófilos e plaquetas/peso, idade gestacional, NPT e CVC antes da coleta da hemocultura no RN UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007

Hemograma	Peso#			Idade gestacional+			NPT - tempo			CVC tempo		
	χ^2	Cr	p	χ^2	Cra	p	χ^2	Cra	p	χ^2	Cra	p
Neutrófilos totais	4,37	0,21	0,62	2,97	0,18	0,81	5,58	0,24	0,69	5,16	0,23	0,74
Neutrófilos imaturos	0,27	0,07	0,96	0,37	0,73	0,13	6,47	0,37	0,16	9,42	0,45	0,05*
Índice I/T	2,47	0,23	0,48	0,42	1,49	0,19	8,01	0,42	0,09*	8,15	0,43	0,08*
Plaquetas	11,62	0,36	0,07*	10,40	0,35	0,10	16,3	0,43	0,08*	6,97	0,28	0,539

+ 22 a 27sem 28 a 31sem 32 a 36sem 37 a 41 sem

Quadro 6 Testes de significância para o desfecho sepse segundo o PN, IG, apgar no 1º min, apgar no 5º min. e dias de internação UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro de 2007

Características do RN - Médias	Teste U de Mann	Sepse Teste T de St.	IC95%
	P	P	
Peso – em gramas	0,24	x	x
Idade gestacional em semanas	0,03*	0,01*	- 7,6 a -1,07
Apgar 1º min	0,10	x	x
Apgar 5º min	0,08*	x	x
Dias de internação	x	0,72	x

* Significância estatística

APÊNDICE P Quadros 7 e 8

Quadro 7 Medidas de associação de aspectos clínico-epidemiológicos dos RN e o diagnóstico de sepse UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007

Características	qui ²	V de Cramer	Sepse p	RR	IC95%
Idade gestacional ^a	9,13	0,446	0,02*	x	x
Peso ao nascer ^b	5,41	0,332	0,14	x	x
Nasceu no HRAS	1,40	0,160	0,23	0,278	0,03-2,58
Causa internação	8,46	0,41	0,07*	x	x
Patologia infecciosa na internação	8,5	0,41	0,03*	x	x
Patologia cirúrgica na internação	10,08	0,45	0,25	x	x
Espécie de SeON	5,05	0,32	0,65	x	x
Alteração do sistema digestório	4,83	0,31	0,56	x	x
Presença de alteração temperatura ^c	0,85	0,13	0,35	2,3	0,38-13,91
Presença de taquipnéia/apnéia ^c	4,39	0,30	0,03*	6	0,97-36,98

^a 22 a 27 sem 28 a 31 sem 32 a 36 sem 37 a 41 sem ^b < 1000g 1001g a 1500g 1501 a 2500 >2501g

^c antes da hemocultura p nível de significância RR risco relativo IC95% intervalo de confiança de 95%

Quadro 8 Medidas de associação dos fatores de risco do RN e o diagnóstico de sepse
HRAS-Brasília-DF- jan a jul 2007

Fatores de risco	qui ²	Cramer	Sepse p	RR	IC95%
CPAP ^a	2,42	0,22	0,65	x	x
CVC ^a	7,56	0,393	0,18	x	x
CVC ^b	7,13	0,38	0,00*	12,9	1,36-122,31
CVC ^c	2,2	0,21	0,13	0,3	0,23-1,94
CVC ^d	2,49	0,226	0,28	x	x
VM ^a	3,01	0,24	0,55	x	x
VM ^d	0,77	0,12	0,67	x	x
Antibióticos - sim	1,53	0,17	0,21	2,9	0,51-16,58
Resistência a mais de 5 antibióticos	2,83	0,24	0,09	4,87	0,67-35,48
Tipo de reanimação	4,1	0,31	0,25	x	x
NPT ^b	11,3	0,48	0,001	21,87	2,23-213,92
			*		
NPT ^c	2,51	0,22	0,11	0,19	0,021-1,773
NPT ^d	2,76	0,238	0,25	x	x

^a < 24h ¹ a 3 d ³ a 7d ⁷ a 14d mais de 14d ^c < 7 d > 7 d = < 24h ^d < 7 7-14 > 14 ^b Sim/não p nível de significância
RR risco relativo IC95% intervalo de confiança de 95% *significância estatística

APÊNDICE Q Quadros 9 e 10

Quadro 9 Medidas de associação das alterações hematológicas do RN no momento da coleta da hemocultura e o diagnóstico de sepse UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007

Alteração hematológica	qui ²	Cramer	Sepse p	RR	IC95%
Temperatura alterada	2,23	0,21	0,52	x	x
Leucócitos aumentados/diminuídos	4,71	0,31	0,09	x	x
Neutrófilos totais aumentados/diminuídos	0,34	0,08	0,84	x	x
Neutrófilos imaturos aumentados	5,14	0,33	0,02*	1,26	1,02-1,55
Antes coleta da hemocultura					
Neutrófilos imaturos aumentados	2,8	0,28	0,09	1,27	1,03-1,58
Depois coleta da hemocultura					
Índice I/T ≥ 0,12	1,06	0,56	0,30	1,15	1,01-1,31
PCR – mg/dl #	2,48	0,28	0,47	x	x
Plaquetas	0,09	0,047	0,95	x	x

≤ 0,3mg/dl 0,31-1mg/dl 1,1-10 > 10 mg/dl p nível de significância RR risco relativo IC95% intervalo de confiança de 95% * sig.

Quadro 10 Medidas de associação dos aspectos clínicos-epidemiológicos e fatores de risco com o óbito UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007

Características	qui ²	Cramer	Óbito p	RR	IC95%
Causa da internação	2,14	0,21	0,54	x	x

Taquipnéia/apnéia	1,00	0,14	0,31	0,89	0,80-0,99
Idade gestacional	2,14	0,21	0,54	x	x
NPT ^b	0,5	0,1	0,47	0,5	0,07-3,39
NPT	2,12	0,208	0,83	x	x
Plaquetas	6,98	0,39	0,03*	x	x

p nível de significância RR risco relativo IC95% intervalo de confiança de 95% *significância estatística ^b Sim/não

APÊNDICE R Quadros 11

*Quadro 11 Pacientes com hemoculturas significativas ou contaminadas
UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007*

Casos	Fator de risco	Quadro clínico	Alteração Hematológica	Atb	Sepse	Cont.	Nosep
1	NPT, VM, ATB, CVC(subclávia), PO	Febre, 3115g	PCR ↑ L ↑ N ↑	V	S	n	16
2	NPT,VM,CVC	Apnéia, Meningite, icterícia *	L ↑ PCR ↑ N ↑	V	S	n	5
3	NPT, CVC, CPAP	Febre, taquipnéia	L ↑ PCR ↑ N ↑	V	S	n	16
4	NPT, CAVU,CVC, CPAP	T ↓, Apnéia, 6 dias vida, Men. *	L ↑ PCR ↑ N ↑	V	S	n	5
5	NPT, CPAP	Apnéia, T ↓	L ↑ N ↑	V	S	n	10
6	NPT, CVC, CPAP	Apnéia, Febre	L ↓ P ↓	V	S Óbito	n	19
7	NPT, CAVU, CPAP	FR ↑ Meningite	L ↑ PCR ↑ N ↑	V	S	n	15
8	n	FR ↑ 3160g 40 IG	n	n	n	S	5
9	NPT, CVC, CPAP	T ↓, FR ↑	L ↑ P ↓ PCR ↑ N ↑	V	S	n	13
10	NPT, CAVU, CPAP	Febre FR ↑	P ↓ PCR ↑	V	S	n	14
11	NPT, CVC, CPAP	T ↓ Apnéia, 915g, 28IG	N ↑	n	n	S	0
12	NPT, CVC, VM	FR ↑ T ↓	P ↓ PCR ↑ I/T ↑ N ↑	V	S Óbito	n	14
13	CAVU, VM	FR ↑ 2 dias de vida, choque	L ↓	x	S Óbito	n	0
14	Infecção FO	Febre, secreção da ferida	PCR ↑ N ↑	V	n	S	5
15	NPT	Febre FR ↑	P ↓	V	S	n	14
16	NPT, CVC,CPAP	Febre FR ↑	P ↓ PCR ↑ L ↑ N ↑	V	S	n	19
17	NPT, CVC CAVU	Febre FR ↑ Apnéia,	L ↑ PCR ↑ N ↑	V	S	n	11
18	n	3195g 39IG	P ↓ N ↑	V	n	S	8
19	n	FR ↑ T ↓ 1030g, 31IG	PCR ↑ N ↑	n	n	S	5
20	NPT, CVC, CAVU	Febre FR ↑ Apnéia	P ↓ N ↑	V	S	n	11
21	n	Choque, S. Fournier,	L ↓ P ↓	V	S	n	3
22	FO	n	P ↓ PCR ↑	V	S	n	13
23	NPT, CVC, VM, Cirurgia	FR ↑ Onfalocele, Apnéia, uso de vanco 11d	P ↓ PCR ↑ N ↑	V	S óbito	n	13
24	NPT, CVC, dreno	T ↓, Apnéia, Fistula	P ↓ PCR ↑, L ↓	V	S	n	13

25	Dreno, CVC	FR↑ 1310g, 33IG, sepse por <i>S. maltophilia</i> - *	PCR ↑	V	n	S	5
26	NPT	Febre, hidronefrose, BEG	L↑ N ↑	V	S	n	11
27	NPT, CVC,	Apnéia,	n	V	S	n	5
28	NPT, CVC,	Febre FR↑ Meningite	L ↓ PCR ↑ I/T ↑ N ↑	V	S	n	14
29	NPT, CVC, gastroquise	FR↑	L↑ PCR ↑ N ↑	V	S	n	5

T –temperatura L- leucócitos I/T- índice I/T N- neutrófilos FR- taquipnéia FO- ferida operatória V-vancomicina- S – sim Contaminação BEG-bom estado geral PO-pós operatório Atb-antibiótico n –não * - 2° sepse Men-meningite

APÊNDICE S Quadros 12

*Quadro 12 Pacientes com hemoculturas significativas ou contaminadas
UTIN-HRAS-Brasília-DF-janeiro a julho de 2007*

Casos	Fator de risco	Quadro clínico	Alteração hematológica	Atb	Sepse	Contaminação	NOSEP
30	CAVU, VM, NPT	Febre, FR↑, icterícia	Imaturos ↑	V	S	n	11
31	NPT, CVC	Apnéia,	N ↑	V	S	n	5
32	NPT, CVC	Apnéia, T↓, vômitos	I/T ↑ N ↑	V	S	n	5
33	NPT, CVC, CPAP	Apnéia, Febre	N ↑	V	S	n	11
34	CAVU, VM	Febre	P ↓ N ↑	V	S Óbito	n	14
35	CVC	Febre, FR ↑ Men.	P ↓ PCR ↑ N ↑	V	S	n	19
36	NPT, CVC	Apnéia, FR↑ Febre, Meningite	N ↑	V	S	n	5
37	NPT, CVC	FR ↑	P ↓ N ↑	V	S	n	13
38	NPT, CVC	FR ↑ Febre	P ↓ N ↑	V	S	n	14
39	n	FR↑	P ↓	V	S	n	8
40	NPT, CVC	T ↓,*	L↑ N ↑	V	S	n	10
41	NPT, CVC	FR ↑	PCR ↑ I/T ↑ N ↑	V	S	n	15
42	NPT, CVC	Apnéia Febre, EN	P ↓ PCR ↑ N ↑	V	S	n	19
43	n	FR ↑, vômitos	I/T ↑ N ↑	V	S	n	5
44	NPT, CVC	Apnéia	I/T ↑, imaturos ↑ N ↑	V	S	n	10
45	NPT, CVC, VM	Apnéia, FR↑	Imaturos ↑ N ↑	V	S	n	5

46	n	Apnéia, febre, Men,	Imaturos ↑ N ↑	V	S	n	11
47	NPT, CVC	Apnéias	N↑Imaturos ↑	V	S	n	10
48	NPT, CAVU	Apnéias	N ↑	V	S	n	5
49	NPT, CAVU, CVC, Cir.	FR↑ icterico	Imaturos ↑ PCR↑ N ↑	V	S	n	5

T –temperatura L- leucócitos I/T índice I/T N- neutrófilos FR- taquipnéia FO- ferida operatória V-vancomicina- S – sim Atb-antibiótica
n –não * - 2º sepse Men-meningite Cir - cirurgia