

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

MARIA EDUARDA ROSSO NELSON VILA
MÁRIO FERNANDO DANTAS GOMES

**PERFIL MICROBIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE EM UMA UTI NEONATAL DE
REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ DE JANEIRO DE 2016 A JULHO DE 2017**

BELÉM - PA
2017

MARIA EDUARDA ROSSO NELSON VILA
MÁRIO FERNANDO DANTAS GOMES

**PERFIL MICROBIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE EM UMA UTI NEONATAL DE
REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ DE JANEIRO DE 2016 A JULHO DE 2017**

Monografia apresentada junto à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, como requisito para a obtenção do título de Médico.

Orientadora: Prof.^a MSc. Vânia Cristina Ribeiro Bilhante

BELÉM - PA
2017

MARIA EDUARDA ROSSO NELSON VILA
MÁRIO FERNANDO DANTAS GOMES

**PERFIL MICROBIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE EM UMA UTI NEONATAL DE
REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ DE JANEIRO DE 2016 A JULHO DE 2017.**

BANCA EXAMINADORA:

ORIENTADOR (A)

NOME/INSTITUIÇÃO

NOME/INSTITUIÇÃO

Aprovado em: __/__/__

Conceito:_____



FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: PERFIL MICROBIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE EM UMA UTI NEONATAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ DE JANEIRO DE 2016 A JULHO DE 2017			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 450			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: vania cristina ribeiro brilhante			
6. CPF: 380.833.102-04	7. Endereço (Rua, n.º): APINAGES BATISTA CAMPOS N.93 BELEM PARA 66025080		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (91) 3242-1281	10. Outro Telefone:	11. Email: vaniaribeirobrilhante@gmail.com
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: 10, 10, 17		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará	13. CNPJ: 04.929.345/0001-85	14. Unidade/Órgão:	
15. Telefone: (91) 4009-2264	16. Outro Telefone:		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: <u>Paulo Eduardo Santos Avila</u>	CPF: <u>813987642-72</u>		
Cargo/Função: <u>GERENTE DE PESQUISA</u>	 Assinatura		
Data: 10, 10, 17			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

À todos que dispuseram um pouco da sua energia para me apoiar e motivar, vibrando por essa conquista. Aos meus pais, familiares e amigos, eterna gratidão por tê-los do meu lado.

Maria Eduarda Rosso Nelson Vila

Meu Deus, toda honra e toda glória a Ti. Obrigado pais, mães, irmãos por todo o apoio. Meus amigos, nunca esquecerei de todos os momentos com vocês. Obrigado.

Mário Fernando Dantas Gomes

AGRADECIMENTOS

A Deus, por guiar nossos passos e nos sustentar nessa caminhada.

À nossa querida orientadora, Dra. Vânia Cristina Ribeiro Brilhante, por toda paciência, oportunidades, conhecimento e auxílio neste trabalho.

A todos os amigos que auxiliaram na realização deste trabalho e aos pacientes, que sem estes, nada seria possível.

Aos funcionários da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, que não pouparam esforços em nos ajudar nesta empreitada.

A todos que contribuíram durante a execução deste trabalho: Obrigado!

*“O que sabemos é uma gota.
O que ignoramos é um oceano.”*

Isaac Newton

RESUMO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde correspondem a um grave efeito adverso frequente nos serviços de saúde, gerando impacto sobre a morbimortalidade, tempo e custo de tratamento e resistência microbiana. Algumas populações, como os pacientes admitidos na UTI neonatal, são mais susceptíveis por uma série de fatores imunológicos e epidemiológicos. Desta forma, o conhecimento acerca da microbiota causadora de IRAS neonatais possui um alto valor na administração de uma antibioticoterapia consciente e responsável, minimizando o número de microrganismos resistentes e aumentando a eficácia do tratamento. Neste estudo, foram analisadas 619 hemoculturas coletadas na UTI neonatal, classificadas com IRAS entre os meses de janeiro de 2016 a julho de 2017 e traçado o perfil microbiológico e de resistência aos principais antimicrobianos utilizados na prática clínica (oxacilina, vancomicina, cefepime, meropenem, colistina, fluconazol e anfotericina B). Foi possível observar a maior prevalência de bactérias gram-negativas como causadoras de IRAS (n=238, 38,45%), apesar do principal agente isolado ter sido *Staphylococcus coagulase negativo* (n=179, 27,83%). Dentre os fungos, o predomínio foi do *Candida parapsilosis* (n=99, 15,99%). Chama atenção a presença de *Acinetobacter baumannii* multidroga-resistente isolado em 16 hemoculturas, correspondendo a 26,67% dos *A. baumannii* descritos no estudo, assim como a alta sensibilidade dos *Staphylococcus aureus* à oxacilina. A resistência à colistina se deu isoladamente com o *Serratia marcescens*, sendo maior no primeiro semestre de 2016 (8,4%). A resistência microbiana e a prevalência dos agentes observados no estudo possibilitaram o conhecimento do perfil microbiológico e de sensibilidade das infecções de corrente sanguínea nas UTIs neonatais da FSCMPA.

Palavras-chave: Hemocultura; UTI neonatal; IRAS; perfil de sensibilidade; resistência bacteriana.

ABSTRACT

Health Care-related Infections correspond to a serious and frequent adverse effect on health services, impacting on morbidity and mortality, time and cost of treatment, and microbial resistance. Some populations, such as patients admitted to the neonatal ICU, are more susceptible because of many immunological and epidemiological factors. Thus, knowledge about the microbiota that causes neonatal IRAS has a high value in the administration of a conscious and responsible antibiotic therapy, minimizing the number of resistant microorganisms and increasing the effectiveness of the treatment. In this study, 619 blood cultures collected at the neonatal ICU and classified with IRAS between January 2016 and July 2017 were analyzed and the microbiological profile and resistance to the main antimicrobials used in clinical practice (oxacillin, vancomycin, cefepime, meropenem, colistin, fluconazole and amphotericin B) were delimited. It was possible to observe the higher prevalence of gram-negative bacteria as the cause of IRAS (n = 238, 38.45%), although the main agent isolated was Coagulase-negative *Staphylococcus* (n = 179, 27.83%). Among the fungi, the predominance was *Candida parapsilosis* (n = 99, 15.99%). The presence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in 16 blood cultures, corresponding to 26.67% of the *A. baumannii* described in the study, as well as the high sensitivity of *Staphylococcus aureus* to oxacillin are noteworthy. Resistance to colistin occurred in isolation with *Serratia marcescens*, being higher in the first half of 2016 (8.4%). The microbial resistance and the prevalence of the agents observed in the study allowed the knowledge of the microbiological and sensitivity profile of bloodstream infections in the neonatal ICUs of the FSCMPA.

Key-words: Blood culture; neonatal ICU; HAI; sensitivity profile; bacterial resistance.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACIH	Assessoria de controle de infecção hospitalar
BGN	Bactéria gram-negativa
BCP	Bactéria gram-positiva
CVC	Cateter venoso central
FSCMPA	Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
ICS	Infecção de corrente sanguínea
ICS-CVC	Infecção de corrente sanguínea associada a cateter central
IRAS	Infecção relacionada à assistência à saúde
SCN	<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>
TCUD	Termo de consentimento de utilização de dados
UFPA	Universidade Federal do Pará
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	OBJETIVOS	14
1.1.1	Objetivo Geral	14
1.1.2	Objetivos Específicos	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS)	15
2.1.1	Infecção primária de corrente sanguínea	16
2.2	UTI NEONATAL	19
2.3	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	19
2.4	RESISTÊNCIA DOS MICROORGANISMOS AOS ANTIMICROBIANOS	21
3	MÉTODO	23
3.1	DESENHO DO ESTUDO	23
3.2	LOCAL DO ESTUDO	23
3.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO	23
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	23
3.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	23
3.6	COLETA DE DADOS	24
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
4	RESULTADOS	25
5	DISCUSSÃO	35
6	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42
	APÊNDICES	51
	APÊNDICE A – TERMO DE COMPROMISSO DO USO DE DADOS – TCUD	51
	APÊNDICE B – TERMO DE ACEITE DO ORIENTADOR	53
	APÊNDICE C – ARTIGO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO	54

ANEXOS81

ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEP81

1 INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) correspondem a um frequente efeito adverso ainda presente nos serviços de saúde. Além de possuírem alta morbidade e mortalidade, representam um custo a mais para a saúde pública, aumentam o tempo de internação e são um risco para o surgimento de bactérias resistentes (ANVISA, 2017a). São um grave problema de saúde pública, que repercutem diretamente sobre a segurança do paciente e sobre a qualidade dos serviços de saúde (ANVISA, 2016).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2014) as IRAS afetam centenas de milhões de pacientes em todo mundo a cada ano, levando a uma mortalidade significativa e perdas financeiras para os sistemas de saúde. A cada 100 pacientes hospitalizados, 7 em países desenvolvidos e 10 em países em desenvolvimento irão adquirir pelo menos uma IRAS. Os pacientes mais afetados são aqueles admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e neonatos.

As UTIs acomodam pacientes graves ao ponto de necessitarem de monitorização contínua, materiais específicos e condutas intervencionistas para o manejo clínico (ANVISA, 2010). O uso destes equipamentos, na tentativa da estabilização clínica, está associado o surgimento de infecções relacionadas à assistência em saúde por meio da colonização de sítios orgânicos. As Infecções do Trato Respiratório, Trato Urinário, Corrente Sanguínea e Sítio Cirúrgico correspondem às principais IRAS (ANVISA, 2017a).

O intenso uso de dispositivos invasivos e a imaturidade do sistema imunológico dos recém-nascidos admitidos em UTIs aumenta o risco de desenvolvimento de IRAS, sendo a infecção primária de corrente sanguínea mais frequente nesses pacientes (PESSOA-SILVA *et al.*, 2004). Essas infecções representam uma das principais causas de morbimortalidade em pacientes de UTIs neonatais, sendo esses pacientes mais vulneráveis e mais atingidos por esses efeitos adversos (FERREIRA *et al.*, 2013). É necessário manter um sistema de vigilância ativa contra infecções na tentativa de definir intervenções e contribuir na prevenção e controle das IRAS na população neonatal (FERREIRA *et al.*, 2013).

A microbiota bacteriana hospitalar é dotada particularmente de uma maior resistência aos antimicrobianos (TAVARES, 2014). Essa resistência se dá pelo uso de antibióticos, que muitas vezes são utilizados de modo empírico e com amplo espectro de ação, por grande parte dos pacientes internados, o que acentua a possibilidade de uma nova geração de bactérias resistentes (GRILO *et al*, 2013) e acarreta uma série de consequências clínicas e econômicas graves, relativas ao aumento da morbidade e mortalidade (LOUREIRO *et al.*, 2016)

É com o intuito de prevenir e diminuir os danos causados pelas IRAS, que cada CCIH tem o papel de produzir, analisar e divulgar os indicadores de IRAS para a direção e equipe do serviço de saúde, assim como desenvolver ações para a redução da densidade de incidência dessas infecções (ANVISA, 2010). Para tanto, é necessário a obtenção e análise dos dados correspondentes à incidência, etiologia e susceptibilidade aos antibióticos dos prováveis microrganismos colonizadores do ambiente hospitalar e delimitar um plano de ação terapêutico, sob uso responsável de drogas antimicrobianas, na tentativa de minimizar a resistência desses organismos.

Mais de 30% dos neonatos são afetados por IRAS e quando comparados a população pediátrica, sua prevalência pode ser até cinco vezes maior. Associado a isso, no Brasil é estimado que 60% da mortalidade infantil ocorra no período neonatal e a sepse neonatal seja uma das principais causas (PESSOA-SILVA *et al.*, 2004). É possível atribuir um aumento dos custos resultantes do incremento do número de medicamentos utilizados, tempo de internação hospitalar, exames e estudos diagnósticos adicionais e perdas de dias de trabalho de pais e/ou responsáveis nos casos de IRAS neonatal (SPIR, 2007).

O entendimento do perfil microbiológico de cada instituição é de suma importância para guiar a conduta frente a suspeita de uma infecção hospitalar, principalmente nas unidades de terapia intensiva, devido a alta morbimortalidade dessas afecções e altos custos para o sistema de saúde. A ANVISA (2016), como parte do Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, coloca que a vigilância e o monitoramento dos indicadores de IRAS pelas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar é essencial para a redução da incidência das IRAS, principalmente quando aliadas ao desenvolvimento de um programa de prevenção e controle dessas infecções.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 *Objetivo Geral*

Descrever o perfil microbiológico e de sensibilidade das hemoculturas realizadas nas unidades de terapia intensiva neonatal da Santa Casa de Misericórdia do Pará entre janeiro de 2016 a julho de 2017.

1.1.2 *Objetivos Específicos*

- a. Traçar o perfil microbiológico das hemoculturas coletadas em ambiente de terapia intensiva neonatal da Santa Casa de Misericórdia do Pará;
- b. Apontar os principais agentes causadores de infecção primária de corrente sanguínea neonatal;
- c. Identificar o perfil de sensibilidade para as principais drogas utilizadas na prática clínica contra infecções bacterianas;
- d. Identificar o perfil de sensibilidade para as principais drogas utilizadas na prática clínica contra infecções fúngicas;

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS)

O termo infecção hospitalar, que foi definido no Brasil pela Portaria GM MS nº 2116, de 12 de maio de 1998, como “aquela adquirida após a admissão do paciente e que é manifesta durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares” vem cada vez mais sendo substituído pelo termo Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), pois essas infecções podem ser adquiridas em qualquer serviço de saúde e estão associadas ao tipo de assistência prestada (COSTA, 2016).

Dentre as principais IRAS, pode-se destacar as infecções do trato urinário associadas a cateter vesical de demora, as infecções de sítio cirúrgico, as pneumonias associadas à ventilação mecânica e as infecções de corrente sanguínea associada ao cateter venoso central (COSTA, 2016). No espectro neonatal, o foco da vigilância epidemiológica consiste nas infecções citadas anteriormente com a adição das enterocolites necrosantes e meningites (ANVISA, 2017b).

Dados de 2014 publicados pela ANVISA (2015) referentes às UTIs de 1.692 hospitais brasileiros evidenciaram uma incidência de Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorial (com confirmação microbiológica) em UTI adulto de 5,1 infecções a cada 1000 cateter venoso central (CVC)-dia. Em UTIs pediátricas, essa incidência foi de 5,5 infecções para cada 1000 CVC-dia. Segundo Chung *et al* (2010), em relação às IRAS na UTI neonatal, a prevalência varia entre 2,7 a 23,8 casos de infecção hospitalar por 100 pacientes presentes em UTI neonatal e as taxas de incidência variam de 3,6 a 11,4 casos por 1000 pacientes-dia.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2014), existem vários fatores de risco para as IRAS. Alguns deles estão presentes apesar dos recursos disponíveis nos serviços de saúde, são eles: uso prolongado e inapropriado de dispositivos invasivos e antibióticos; procedimentos de alto risco e sofisticados; imunodepressão e outras condições de base severas; aplicação insuficiente de precauções padrão e de isolamento. Alguns determinantes são mais específicos de situações com recursos limitados, presentes na realidade do serviço de saúde brasileiro, como o as

condições inadequadas de higiene do ambiente hospitalar e disposição de resíduos, infraestrutura pobre, equipamentos insuficientes, superlotação, entre outras causas.

As infecções nosocomiais, segundo Chung *et al.* (2010) tem maior incidência em hospitais de ensino ou universitários, devido à maior gravidade de doenças, realização de procedimentos mais complicados, internação hospitalar por períodos mais longos e o contato do paciente com diversos profissionais de saúde, incluindo estudantes de várias áreas.

As IRAS, assim como outros eventos que repercutem na segurança do paciente, possuem um grande impacto sobre os pacientes e suas famílias. As infecções prolongam o tempo de internação hospitalar, podem levar a incapacidades a longo prazo, aumentam a resistência aos antimicrobianos, representam um prejuízo financeiro adicional maciço aos sistemas de saúde, geram altos custos para pacientes e suas famílias e causam mortes desnecessárias (WHO, 2014).

É estimado que aproximadamente 7 bilhões de euros são gastos devido as IRAS na Europa, incluindo custos diretos apenas e refletindo 16 milhões de dias adicionais de internação hospitalar, e aproximadamente 6,5 bilhões de dólares nos Estados Unidos (EUA). Em países em desenvolvimento, há dados escassos reportados em relação ao custo das IRAS para o sistema de saúde. Por exemplo, em Belo Horizonte, Brasil, o custo das IRAS para o sistema de saúde em 1992 foi igual a 18 milhões de dólares. Nas UTIs mexicanas, o custo total de um único episódio de IRAS foi de 12.155 dólares americanos. Na Argentina, o custo adicional estimado para infecção de corrente sanguínea associada a cateter e pneumonia associada a assistência em saúde teve média de 4.888 e 2.255 dólares por caso, respectivamente (WHO, 2014).

2.1.1 Infecção primária de corrente sanguínea

O sangue é um líquido orgânico estéril, ou seja, não possui microrganismos em condições normais. A identificação de bactérias viáveis em amostras de sangue pode indicar a disseminação de infecção, representa um grande recurso diagnóstico em doenças infecciosas e pode levar a um considerável aumento da morbidade e mortalidade (ANVISA, 2013a; GUILARDE; TURCH; MARTELLI; 2007).

A colonização sanguínea por microrganismos pode ocorrer por dois diferentes mecanismos. A bacteremia primária tem origem no sistema circulatório,

principalmente através da entrada de microrganismos na corrente sanguínea a partir do uso de agulhas, infusões e dispositivos vasculares. A bacteremia secundária ocorre como consequência da drenagem vascular e linfática de um foco infeccioso prévio (ANVISA, 2013a). As infecções de corrente sanguínea (ICS) associadas a cateteres centrais correspondem a um efeito adverso da assistência à saúde com importantes desfechos desfavoráveis (ALMEIDA NETO, 2013; ANVISA, 2017a).

O estudo *Brazilian SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance)* relatou uma mortalidade de 40% entre os pacientes com ICS. Já nos EUA, apesar de ocorrer variação conforme os estudos, a mortalidade atribuível a essa síndrome em média ultrapassa os 10%, podendo chegar em 25% em pacientes com maior risco (APIC, 2015). Essa diferença pode ser explicada pela diferente etiologia da infecção. Isolados de bactérias Gram-negativas associadas a uma crescente resistência aos antimicrobianos são mais frequentes em hemoculturas brasileiras em relação à etiologia americana (SIEVERT et al., 2013).

Ainda existem poucos estudos brasileiros que avaliem o impacto econômico destas infecções. Dal Forno (2012) estimou o custo extra total associado a um episódio de infecção de corrente sanguínea associada a cateter central (ICS-CVC) em 89.886 dólares americanos. Em termos relativos, um episódio de ICS-CVC aumentou em média 57% do custo total após a admissão em UTI até alta hospitalar ou óbito, além de aumentar o tempo de internação em 19,6 dias, em média. Em comparação com os EUA, os custos extras estimados variam entre 4.000 e 36.000 dólares americanos e o acréscimo de dias de internação hospitalar variam entre 6,5 e 22 dias (DAL FORNO, 2012).

As infecções de corrente sanguínea são as IRAS mais frequentes em UTI neonatais (CHURG et al, 2010). O diagnóstico de infecção primária de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada em UTI neonatal pode ser realizado a partir de dois critérios propostos atualmente pela Anvisa (2017b):

Critério 1	Uma ou mais hemoculturas positivas por microrganismos não contaminantes da pele e que o microrganismo não esteja relacionado(s) à infecção em outro sítio;
------------	--

Critério 2	<p>Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa reconhecida e sem relação com infecção em outro local (discutir com médico assistente do RN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instabilidade térmica; • Bradicardia; • Apnéia; • Intolerância alimentar; • Piora do desconforto respiratório; • Intolerância à glicose; • Instabilidade hemodinâmica, • Hipoatividade/letargia <p>E pelo menos um dos seguintes:</p> <p>a) Microrganismos contaminantes comuns da pele <i>Corynebacterium spp.</i> (exclui <i>C. diphtheriae</i>), <i>Bacillus spp.</i> (exclui <i>B. anthracis</i>), <i>Propionibacterium spp.</i>, <i>Staphylococcus</i> coagulase negativa, <i>Streptococcus</i> do grupo <i>viridans</i>, <i>Aerococcus spp.</i> e <i>Micrococcus spp.</i> cultivados em pelo menos duas hemoculturas colhidas em dois locais diferentes, com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas;</p> <p>b) Estafilococo coagulase negativo cultivado em pelo menos 01 hemocultura periférica de paciente com cateter vascular central (CVC).</p>
------------	--

Extraído de: ANVISA, 2017b.

Quando há suspeita clínica de infecção sanguínea relacionada ao uso de CVC, é indicada a coleta de cultura da ponta do cateter vascular central, sempre acompanhada de uma amostra de hemocultura periférica. Se houver isolamento de microrganismos idênticos nessas amostras, sem outra fonte de infecção, é confirmada a suspeita de infecção relacionada a cateter. O método diagnóstico é realizado a partir dos 5cm finais da ponta do CVC, utilizando a técnica semiquantitativa de Maki, que evidencia a colonização extraluminal do cateter após sua remoção por suspeita de infecção local (MARCONI *et al*, 2008).

2.2 UTI NEONATAL

As Unidades de Terapia Intensiva (UTI), segundo a ANVISA (2010, p. 5) são definidas como “áreas críticas destinadas à internação de pacientes graves, que requerem atenção profissional especializada de forma contínua, materiais específicos e tecnologias necessárias ao diagnóstico, monitorização e terapia”. Estas unidades podem atender grupos etários ou populações específicas, tais como UTI neonatal, UTI pediátrica, UTI de adultos ou UTI de queimados.

Vários fatores contribuem para que as unidades de terapia intensiva tenham altas taxas de infecções e mortalidade, entre eles: o meio ambiente hospitalar, a gravidade da doença, os procedimentos demorados e invasivos e longos períodos de internação (GRILLO et al., 2013).

A UTI neonatal é uma área especializada em atender pacientes admitidos até os 28 dias de vida, podendo ser estratificados por peso, que variam entre menor de 750g, 750g a 999g, 1000g a 1499g, 1500g a 2499g e maior que 2500g. Os pacientes hospitalizados nestas unidades sofrem pela incompetência do sistema imune imaturo, além de barreiras físicas deficientes (pele imatura) que facilitam a infecção por bactérias colonizadoras (CHUNG *et al*, 2010). Ademais, essa população está mais exposta a procedimentos invasivos e uso de antimicrobianos, apresentando maiores taxas de IRAS quando comparados à população pediátrica e adulta (FERREIRA et al., 2013).

Segundo a ANVISA (2017b), as infecções na neonatologia podem ser divididas em transplacentárias (infecções congênitas) e IRAS em neonatologia, estas sendo classificadas em precoce (surgimento nas primeiras 48h de vida, com provável origem materna) e tardias (cuja evidencia diagnóstica ocorre após 48h de vida, de origem hospitalar). Essas infecções geralmente se apresentam como sepse e atingem principalmente em recém-nascidos pré-termo (FERREIRA et al., 2013).

2.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Culturas clínicas podem ser utilizadas para identificar infecções por organismos multidroga-resistentes (MDR) em certas populações ou unidades de saúde. Essa estratégia requer a investigação das circunstâncias clínicas por trás de uma cultura positiva para distinguir uma colonização de uma infecção, mas pode ser

particularmente útil para definir o impacto clínico desses organismos dentro de uma instalação de saúde (CDC, 2006).

Tendo em vista a possibilidade de contaminação da amostra, considera-se aceitável um percentual de até 5% de hemoculturas contaminadas ou falso-positivas. A identificação do microrganismo isolado fornece um valor preditivo importante. Por exemplo, o isolamento de *S. aureus* ou *E. coli* sugerem infecção verdadeira em 90% dos casos. Outros agentes, como *Corynebacterium spp.* e *Bacillus spp.* dificilmente representam uma bacteremia e são frutos de provável contaminação da amostra (ANVISA, 2013a).

O antibiograma determina a sensibilidade dos germes à ação das drogas antimicrobianas *in vitro*. Este teste é utilizado para a verificação do efeito bactericida ou bacteriostático de diversas drogas. Consiste basicamente no cultivo do microrganismo cuja sensibilidade se quer avaliar, em presença de um ou vários antibióticos, verificando-se a ausência de desenvolvimento no meio onde estão presentes as drogas ativas (TAVARES, 2014). A atividade antimicrobiana de cada droga é avaliada através da determinação da concentração inibitória mínima (CIM), que representa a quantidade mínima da substância necessária para inibir o crescimento de determinado microrganismo (OSTROSKY et al., 2008), o que possibilita a classificação do patógeno como sensível, intermediário e resistente.

O CDC (2006) aponta que a forma mais simples de vigilância contra organismos multidroga-resistentes (MDR) é a realização de antibiogramas e a monitorização dos microrganismos isolados nas culturas. Esse método é particularmente útil na detecção da emergência de novos patógenos resistentes não detectados previamente, seja em uma instalação hospitalar específica ou dentro da comunidade. Ademais, essas informações podem ser usadas para preparar relatórios de susceptibilidade antimicrobiana que descrevem a prevalência de resistência um patógeno específico em amostras clínicas. Os relatórios citados podem ser úteis na monitoração por mudanças nos padrões de sensibilidade conhecidos, que podem sinalizar a emergência ou transmissão de organismos resistentes e também prover informações para guiar a prescrição de antimicrobianos por clínicos.

O antibiograma não é indicado para bactérias cuja sensibilidade aos antimicrobianos é constante e conhecida, havendo baixa possibilidade de ocorrer resistência, como é o caso do *Streptococcus pyogenes*, o *Corynebacterium diphtheriae* e o *Treponema pallidum*, que apresentam sensibilidade constante à penicilina G. Segundo Tavares (2014), o exame está indicado para averiguar a sensibilidade de bactérias e fungos que apresentam variabilidade nos perfis de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos, como o estafilococo, as enterobactérias e as bactérias não fermentadoras (como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*). Merecem atenção especial as cepas intra-hospitalares desses microrganismos, cuja resistência a antibióticos tradicionalmente ativos é maior.

Os resultados dos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos dos patógenos implicados nas IRAS são uma importante fonte de informação sobre a magnitude da emergência e endemia das infecções por microrganismos resistentes (WEINER et al., 2016).

2.4 RESISTÊNCIA DOS MICROORGANISMOS AOS ANTIMICROBIANOS

Um tema de extrema relevância no contexto de vigilância das IRAS é a resistência aos antimicrobianos, que consiste em um dos problemas mais sérios de saúde pública na atualidade, uma vez que infecções causadas por bactérias multirresistentes tem se tornado cada vez mais comuns principalmente no ambiente hospitalar (ANVISA, 2016; TAVARES, 2014). Esse fenômeno é responsável por graves consequências clínicas e econômicas relacionadas ao aumento da morbidade e mortalidade, devido à ineficácia dos tratamentos habituais contra as infecções causadas por bactérias resistentes (LOUREIRO et al., 2016).

O impacto das substâncias antimicrobianas no aumento da resistência ocorre principalmente por meio da pressão seletiva, ou seja, da seleção de exemplares resistentes, causada pelo seu emprego clínico, industrial, comercial e experimental (LOUREIRO et al., 2016). O emprego dessas drogas possibilita a disseminação de germes resistentes, que é tanto maior quanto mais intenso for este uso. É por esse motivo que este fenômeno é observado principalmente no âmbito hospitalar, onde o uso dessas drogas é acentuado. (ALMEIDA NETO, 2011; TAVARES, 2000; TAVARES, 2014).

Atualmente, o problema da resistência bacteriana em serviços de saúde em todo o mundo reside principalmente nos estafilococos resistentes à oxacilina, uma penicilina antiestafilocócica, e aos glicopeptídeos (ex. vancomicina e teicoplanina); enterococos resistentes à ampicilina e aos glicopeptídeos; pneumococos resistentes às penicilinas e cefalosporinas; *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* e *Klebsiella* multirresistentes a beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas; *Mycobacterium tuberculosis* multidroga-resistente; espécies de *Candida* resistentes aos azóis antifúngicos (TAVARES, 2014).

A antibioticoterapia errônea é um fator importante de contribuição para infecções, tendo em vista que é responsável pelo desenvolvimento de resistência bacteriana. Como consequência, faltam opções de tratamento para serem utilizadas em últimos casos, necessitando-se cada vez mais dos antimicrobianos de última geração. Desta maneira, os custos de tratamento contra essas bactérias no sistema de saúde são mais elevados (GRILLO et al., 2013)

Tendo em vista que as bactérias podem adquirir resistência através da genética, por mutações ou por transferência de outra bactéria e que estas causas estão ligadas à utilização indiscriminada e empírica de antibióticos, é por esse motivo que a determinação do perfil microbiano e análise do seu perfil de resistência é base para uma antibioticoterapia dirigida e adequada (ALMEIDA NETO, 2011; GRILLO et al., 2013).

A prevenção da resistência antimicrobiana depende de práticas clínicas apropriadas, que devem ser incorporadas em todos os cuidados com o paciente. Essas medidas incluem o manejo adequado de cateteres vasculares e vesicais, prevenção de infecção de vias aéreas inferiores em pacientes sob ventilação mecânica, diagnóstico acurado de etiologias infecciosas e seleção e utilização criteriosa de drogas antimicrobianas (CDC, 2006).

3 MÉTODO

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e transversal que foi conduzido por duas vertentes para atingir os objetivos propostos: I – Identificação da prevalência de microrganismos nas hemoculturas da UTI neonatal e II - Avaliação do perfil de resistência e suscetibilidade aos antibióticos mais utilizados na prática clínica.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado em conjunto com a Assessoria de Controle de Infecção Hospitalar (ACIH) da Santa Casa de Misericórdia do Pará. Os autores são vinculados à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, assim como a orientadora, a qual também é vinculada à FSCMPA.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO

Utilizou-se como amostra do estudo os resultados de hemoculturas e seus respectivos antibiogramas realizados por pacientes internados na UTI neonatal da FSCMPA de janeiro de 2016 a julho de 2017, arquivados na ACIH deste hospital, totalizando 1155 hemoculturas, sendo 643 classificadas como IRAS.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Hemoculturas positivas para bactérias ou fungos que tenham sido classificadas como IRAS, com seus respectivos antibiogramas, realizadas em pacientes das UTIs neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará entre janeiro de 2016 a julho de 2017.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Hemoculturas positivas classificadas como contaminação ou colonização ou sem antibiograma.

3.6 COLETA DE DADOS

A coleta se iniciou após a liberação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa e serão respeitadas as Normas de Pesquisa envolvendo seres humanos, conforme a Resolução nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde. Para utilização dos dados de prontuários nesta pesquisa, os pesquisadores e orientadora assinaram o TCUD.

Os dados são referentes aos resultados das hemoculturas positivas, constados nos arquivos da ACIH da FSCMPA, a partir das quais poderá ser identificada a prevalência dos microrganismos causadores de IRAS dentro da UTI neonatal da Santa Casa de Misericórdia do Pará. Além disso, será realizado o registro do perfil de sensibilidade bacteriana para os seguintes medicamentos: oxacilina, vancomicina, cefepime, meropenem e colistina, sendo os microrganismos classificados entre sensíveis, resistentes e multidroga-resistentes, estes últimos quando resistentes a oxacilina e vancomicina no caso dos gram-positivos ou resistentes a cefepime e meropenem no caso dos gram-negativos. Em relação à sensibilidade fúngica, não foi avaliado o perfil de sensibilidade dos microorganismos, mas sim a MIC aos fármacos fluconazol e anfotericina B, sendo separados em dois grupos: menor ou igual a um (≤ 1) ou maior que um (>1).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

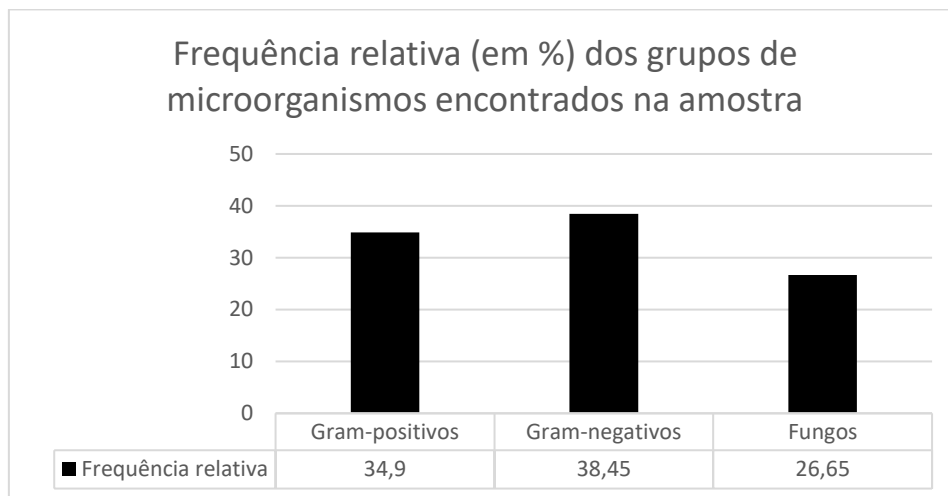
Os resultados obtidos foram analisados e demonstrados por meio de recursos de informática, como Microsoft Office Excel 2010 com objetivo de agrupar os dados e elaborar gráficos e Microsoft Office Word 2010 para descrever as conclusões obtidas tanto quantitativas quanto qualitativas. As variáveis qualitativas foram descritas por meio de frequência absoluta e relativa.

Para a avaliação estatística dos dados foi utilizado o programa estatístico Stata 12.0.

4 RESULTADOS

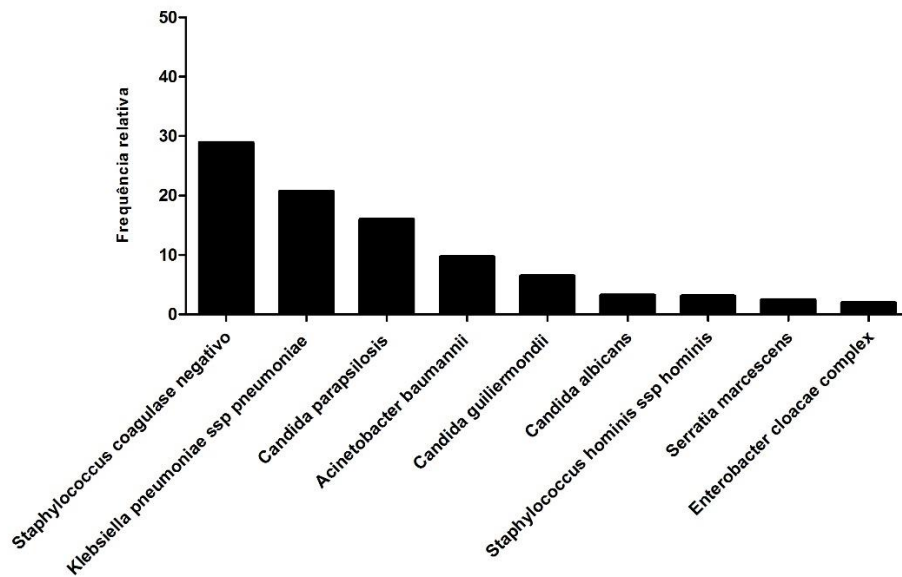
Após separação das hemoculturas por classificação – IRAS, contaminação ou colonização – pôde-se chegar a 619 casos, que correspondem ao N total deste trabalho. Na avaliação do tipo de microrganismo, representada na figura 1, a maior frequência apresentada foi de bactérias gram-negativas (n=238; 38,45%), seguido pelas gram-positivas (n=216, 34,9%) e fungos (n=165, 26,65%).

Figura 1 - Frequência relativa do tipo de microrganismo avaliado



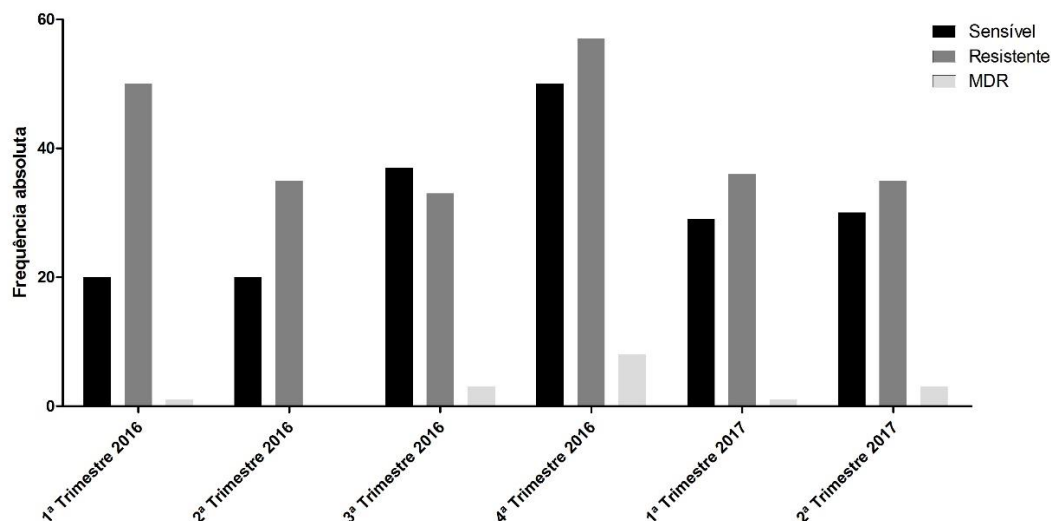
Quanto a frequência relativa dos agentes avaliados, a maior frequência dentre as bactérias gram-positivas foi da *Staphylococcus* coagulase negativa (n=179, 28,91%), nas gram-negativas foi da *Klebsiella pneumoniae* ssp (n=128, 20,67%), e do *Candida parapsilosis* entre os fungos (n=99, 15,99%). Foram apresentados os dez agentes mais frequentes da amostra avaliada no Gráfico 2 – Avaliação da frequência relativa dos agentes avaliados. Agentes como: *Serratia marcescens*; *Enterobacter cloacae* complex; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Escherichia coli*; *Staphylococcus saprophyticus*; *Enterococcus faecalis*; *Burkholderia cepacia*; *Staphylococcus capitis*; *Acinetobacter iwoffii*; *Candida haemuloni*; *Candida tropicalis*; *Enterobacter cloacae* spp *cloacae*; *Enterobacter cloacae* spp *dissolvens*; e *Klebsiella oxytoca* tiveram frequência <2,5%.

Figura 2 - Frequência relativa dos agentes mais identificados



O gráfico 3 avalia a sensibilidade, resistência e MDR para todas as bactérias avaliadas a cada trimestre. O maior número de agentes bacterianos isolados se deu no 4º trimestre de 2016 (n=121, 26,65%). É possível inferir que em todos os trimestres avaliados a frequência de bactérias com resistência a pelo menos 1 droga avaliação foi maior que a sensibilidade a todas as drogas testadas, enquanto que o 4º trimestre de 2016 apresentou a maior frequência de bactérias nas três classificações: sensíveis (n=53, 43,80%), resistentes (n=60, 49,58%) e MDR (n=8, 6,62%) - estes relacionados a bactérias do gênero *Acinetobacter*.

Figura 3 – Frequências absolutas dos perfis sensível, resistente e multidroga resistente (MDR) por trimestre.



Os gráficos a seguir (figuras 4 a 6) mostram a frequência absoluta da avaliação enquanto a sensibilidade, resistência e MDR por trimestre (1º trimestre de 2016 ao 2º trimestre de 2017) de agentes escolhidos ao acaso. Mais uma vez percebe-se a elevada frequência dos agentes *Streptococcus* coagulase negativo e *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae*.

Figura 4 - Frequência absoluta dos perfis sensível, resistente e MDR agentes escolhidos ao acaso nos 1º e 2º trimestres de 2016

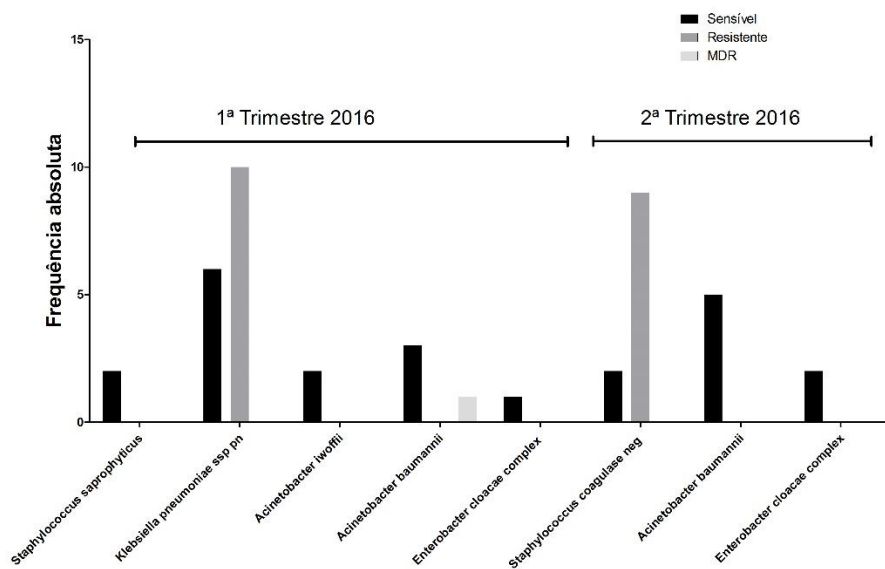


Figura 5 – Frequência absoluta dos perfis sensível, resistente e MDR de agentes escolhidos ao acaso nos 3º e 4º trimestres de 2016.

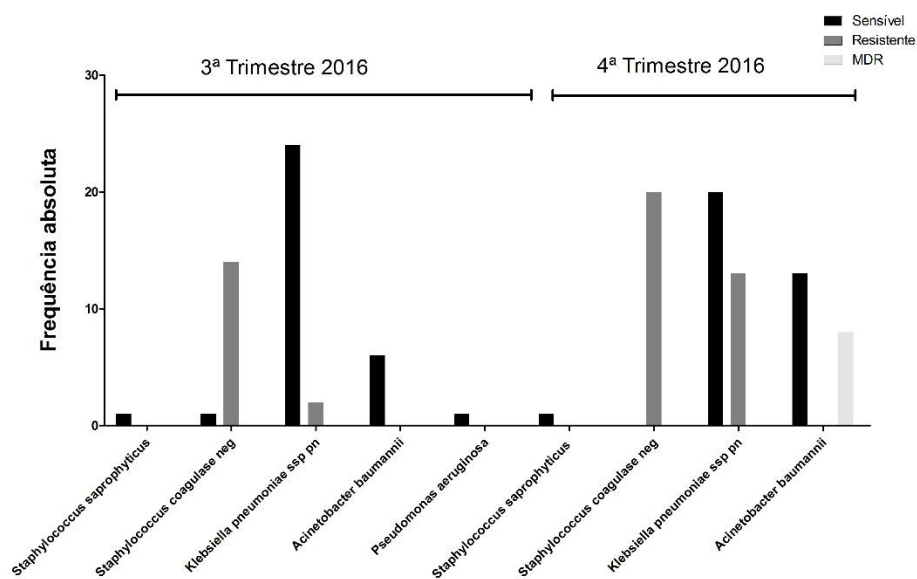
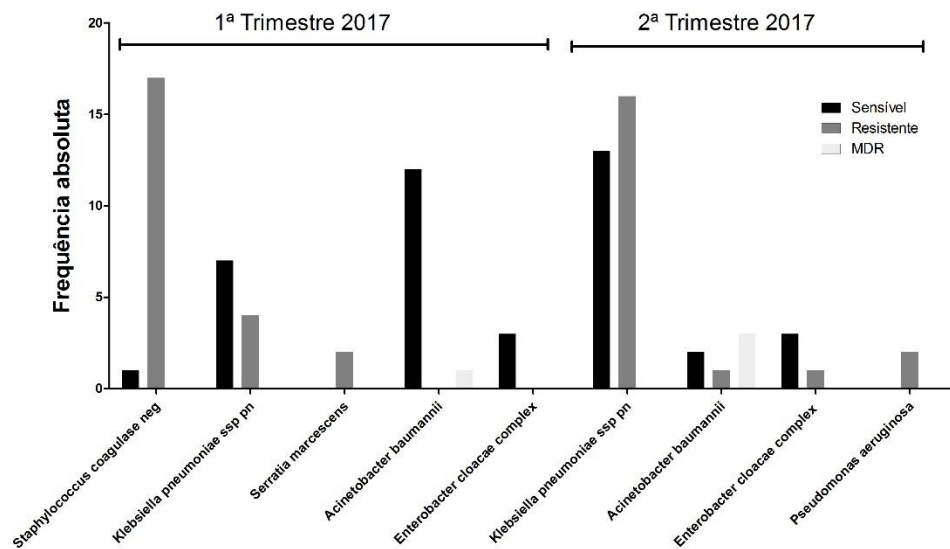


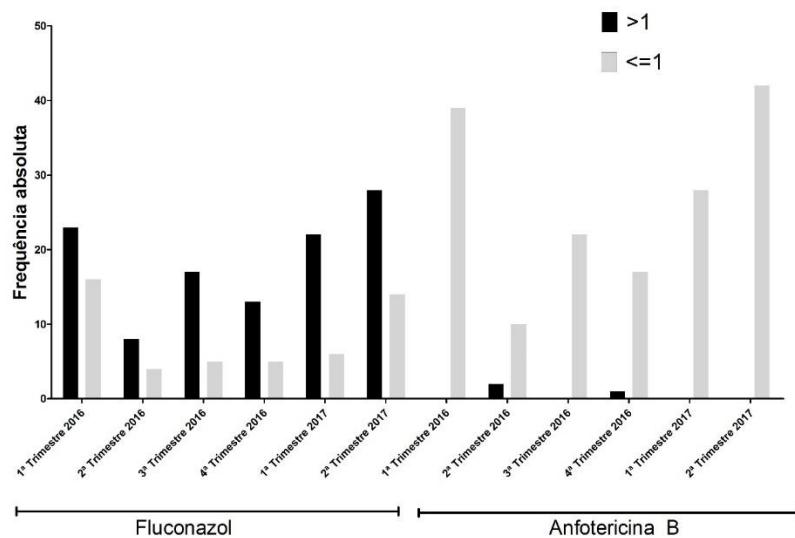
Figura 6 – Frequência absoluta dos perfis sensível, resistente e MDR de agentes escolhidos ao acaso nos 1º e 2º trimestres de 2017.



A avaliação por trimestre do MIC dos fungos consta no gráfico a seguir (figura 7). A maior frequência destes agentes aconteceu no 2º trimestre de 2017 (n=42, 25,45%). Em relação a este grupo, optou-se por não utilizar os perfis sensibilidade e resistência, por conta dos poucos resultados de resistência, sendo a maior proporção de resistentes à fluconazol no 4ª trimestre de 2016 (n=3; 16,67%) e à anfotericina B houve maior proporção de fungos resistentes no segundo trimestre de 2016 (n=2; 16,67%). Apenas um caso de resistência aconteceu com MIC ≤ 1 , em março de 2016, ao fármaco fluconazol, com o agente *Candida guilliermondii*. Os demais (n=7) ocorreram com MIC > 1 , sendo quatro ao fluconazol e três a anfotericina B.

Em relação ao fluconazol, a maior parte das amostras apresentou MIC > 1 (n=114, 69,09%), com maior número no 2º trimestre de 2017 (n=27, 23,68%). Já para a Anfotericina B, a quase totalidade das amostras apresentou MIC ≤ 1 (n=162, 98,18%), com maior número também no 2º trimestre de 2017 (n=42, 25,92%).

Figura 7 – Frequência absoluta, por trimestre, dos fungos e seus valores de MIC (>1 ou <=1) para fluconazol e anfotericina B.



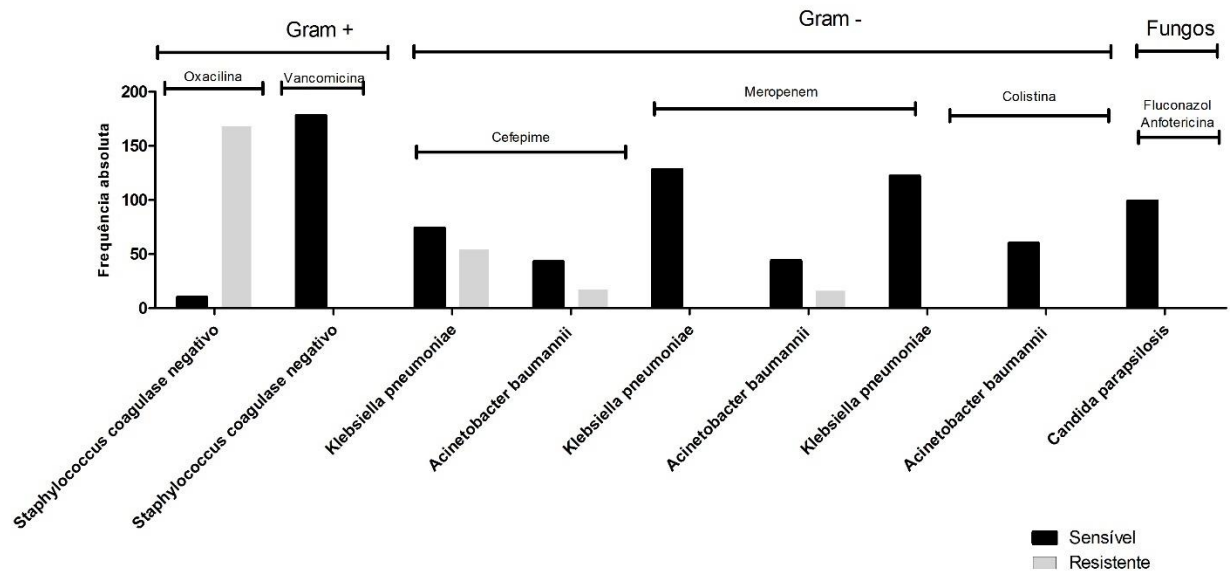
No gráfico 8, apresentado a seguir, optou-se por usar somente os quatro agentes mais frequentes da amostra: *Staphylococcus coagulase negativo*, *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Candida parapsilosis*. O gráfico apresenta o perfil de resistência de cada um dos agentes para as medicações avaliadas, segundo tipo (gram-positivo, gram-negativo ou fungo).

O agente gram-positivo avaliado foi o *Staphylococcus coagulase negativo*, o qual apresentou grande resistência à oxacilina, sendo sensível em apenas 6,14% dos casos (n=11), entretanto 100% (n=179) se mostrou sensível à vancomicina.

Em relação aos gram-negativos, a *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*, observou-se sensibilidade de 40,62% ao cefepime (n=52) e resistência de 59,38% (n=76), além de 100% de sensibilidade ao meropenem e à colistina. Quanto ao *Acinetobacter baumannii*, 16 casos foram MDR (26,67%), um caso (1,67%) foi resistente apenas ao fármaco cefepime e os demais (n=43, 71,67%) demonstraram sensibilidade a todos os fármacos avaliados (figura 9).

Todos os casos (n=99) relacionados ao *Candida parapsilosis*, representante dos fungos, demonstrou 100% de sensibilidade tanto ao fluconazol quanto a anfotericina, independente do valor do MIC.

Figura 8 – Frequência absoluta versus perfil de sensibilidade para os agentes mais encontrados na amostra e suas respectivas drogas, de acordo com seus grupos (gram-positivo, gram-negativo ou fungo) no período total de estudo.



Ao se avaliar a proporção semestral de casos MDR - resistência ao cefepime e ao meropenem - pelo número de casos por *Acinetobacter sp.* (figura 10), percebeu-se largo crescimento do primeiro para o segundo semestre de 2016, de 9,09% (n=1) para 29,62% (n=8), com leve queda nos sete primeiros meses de 2017 (n=7, 29,16%). Comparando-se com o total de casos por BGNs (figura 11), há a mesma tendência, com aumento de 2,6% (n=1) para 8,51% (n=8) do primeiro para o segundo semestre de 2016 e leve queda nos sete primeiros meses de 2017 (n=7, 6,67%).

Figura 9 – Distribuição dos casos de MDR por semestre estudado.

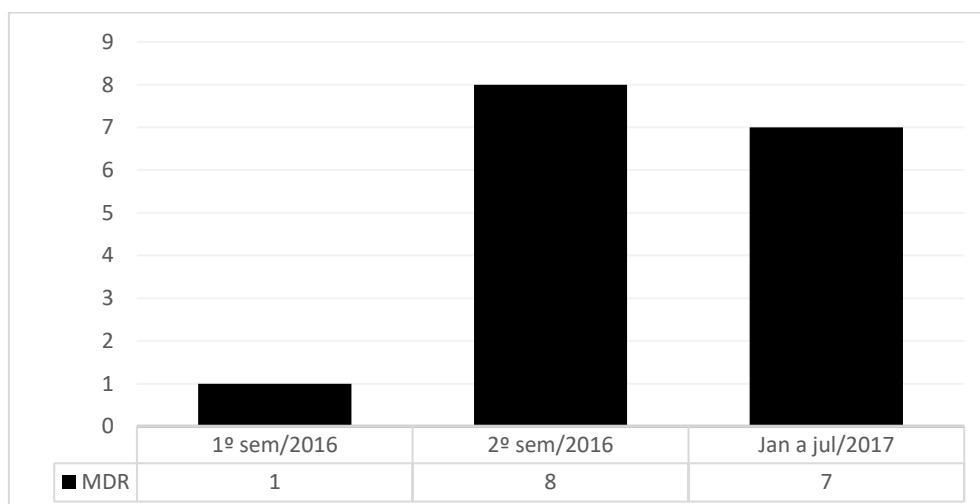


Figura 10 – Frequência relativa dos casos MDR em relação a todos os casos por *Acinetobacter sp.* por semestre de estudo.

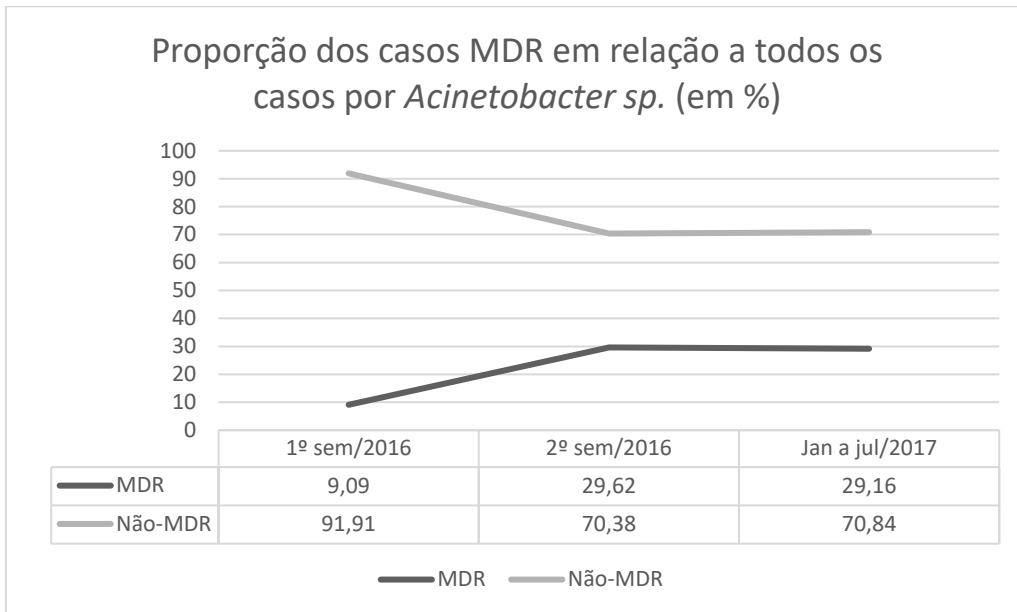
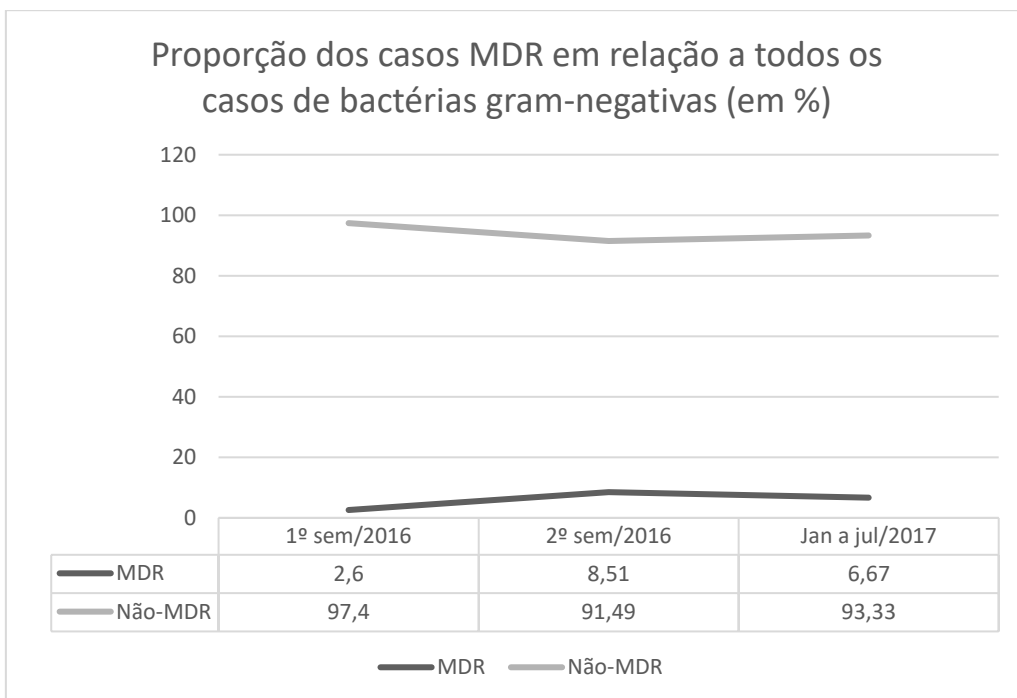


Figura 11 – Frequência relativa dos casos MDR em relação a todos os casos por *Acinetobacter sp.* por semestre de estudo.



Quanto ao perfil de sensibilidade das bactérias, optou-se por aprofundar as análises por semestre de acordo com as drogas utilizadas para cada grupo: oxacilina e vancomicina para os gram-positivos e cefepime, meropenem e colistina para os gram-negativos.

As BGPs apresentaram larga resistência a oxacilina (figura 12) em todo o período estudado. Houve crescimento entre o primeiro semestre de 2016 (n=78, 89,65%) e o segundo semestre do mesmo ano (n=65, 94,2%). Nos primeiros meses de 2017 houve decréscimo, sendo o período com menor resistência no estudo (n=46, 83,63%). Já para a vancomicina, a sensibilidade foi de 100% em todo o tempo do estudo (figura 13).

Figura 12 – Frequência relativa do perfil de sensibilidade das BGPs em relação à oxacilina por semestre estudado.

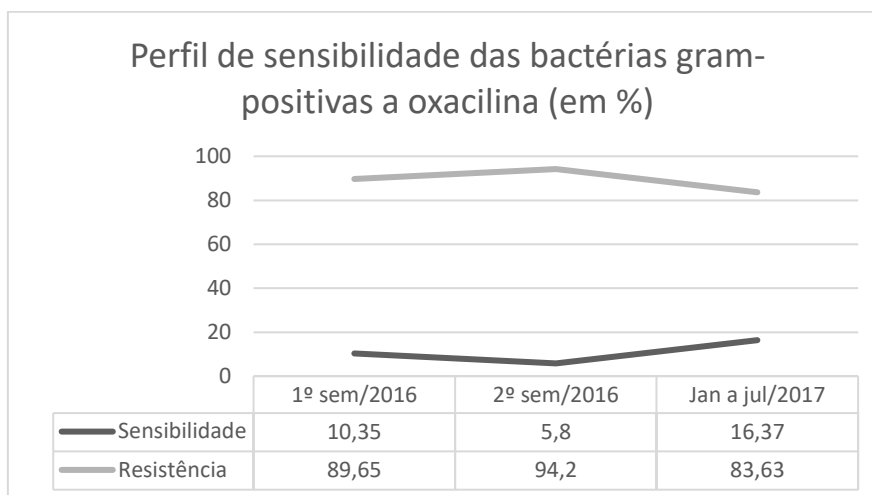
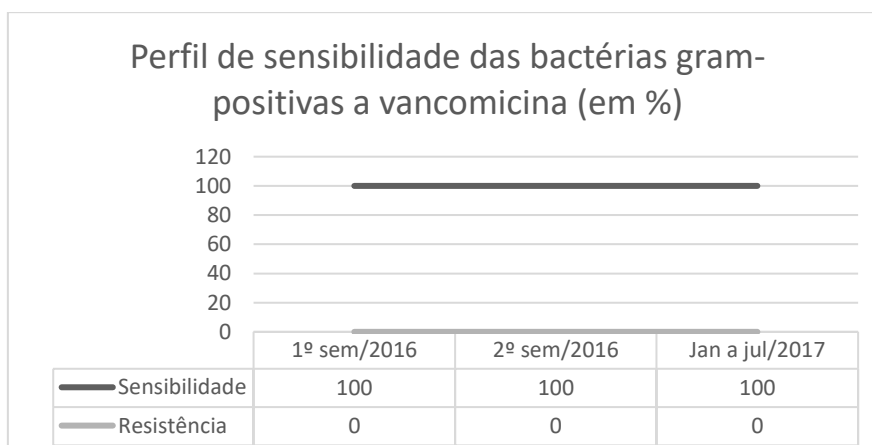


Figura 13 - Frequência relativa do perfil de sensibilidade das BGPs em relação à vancomicina por semestre estudado.



As BGNs, por sua vez, apresentaram diferentes evoluções no perfil de sensibilidade por semestre. Em relação ao cefepime (figura 14), houve melhora da sensibilidade entre o primeiro semestre de 2016 (n=32, 71,11%) e o segundo semestre do mesmo ano (n=80, 75,47%). Em 2017, por sua vez, houve diminuição da sensibilidade (n=56, 52,33%). Para o meropenem (figura 15) houve piora da sensibilidade do primeiro semestre de 2016 (n=44, 97,77%) para o segundo semestre do mesmo ano (n=87, 91,57%) e melhora em 2017 (n=97, 93,26%).

Por último, para a colistina (figura 16), a tendência foi a mesma da vista ao cefepime: melhora da sensibilidade do primeiro semestre de 2016 (n=33, 71,11%) para o segundo semestre do mesmo ano (n=91, 98,91%) e conseguinte piora em 2017 (n=89, 93,68%). É importante ressaltar que todos os casos de resistência a colistina se deram com a bactéria *Serratia marcescens*, portanto o perfil acompanhou proporcionalmente tal agente.

Figura 14 - Frequência relativa do perfil de sensibilidade das BGNs em relação ao cefepime por semestre estudado.

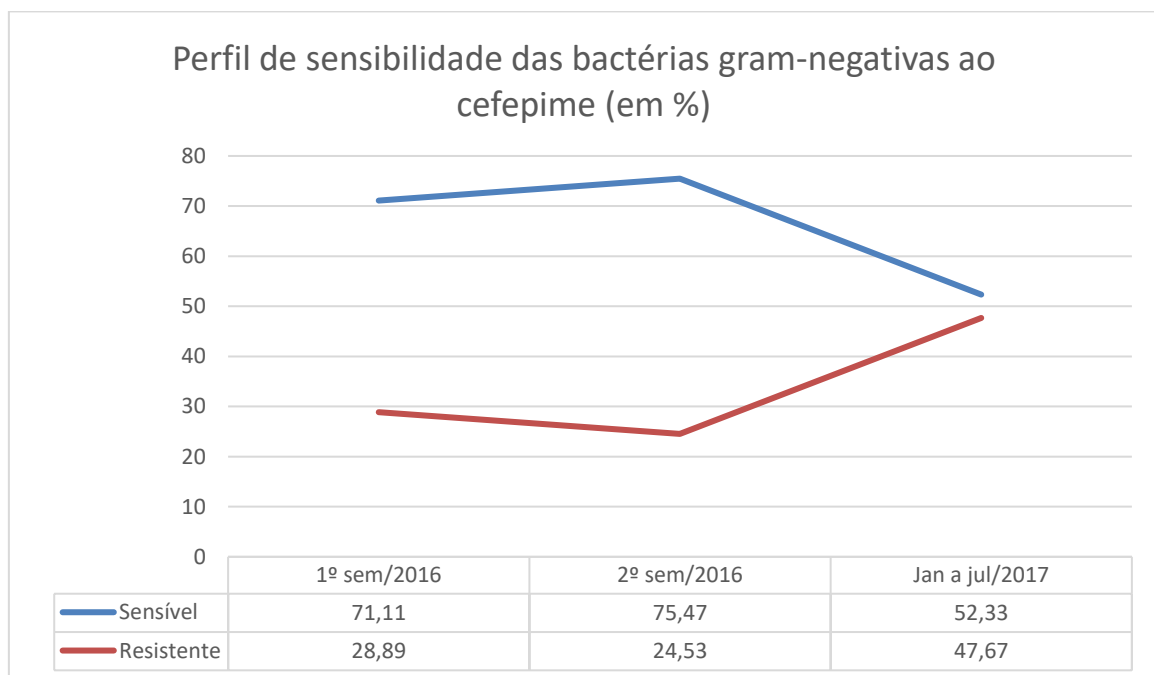


Figura 15 - Frequência relativa do perfil de sensibilidade das BGNs em relação ao meropenem por semestre estudado.

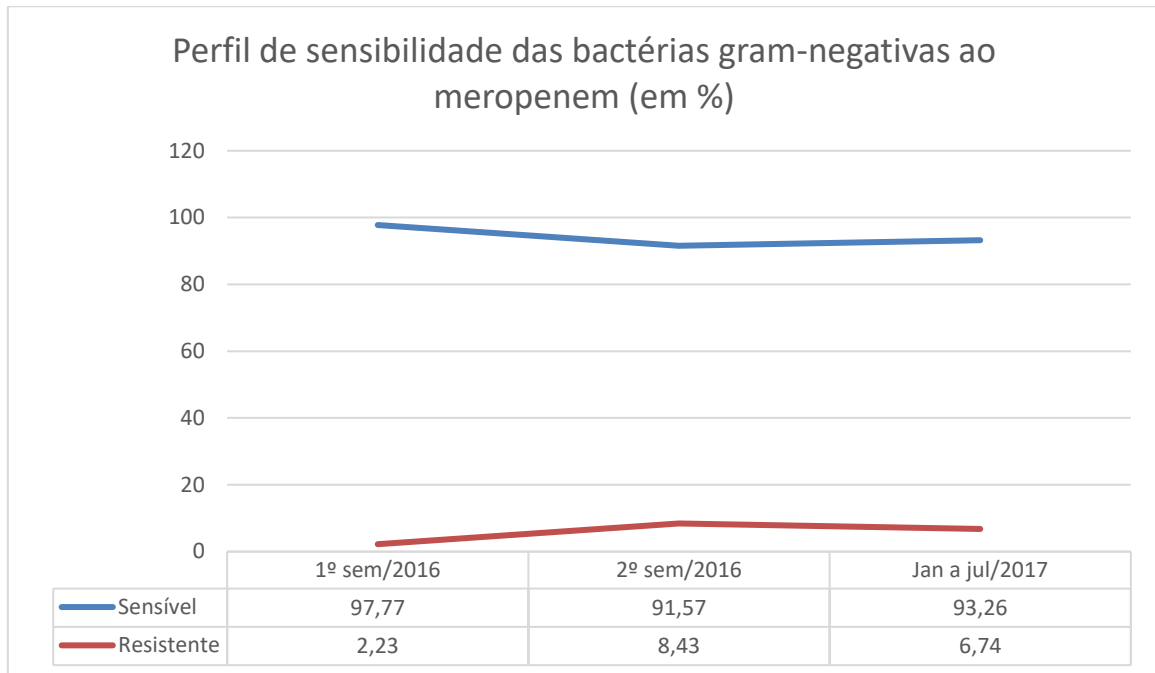
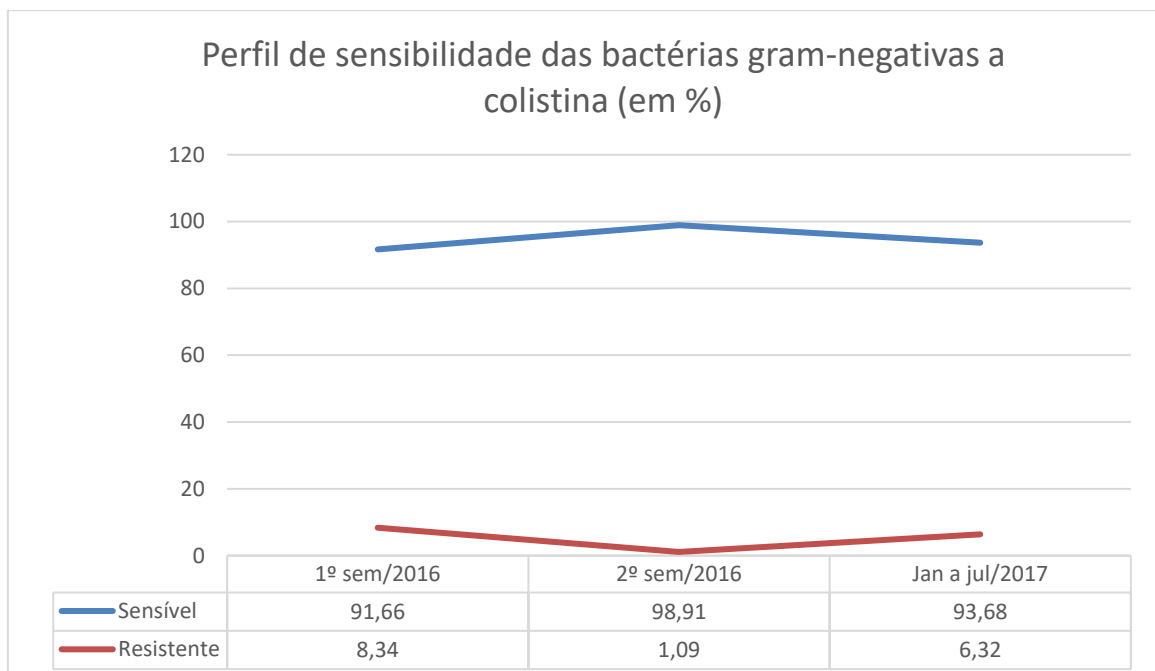


Figura 16 - Frequência relativa do perfil de sensibilidade das BGNs em relação à colistina por semestre estudado.



5 DISCUSSÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) correspondem a um frequente efeito adverso ainda presente nos serviços de saúde, principalmente no grupo de neonatos. Segundo Calil (2001), há uma maior suscetibilidade a infecções neste grupo, aliado a fatores de exposição durante o tratamento.

No presente estudo, 619 hemoculturas positivas diagnosticadas com agentes etiológicos de IRAS foram identificadas em um ano e meio nas UTIs neonatais da FSCMPA. Lopes et al (2008) identificaram 430 casos em cinco anos de estudo, enquanto Contreras et al (2007) detectaram 44 casos em onze meses e Urzedo et al (2014) verificaram a ocorrência de 1096 casos, porém em um estudo de 16 anos. Acredita-se que o elevado N em relação ao tempo de estudo seja relacionado, principalmente, ao fato da FSCMPA ser a referência estadual em neonatologia, recebendo grande demanda deste grupo de pacientes.

Quanto aos agentes etiológicos, as IRAS vêm passando por uma mudança no perfil destes. Múltiplos fatores estão associados, porém pode-se destacar o aumento da prematuridade, que acarreta em um número maior de recém-nascidos imaturos recebendo cuidados intensivos. Há, por exemplo, uma tendência ao aumento de participação de bactérias gram-negativas (Wicker et al, 2011). Nesta amostra, os agentes isolados foram divididos em três grupos: BGNs, as quais foram maioria, com quase 40% dos casos, seguidas pelas BGPs e fungos, respectivamente.

Tais resultados são corroborados por outros estudos, como o de Urzedo et al (2014), onde 53,8% dos agentes foram BGNs, Freitas et al (2012), com 61,5% dos agentes de tal grupo e Gyawali & Sanjana (2013), com 55,9%. Tais bactérias estão associadas com maior mortalidade, principalmente em prematuros (Wicker et al, 2011; Cohen-Wolkowicz, 2009; Gordon & Isaacs, 2006; Alfaleh et al, 2010) e, de acordo com Macharashvili et al (2009), tal predominância é mais comum em países desenvolvidos. Um estudo, entretanto, Contreras et al (2007), identificou que 60% dos casos foram por BGPs.

Isoladamente, os agentes mais identificados no estudo foram o *Staphylococcus* coagulase negativo (SCN), a *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae* e o *Candida parapsilosis*. Outros estudos corroboram com a

predominância dos SCNs nas IRAS neonatais. A prevalência variou, com valores de 19,2%, 31,6%, 42,8%, 34,9% e 34,3% (DA SILVA et al., 2013; DOS SANTOS & DE BRITO, 2012; CATARINO et al., 2012; LOPES et al., 2008; URZEDO et al., 2014).

Os SCNs são largamente apontados na literatura como os principais agentes de IRAS neonatal (HEMELS et al, 2011; STOLL et al, 2002; VAN DEN HOOGEN et al, 2010; CURTIS & SHETTY, 2008; DAL-BÓ, SILVA & SAKAE, 2012). As principais espécies deste grupo relacionadas a processos infecciosos são: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, dentre outros, sendo o *S. epidermidis* o agente mais associado, inclusive em território brasileiro (KLOSS & BANNERMAN, 1994; CUNHA et al., 2002; CHANG et al., 2003).

Chung et al (2010) isolou 90,6% de bactérias Gram-positivas em hemoculturas em uma UTI neonatal no Mato Grosso do Sul, dentre as quais 72,4% foram resistentes à oxacilina, com o predomínio de *Staphylococcus* coagulase negativo (58,6%) nos resultados.

Este grupo de bactérias é considerado oportunista, estando associado a fatores como: exposição a procedimentos de alto risco, principalmente os invasivos, como cateteres e próteses artificiais e longa permanência em ambiente hospitalar (KLOSS & BANNERMAN, 1994; CHANG et al., 2003; RUPP et al., 2005), além de caracteristicamente, segundo Freeman et al (1990) acometerem indivíduos frágeis imunologicamente, como os recém-nascidos, principalmente os prematuros ou os de baixo peso, já que frequentemente estes necessitarão de procedimentos invasivos para drogas ou nutrientes, sendo, portanto, microorganismos típicos de UTIs neonatais.

A infecção fúngica é facilitada nos neonatos por diversos fatores, tais como a prematuridade, fragilidade imunológica, tempo de internação, uso de antibióticos de amplo espectro – supressão da flora bacteriana, uso de corticoesteroides, além do uso de cateteres e sondas, próprios das UTIs (BAILEY, 1991; MILLER, 1995). Para tal grupo, a espécie mais isolada foi *Candida parapsilosis*, com 60% dos casos fúngicos, a qual segundo Matsumoto et al (2001), Saiman (1998) e Sandven (2000), é o fungo mais isolado entre os neonatos, fato corroborado por Hinrichsen et al (2008), os quais identificaram 33% de *C. parapsilosis* contra 29% de *C. albicans*.

Por outro lado, Xavier et al (2008) e Krebs, Diniz & Vaz (2000) afirmam que o agente mais isolado é a *Candida albicans*, porém a *Candida parapsilosis* também tem papel importante nos neonatos. Soares, Oliveira & Carneiro (2013) isolaram 27,8% de *C. albicans* contra 25% de *C. parapsilosis*.

A sensibilidade do *Candida parapsilosis* foi de 100% em todo o período estudado ao fluconazol e à anfotericina B. Soares, Oliveira & Carneiro (2013) identificaram a sensibilidade de 87,5% à anfotericina B para *C. parapsilosis* e de 100% para as demais espécies, o que evidencia a alta sensibilidade do grupo a este antifúngico.

Menezes et al (2012) demonstraram, por sua vez, sensibilidade tanto à anfotericina B quanto ao fluconazol, com médias de MIC <0,7 em todos os testes. A diferença encontrada nos valores de MIC da anfotericina B em relação ao fluconazol se deve principalmente à potência antifúngica da primeira, que é maior.

Todos os casos MDR da amostra foram devido ao *Acinetobacter spp.* Fatores de risco para infecção por este agente incluem prematuridade e muito baixo peso ao nascer (MITTAL et al., 2015). Segundo Martins & Barth (2013), Peleg, Seifert & Paterson (2008) e Mak (2009), a utilização prolongada de fluoroquinolonas, carbapenêmicos e cefalosporinas de amplo espectro contribuem para o aparecimento de cepas MDR, sendo inclusive um fator mais importante que a transmissão por profissionais da saúde (ANVISA, 2007). A resistência do *A. baumannii* evidenciada por Almeida, Breda e Silva (2014) aos carbapenêmicos (90,3%), é um exemplo de como o tratamento empírico dessas infecções representam um desafio para a equipe assistencial.

No presente estudo, entretanto, mais de 70% dos *Acinetobacter spp.* foram sensíveis a cefepime e meropenem. Urzedo et al (2014), por exemplo, identificaram 68% de sensibilidade a cefalosporinas, já Sader et al (2004), através do estudo SENTRY, notaram sensibilidade de 33,8% ao cefepime e 90,8% ao meropenem entre os anos de 1997 e 2001 no Brasil.

Nos 19 meses estudados, foi possível isolar 15 *Serratia marcescens* como causadora de IRAS, representando 2,33% do total de hemoculturas e correspondendo a 6,30% das bactérias gram-negativas. Deste contingente, a maior parte das *S. marcescens* foi resistente ao cefepime (n = 11, 73,33%), enquanto que

a totalidade dos agentes isolados se mostrou sensível ao meropenem e resistente à colistina. A resistência a colistina da *S. marcescens* é natural e amplamente documentada, sendo esta bactéria também naturalmente resistente a tetraciclina, amoxicilina, cefalotina, entre outros antibióticos (STOCK; GRUEGER; WIEDEMANN, 2001).

A *Serratia marcescens* é um conhecido patógeno causador de infecções hospitalares e tem sido apontado como responsável por surtos, particularmente em neonatos em condições graves e pacientes inseridos em unidades de terapia intensiva (MERKIER et al, 2013). Sua resistência natural à colistina, um antibiótico normalmente administrado como última tentativa de tratamento contra enterobactérias multidroga-resistentes - como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* - diminui as possibilidades terapêuticas frente a cepas resistentes de *S. marcescens*. Hejazi e Falkiner (1997), afirmavam que a sensibilidade da *S. marcescens* era notável ao cefepime, inclusive apresentando menor MIC do que outros bacilos gram-negativos. É possível observar que este padrão mudou com o passar do tempo, restando a preocupação em relação à resistência aos carbapenêmicos mediada por β -lactamases, que apesar de rara, já é descrita por Peloso, Barros e Santos (2010).

De todas as hemoculturas analisadas na FSCMPA cujo resultado constava agentes gram-negativos, um total de 37,81% foi considerado resistente ao cefepime. Dentro desta categoria, 59,38% das cepas de *K. pneumoniae* isoladas se mostraram resistentes ao cefepime. Número consistente com os achados de Almeida, Breda e Silva (2014), no Paraná, que observaram 41% de resistência das enterobactérias isoladas em hemoculturas ao cefepime, assim como 60,4% de *K. pneumoniae* resistentes à cefalosporina de quarta geração.

Em contrapartida, entre todas as infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias observadas por Alves (2012), no Rio Grande do Sul, apenas 16% se mostraram resistentes ao cefepime, sendo 15% causadas por *K. pneumoniae* produtora de ESBL e 1% causadas por *Enterobacter spp.* Porém, um estudo realizado no Hospital Universitário Santa Maria, também no Rio Grande do Sul, evidenciou que 55,3% dos isolados nosocomiais de enterobactérias foram descritos como resistentes ao cefepime (SEIBERT, 2014).

A importância do perfil de sensibilidade ao cefepime reflete diretamente no desfecho clínico do paciente, como demonstrado por Schwaber e Carmeli (2007) na avaliação de 204 bacteremias por bacilo Gram negativo, infecções que o MIC para cefepime era igual a 8 apresentaram mortalidade de 56,3% se comparado com 24,1% de infecções com MIC < 8mg/L.

Em relação à resistência ao meropenem, apenas algumas cepas de *Acinetobacter baumannii* foram classificadas como resistentes, correspondendo a 6,72% dos gram-negativos isolados. Agentes como *Klebsiella pneumoniae* se mostraram 100% sensíveis ao meropenem, descartando a existência de cepas produtoras de carbapenemase isoladas nas hemoculturas neonatais.

A enzima KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) é uma β -lactamase que confere resistência bacteriana aos carbapenêmicos, identificada em basicamente todas as enterobactérias, porém com predomínio das *K. pneumoniae*, de acordo com Seibert et al, 2014. Em seu estudo, em culturas suspeitas produtoras de KPC, a *K. pneumoniae* apresentou maior resistência aos carbapenêmicos (62%), seguida de *Enterobacter* sp. (19,1%).

Entre as enterobactérias produtoras de KPC isoladas por Alves e Behar (2013), em Porto Alegre, 53% foram *K. pneumoniae*, seguido de *S. marcescens* (20%). Neste estudo, foi possível associar uma alta morbi-mortalidade com a infecção por bactérias produtoras de KPC, o que torna relevante conhecer os padrões epidemiológicos locais e o perfil de sensibilidade para detecção precoce dessas cepas.

Apesar de poucos *S. aureus* terem sido isolados nas hemoculturas da FSCMPA (n=7), em apenas uma amostra foi demonstrada resistência à oxacilina, enquanto todos os exemplares foram sensíveis à vancomicina. Dentre os *Staphylococcus* coagulase negativo, somente 6,14% (n=11) se mostrou sensível à oxacilina.

O estudo SENTRY (2004), que analisou isolados de pacientes hospitalizados entre 1997 a 2001 na América Latina, evidenciou que 65% dos *Staphylococcus aureus* causadores de bacteremia foram sensíveis à oxacilina e 100% sensíveis à vancomicina. Em relação à bacteremia por *Staphylococcus* coagulase negativo, apenas 19,6% eram sensíveis à oxacilina e 100% sensível à vancomicina.

Enterococcus spp., naturalmente resistentes à oxacilina, foram 97,4% susceptíveis à vancomicina. Weiner et al (2016), entre os anos de 2011 a 2014, determinou o perfil de resistência à oxacilina dos *S. aureus* isolados em infecções de corrente sanguínea variando entre 50,7% a 52,6%. Com base nesses dados, é importante ressaltar a baixa incidência de *S. aureus* resistentes à oxacilina (MRSA) como causadores de IRAS neonatais no estudo atual.

6 CONCLUSÃO

Reforça-se a importância do entendimento do perfil microbiológico de cada instituição. A má conduta frente a suspeita de uma infecção hospitalar pode gerar aumento da resistência bacteriana, altos custos para o sistema de saúde e aumento da morbimortalidade dessas afecções, portanto ter um guia, como o perfil, é fundamental para evitar tais situações.

O agente mais isolado foi o *Staphylococcus* coagulase negativo, seguido por *Klebsiella pneumoniae* e *Candida parapsilosis*. Agentes classicamente descritos como preditores de IRAS em UTIs neonatais, tais como *S. aureus* e *E. coli* não foram largamente identificados, sendo este, portanto, um perfil particular das UTIs neonatais da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

Salienta-se a necessidade de um estudo com maior detalhamento dos dados, para verificar fatores inerentes aos recém-nascidos, tais como peso e idade ao nascer, condições de pré-natal e parto, sexo, dentre outros.

A partir deste estudo, será possível melhor programação terapêutica para as infecções de corrente sanguínea nas UTIs neonatais da FSCMPA, contribuindo para diminuição da resistência microbiana, da morbimortalidade e das despesas em saúde pública.

REFERÊNCIAS

- 1) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. 2. ed. Brasília: 2017a. (Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Critérios+Diagnósticos+de+IRAS++2+Ed/b9cd1e23-427b-496f-b91a-bbdae23ece63>>. Acesso em: 25 jun. 2017.
- 2) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde: Neonatologia**. 2. ed. Brasília: 2017b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+3+-+Crit%C3%A9rios+Diagn%C3%B3sticos+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Associada+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde+Neonatologia/9fa7d9be-6d35-42ea-ab48-bb1e068e5a7d>>. Acesso em: 26 set 2017.
- 3) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Indicadores Nacionais de Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde**. 2010. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Indicadores+Nacionais+de+Infec%C3%A7%C3%B5es+Relacionadas+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/daef83da-e2ac-477e-8141-a31f3146a2c6>>. Acesso em: 25 jun. 2017.
- 4) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Investigação e controle de bactérias multirresistentes**. 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/reniss/manual%20_controle_bacterias.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 5) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Módulo 3: Principais Síndromes Infeciosas/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2013a.
- 6) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Módulo 4: Procedimentos Laboratoriais: da requisição do exame à análise microbiológica e laudo final/Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Brasília: Anvisa, 2013b.
- 7) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde**

- (PNPCIRAS) 2016 – 2020. 2016.** Disponível em <
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3074175/PNPCIRAS+2016-2020/f3eb5d51-616c-49fa-8003-0dcb8604e7d9>>. Acesso em: 25 jun. 2017.
- 8) ALFALEH, K. M. Incidence of Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birth Weight Infants in a Tertiary Hospital: An ongoing challenge. **Sultan Qaboos Univ Med J.** 2010;10(2):227-30.
- 9) ALMEIDA, B. M. M.; BREDA, G. L.; SILVA, M. G. Proporção de bactérias multirresistentes de um hospital público sul-brasileiro. **Revista Médica da Ufpr**, Curitiba, v. 1, n. 1, p.5-9, 31 mar. 2014. Disponível em: <http://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/download/40679/pdf_40679>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 10) ALMEIDA NETO, J. A. R. de. **Características das hemoculturas em pacientes internados em um hospital universitário da cidade de Salvador, Bahia, de 2007 a 2011.** 2013. 49 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013. Disponível em: <<http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/13992>>. Acesso em: 14 jun. 2017.
- 11) ALVES, A. P.; BEHAR, P. R. P. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Kpc em um hospital terciário do sul do Brasil. **Revista da Amrigs**, Porto Alegre, v. 3, n. 57, p.213-218, jul. 2013. Disponível em: <<http://www.amrigs.com.br/revista/57-03/1226.pdf>>. Acesso em: 13 dez. 2017
- 12) ALVES, M. D. **Efeito da dose de cefepime, piperacilina-tazobactam e meropenem na mortalidade de pacientes com infecção de corrente sanguínea por enterobactérias.** 2012. 109 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/61901/000867141.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 13) Association For Professionals In Infection Control And Epidemiology, Inc (APIC). **Guide to Preventing Central Line-Associated Bloodstream Infections.** Estados Unidos da América, 2015. (APIC Implementation Guide). Disponível em: <http://apic.org/Resource_/TinyMceFileManager/2015/APIC_CLABSI_WEB.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2017.
- 14) BAILEY, J.E. Neonatal candidiasis: the current challenge. **Clin. Perinatol.** 18(2):263-80, 1991.

- 15) BOKULICH, N. A.; MILLS, D. A.; UNDERWOOD, M. A. Surface Microbes in the Neonatal Intensive Care Unit: Changes with Routine Cleaning and over Time. **Journal of Clinical Microbiology**, 51(8), 2617–2624. 2013
- 16) CATARINO, C. F.; MARTINS, A. C. S.; SILVA, A. P. A. M. Perfil epidemiológico das infecções primárias de corrente sanguínea em uma unidade de terapia intensiva neonatal. **R. pesq.: fundam. online**. jan/mar. 5(1):3229-57
- 17) CDC, Centers for Disease Control and Prevention. **Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings**, 2006. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/mdro/>>. Acesso em: 25 jun. 2017.
- 18) CHANG, M.R. et al. Surveillance of pediatric infections in a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 7, n. 2, p. 149-160, 2003.
- 19) CHUNG, J. M.; OLIVEIRA, A. L. L.; OLIVEIRA, A. O.; LOPES, F. A.; CHANG, M. R. Ocorrência de infecções da corrente sanguínea na UTI neonatal de hospital universitário de referência. **Rev Panam Infectol**. 2010;12(2):7-11
- 20) COHEN-WOLKOWIEZ, M. et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. **Pediatr Infect Dis J**. 2009;28(12):1052-6.
- 21) COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Epidemiology of Hematogenous Infections due to *Candida* spp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 36: 599-607, 2003.
- 22) CONTRERAS, G. et al. Device-associated Infections in a Colombian Neonatal Intensive Care Unit. **Revista de salud pública** (Bogotá, Colombia). 9. 439-47. Out. 2007
- 23) COSTA, M. M. de M. **Efeitos de um ciclo de melhoria da qualidade nacional aplicado à estruturação das ações de prevenção das infecções relacionadas à assistência à saúde em hospitais brasileiros**. 2016. 125 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado Profissional Gestão da Qualidade em Serviços da Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal (RN), 2016. Disponível em: <<https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/21933>>. Acesso em: 25 jun. 2017
- 24) CUNHA, M.L.R.S. et al. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from neonates. **J. Pediatr.**, v. 78, n. 8, p. 279-288, 2002.
- 25) DAL FORNO, C. B. et al. Bloodstream Infection in the Intensive Care Unit: Preventable Adverse Events and Cost Savings. **Value In Health Regional Issues**, [s.l.], v. 1, n. 2, p.136-141, dez. 2012. Elsevier BV. Disponível em:

- <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212109912000714>>. Acesso em: 06 ago. 2017.
- 26) DIAS, K. O.; CARNEIRO, M. Sepsis neonatal na Unidade de Terapia Intensiva Neopediátrica do Hospital Santa Cruz - Rio Grande do Sul. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 2, n. 4, p. 133-137, out. 2012. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/3132/2376>>. Acesso em: 14 dez. 2017.
- 27) DOS SANTOS, M. C. P.; POVEDA, V. B. Microbiological profile of cultures in a neonatal intensive care unit. **Journal of nursing UFPE**. V. 6, i. 5, p. 1165-1172. Mai. 2012.
- 28) FERREIRA, J. et al. Notificação de Infecções em Unidade Neonatal com Critérios Nacionais. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, [s.l.], v. 3, n. 3, p.75-81, 2013. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/viewFile/3954/3174>>. Acesso em: 27 set. 2017.
- 29) FREITAS, et al. Sepsis tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal: análise de três anos. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2012; 24(1):79-85.
- 30) GORDON, A.; ISAACS, D. Late onset neonatal Gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992-2002. **Pediatr Infect Dis J**. 2006;25(1):25-9.
- 31) GRILLO, V. T. R. S. et al. Incidência bacteriana e perfil de resistência a antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital público de Rondônia, Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 1, n. 34, p.117-123, jan. 2013.
- 32) GUILARDE, A. O.; TURCHI, M. D.; MARTELLI, C. M. T. Bacteremias em pacientes internados em hospital universitário. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 53, n. 1, p. 34-38, Feb. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302007000100016&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 06 ago. 2017
- 33) GYAWALI, N.; SANJANA, R. K. Bacteriological profile and antibiograma of neonatal septicemia. **Indian J Pediatr**. 2013 May;80(5):371-4.
- 34) HEJAZI, A.; FALKINER, F. R.. *Serratia marcescens*. **Journal Of Medical Microbiology**, [s.l.], v. 46, n. 11, p.903-912, 1 nov. 1997. Disponível em: <<http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmm/46/11/medmicro-46-11->

- 903.pdf?expires=1513185011&id=id&accname=guest&checksum=5B914EDCA5A76BA8A922D814ECAA1F44>. Acesso em: 13 dez. 2017
- 35) HINRICHSEN, S. L. et al. Candidemia em hospital terciário do nordeste do Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** [online]. 2008, vol.41, n.4, pp.394-398
- 36) KERNAUBY LOPES, G. et al. Estudo epidemiológico das infecções neonatais no Hospital Universitário de Londrina, Estado do Paraná. **Acta. Scientiarum.** Health Sciences [Internet]. 2008;30(1):55-63.
- 37) KLOOS, W.E.; BANNERMAN, T.L. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 7, n., p. 117-40, 1994.
- 38) KREBS, V. L. J.; DINIZ, E. M. A.; VAZ, F. A. C. Infecção fúngica em UTI neonatal. **Pediatria Moderna.** v.36, p. 188-191, jun. 2000
- 39) LOUREIRO, R. J. et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.77-84, jan. 2016. Disponível em: <<http://www.elsevier.pt/pt/revistas/revista-portuguesa-saude-publica-323/pdf/S087090251500067X/S300/>>. Acesso em: 26 set. 2017.
- 40) MAK, J. K. et al. Antibiotic resistance determinants in nosocomial strains of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **J Antimicrob Chemother.** 2009;63(1):47-54.
- 41) MARCONI, C. et al. Usefulness of catheter tip culture in the diagnosis of neonatal infections. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, p.80-83, 31 out. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v85n1/v85n1a14.pdf>>. Acesso em: 11 set. 2017.
- 42) MATSUMOTO, F. E. et al. Yeasts isolated from blood and catheter in children from a public hospital of São Paulo, Brazil. **Mycopathologia.** 154: 63-69, 2001
- 43) MILLER, J. M.; Fungal Infections. In: REMINGTON, J.S.; KLEIN, J. O. (eds.). **Infectious Diseases of the fetus and newborn infant.** 4^a ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1995, pp. 703-44
- 44) MENEZES, E. A. et al. Identificação molecular e suscetibilidade antifúngica de *Candida parapsilosis* isoladas no Ceará, Brasil. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 6, p. 415-420, Dec. 2012. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442012000600005&lng=en&nrm=iso>. acesso on 13 Dec. 2017.

- 45) MERKIER, A. K. et al. Outbreak of a Cluster with Epidemic Behavior Due to *Serratia marcescens* after Colistin Administration in a Hospital Setting. **Journal Of Clinical Microbiology**, [s.l.], v. 51, n. 7, p.2295-2302, 22 maio 2013. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/content/early/2013/05/16/JCM.03280-12.full.pdf+html>>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 46) OSTROSKY, El. A. et al. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.301-307, jun. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v18n2/26.pdf>>. Acesso em: 27 set. 2017.
- 47) PELEG, A. Y.; SEIFERT, H.; PATERSON, D. L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. **Clin Microbiol Rev.** 2008;21(3):538-82.
- 48) PELOSO, Pedro Fernandez del; BARROS, Matheus Felipe Leal de; SANTOS, Fernanda Abreu dos. Sepsis por *Serratia marcescens* KPC. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 5, p.365-367, out. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v46n5/04.pdf>>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 49) PESSOA-SILVA, C. L. et al. Healthcare-Associated Infections Among Neonates in Brazil. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, Chicago, v. 25, n. 09, p.772-777, set. 2004.
- 50) RODRIGUES, E. C. A. **Investigação dos casos de candidemia na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 2002 a 2008**. 2009. 102 f. Dissertação (Mestrado em dermatologia) – departamento de dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo. 2009.
- 51) RUPP, M.E. et al. Effect of a second-generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections: A randomized, controlled trial. **Ann. Intern. Med.**, v. 143, n. 8, p. 570-580, 2005.
- 52) SADER, Helio S. et al. SENTRY antimicrobial surveillance program report: latin american and brazilian results for 1997 through 2001. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 8, n. 1, p. 25-79, Feb. 2004. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702004000100004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 dez. 2017.

- 53) SAIMAN, L. Neonatal Candidiasis. **Clinical Microbiology Newsletter**. 20: 149-155, 1998.
- 54) SANDVEN, P. Epidemiology of candidemia. **Revista Iberoamericana de Micologia**. 17: 73-81, 2000.
- 55) SCHWABER, M. J.; CARMELI, Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v. 60, n. 5, p.913-920, 17 set. 2007.
- 56) SEIBERT, G. et al. Nosocomial infections by Klebsiella pneumoniae carbapenemase producing enterobacteria in a teaching hospital. **Einstein**, São Paulo, v. 12, n. 3, p.282-286, set. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v12n3/pt_1679-4508-eins-12-3-0282.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 57) SIEVERT, D. M. et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [s.l.], v. 34, n. 01, p.1-14, jan. 2013.
- 58) SILVA, Andre Ricardo Araujo da et al . Infecções relacionadas à assistência à saúde por Staphylococcus coagulase negativa em unidade de terapia intensiva neonatal. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo , v. 25, n. 3, p. 239-244, Sept. 2013. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2013000300239&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 dez. 2017.
- 59) SPIR, P. R. N. **Epidemiologia das infecções de corrente sanguínea de origem hospitalar em hospital de assistência terciária, São Paulo, Brasil**. 2007. 124 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-20022009-143433/publico/patriciaspir.pdf>>. Acesso em: 13 jun. 2017
- 60) SOARES, L. P. M. A.; OLIVEIRA, R. T.; CARNEIRO, I. C. R. S. Infecções da corrente sanguínea por *Candida spp.* em unidade neonatal de hospital de ensino da Região Norte do Brasil: estudo dos fatores de risco. **Rev Pan-Amaz Saúde**. 2013; 4(3):19-24.
- 61) STOCK, I; GRUEGER, T; WIEDEMANN, B. Natural antibiotic susceptibility of strains of *Serratia marcescens* and the *S. liquefaciens* complex: *S. liquefaciens* sensu

- stricto, *S. proteamaculans* and *S. grimesii*. **International Journal Of Antimicrobial Agents**. Germany, p. 35-47. jul. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12842326>>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 62) TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.
- 63) TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 33, n. 3, p. 281-301, June 2000 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822000000300008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 29 jul. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822000000300008>
- 64) TEIXEIRA, C. F. **Estafilococos coagulase-negativa: um risco real para a saúde pública**. 2009. 93 f. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.
- 65) URZEDO, J. E. et al. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 47, n. 3, p. 321-326, June 2014. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000300321&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 dez. 2017.
- 66) WEINER, L. M. et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [s.l.], v. 37, n. 11, p.1288-1301, 30 ago. 2016.
- 67) WHO, World Health Organization. **Health care-associated infections Fact Sheet**. 2014. Disponível em: <http://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2017.
- 68) WICKER, L. et al. The effect of comprehensive infection control measures on the rate of late-onset bloodstream infections in very low-birth-weight infants. **Am J Perinatol**. 2011;28(3):227-32.
- 69) WINGARD, J. R. Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as pathogens in oncology patients. **Clinical Infectious Diseases**. 20: 115-125, 1995.
- 70) XAVIER, P. C. N. et al. Candidemia neonatal, em hospital público do Mato Grosso do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 41, n. 5, p. 459-463, Oct. 2008.

Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000500005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 dez. 2017.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE COMPROMISSO DO USO DE DADOS – TCUD

Nós, Vânia Cristina Ribeiro Brilhante, pesquisadora responsável, vinculada à FSCMPA e à UFPA, Maria Eduarda Rosso Nelson Vila e Mário Fernando Dantas Gomes, membros da equipe de pesquisa, vinculados à UFPA, pesquisadores envolvidos no projeto “PERFIL MICROBIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE EM UMA UTI NEONATAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ DE JANEIRO DE 2016 A JULHO DE 2017”, da área de conhecimento “SAÚDE PÚBLICA - EPIDEMIOLOGIA” , curso de Medicina, com os respectivos contatos: (91) 992262233, (91) 981534546 e (91) 993122096 nos responsabilizamos por:

- 1- Preservar o sigilo dos sujeitos cujos dados (informações e/ou materiais) serão estudados;
- 2- Assegurar que as informações e/ou materiais serão utilizados, única e exclusivamente, para a execução do projeto em questão;
- 3- Assegurar que os dados dos sujeitos pesquisados somente serão divulgados de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quais outras identificações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

Os pesquisadores declaram ter conhecimento de que as informações pertinentes às técnicas do projeto de pesquisa somente podem ser acessadas por aqueles que assinaram o Termo de Confidencialidade, excetuando-se os casos em que a quebra de confidencialidade de informação e/ou documentação já for de domínio público, como preconizam os Documentos Internacionais e as Resoluções 466/12 e 510/16, do Conselho Nacional de Saúde.

Informamos que os dados a serem coletados estão localizados na Assessoria de Controle de Infecção Hospitalar (ACIH) da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará e dizem respeito a hemoculturas colhidas na UTI Neonatal ocorridos entre as datas de: janeiro de 2016 a julho de 2017.

Belém, 09 de outubro de 2017

(Pesquisador responsável e CPF)

(Membro da equipe de pesquisa e CPF)

(Membro da equipe de pesquisa e CPF)

APÊNDICE B – TERMO DE ACEITE DO ORIENTADOR

TERMO DE ACEITE DO ORIENTADOR

Eu, Vânia Cristina Ribeiro Brilhante, aceito orientar o Trabalho de Conclusão de Curso – TCC do curso de Medicina da UFPA, intitulado: “PERFIL MICROBIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE EM UMA UTI NEONATAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ DE JANEIRO DE 2016 A JULHO DE 2017”, que será desenvolvido pelos discentes Maria Eduarda Rosso Nelson Vila e Mário Fernando Dantas Gomes, comprometendo-me a dedicar o tempo mínimo de 2 (duas) horas semanais para o acompanhamento da pesquisa, assim como, de participar da defesa do trabalho como membro examinador, devendo presidir a banca examinadora. Informo também, ter ciência que a orientação deverá estar de acordo com o manual das orientações para apresentação do trabalho e que, na eventual ocorrência de algum fato que prejudique o processo de orientação, este deverá ser formalmente comunicado a coordenação da pesquisa.

Belém, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Orientador

APENDICE C – ARTIGO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

PERFIL MICROBIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE EM UMA UTI NEONATAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ DE JANEIRO DE 2016 A JULHO DE 2017

MICROBIOLOGICAL AND SENSITIVITY PROFILE IN A NEONATAL REFERENCE ICU IN THE STATE OF PARÁ DE JANEIRO, FROM 2016 TO JULY 2017

Maria Eduarda Rosso Nelson Vila¹

Mário Fernando Dantas Gomes¹

Vânia Cristina Ribeiro Brilhante¹

¹Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Av. Generalíssimo Deodoro, 01, Umarizal, Belém, Pará, Brasil, 66050-160.

Autores: Maria Eduarda Rosso Nelson Vila e Mário Fernando Dantas Gomes

E-mail: dudarossonvila@gmail.com; mariofernandodantas@gmail.com

Endereço: Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Av. Generalíssimo Deodoro, 01, Umarizal, Belém, Pará, Brasil, 66050-160.

Número de telefone e fax: +55 (91) 3201-6808.

RESUMO

Objetivos

Descrever o perfil microbiológico e de sensibilidade das hemoculturas realizadas nas unidades de terapia intensiva neonatal da Santa Casa de Misericórdia do Pará entre janeiro de 2016 a julho de 2017

Material e Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e transversal que foi conduzido por duas vertentes para atingir os objetivos propostos: I – Identificação da prevalência de microrganismos nas hemoculturas da UTI neonatal e II - Avaliação do

perfil de resistência e suscetibilidade aos antibióticos mais utilizados na prática clínica.

Os dados são referentes aos resultados das hemoculturas positivas, constados nos arquivos da ACIH da FSCMPA, a partir das quais pôde ser identificada a prevalência dos microrganismos causadores de IRAS dentro da UTI neonatal da Santa Casa de Misericórdia do Pará. Além disso, foi realizado o registro do perfil de sensibilidade bacteriana para os seguintes medicamentos: oxacilina, vancomicina, cefepime, meropenem e colistina, sendo os microrganismos classificados entre sensíveis, resistentes e multidroga-resistentes, estes últimos quando resistentes a oxacilina e vancomicina no caso dos gram-positivos ou resistentes a cefepime e meropenem no caso dos gram-negativos. Em relação à sensibilidade fúngica, não foi avaliado o perfil de sensibilidade dos microorganismos, mas sim a MIC aos fármacos fluconazol e anfotericina B, sendo separados em dois grupos: menor ou igual a um (≤ 1) ou maior que um (>1).

Resultados

A maior frequência apresentada foi de bactérias gram-negativas ($n=238$; 38,45%), seguido pelas gram-positivas ($n=216$, 34,9%) e fungos ($n=165$, 26,65%). Quanto a frequência relativa dos agentes avaliados, a maior frequência dentre as bactérias gram-positivas foi da *Staphylococcus coagulase negativa* ($n=179$, 28,91%), nas gram-negativas foi da *Klebsiella pneumoniae ssp* ($n=128$, 20,67%), e do *Candida parapsilosis* entre os fungos ($n=99$, 15,99%).

O 4º trimestre de 2016 apresentou a maior frequência de bactérias nas três classificações: sensíveis ($n=53$, 43,80%), resistentes ($n=60$, 49,58%) e MDR ($n=8$, 6,62%) - estes relacionados a bactérias do gênero *Acinetobacter*.

Em relação ao fluconazol, a maior parte das amostras fúngicas apresentou MIC >1 ($n=114$, 69,09%), com maior número no 2º trimestre de 2017 ($n=27$, 23,68%). Já para a Anfotericina B, a quase totalidade das amostras apresentou MIC ≤ 1 ($n=162$, 98,18%), com maior número também no 2º trimestre de 2017 ($n=42$, 25,92%).

As BGPs apresentaram larga resistência a oxacilina em todo o período estudado. Houve crescimento entre o primeiro semestre de 2016 ($n=78$, 89,65%) e o segundo

semestre do mesmo ano (n=65, 94,2%). Nos primeiros meses de 2017 houve decréscimo, sendo o período com menor resistência no estudo (n=46, 83,63%). Já para a vancomicina, a sensibilidade foi de 100% em todo o tempo do estudo.

Em relação ao cefepime, houve melhora da sensibilidade entre o primeiro semestre de 2016 (n=32, 71,11%) e o segundo semestre do mesmo ano (n=80, 75,47%). Em 2017, por sua vez, houve diminuição da sensibilidade (n=56, 52,33%). Para o meropenem houve piora da sensibilidade do primeiro semestre de 2016 (n=44, 97,77%) para o segundo semestre do mesmo ano (n=87, 91,57%) e melhora em 2017 (n=97, 93,26%).

Por último, para a colistina, a tendência foi a mesma da vista ao cefepime: melhora da sensibilidade do primeiro semestre de 2016 (n=33, 71,11%) para o segundo semestre do mesmo ano (n=91, 98,91%) e conseguinte piora em 2017 (n=89, 93,68%).

Conclusão

O agente mais isolado foi o *Staphylococcus* coagulase negativo, seguido por *Klebsiella pneumoniae* e *Candida parapsilosis*. Agentes classicamente descritos como preditores de IRAS em UTIs neonatais, tais como *S. aureus* e *E. coli* não foram largamente identificados, sendo este, portanto, um perfil particular das UTIs neonatais da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

Palavras-chave: Hemocultura; UTI neonatal; IRAS; perfil de sensibilidade; resistência bacteriana.

INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) correspondem a um frequente efeito adverso ainda presente nos serviços de saúde. Além de possuírem alta morbidade e mortalidade, representam um custo a mais para a saúde pública, aumentam o tempo de internação e são um risco para o surgimento de bactérias resistentes (ANVISA, 2017a). São um grave problema de saúde pública, que repercutem diretamente sobre a segurança do paciente e sobre a qualidade dos serviços de saúde (ANVISA, 2016).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2014) as IRAS afetam centenas de milhões de pacientes em todo mundo a cada ano, levando a uma mortalidade

significativa e perdas financeiras para os sistemas de saúde. A cada 100 pacientes hospitalizados, 7 em países desenvolvidos e 10 em países em desenvolvimento irão adquirir pelo menos uma IRAS. Os pacientes mais afetados são aqueles admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e neonatos.

As UTIs acomodam pacientes graves ao ponto de necessitarem de monitorização contínua, materiais específicos e condutas intervencionistas para o manejo clínico (ANVISA, 2010). O uso destes equipamentos, na tentativa da estabilização clínica, está associado o surgimento de infecções relacionadas à assistência em saúde por meio da colonização de sítios orgânicos. As Infecções do Trato Respiratório, Trato Urinário, Corrente Sanguínea e Sítio Cirúrgico correspondem às principais IRAS (ANVISA, 2017a).

O intenso uso de dispositivos invasivos e a imaturidade do sistema imunológico dos recém-nascidos admitidos em UTIs aumenta o risco de desenvolvimento de IRAS, sendo a infecção primária de corrente sanguínea mais frequente nesses pacientes (PESSOA-SILVA *et al.*, 2004). Essas infecções representam uma das principais causas de morbimortalidade em pacientes de UTIs neonatais, sendo esses pacientes mais vulneráveis e mais atingidos por esses efeitos adversos (FERREIRA *et al.*, 2013). É necessário manter um sistema de vigilância ativa contra infecções na tentativa de definir intervenções e contribuir na prevenção e controle das IRAS na população neonatal (FERREIRA *et al.*, 2013).

A microbiota bacteriana hospitalar é dotada particularmente de uma maior resistência aos antimicrobianos (TAVARES, 2014). Essa resistência se dá pelo uso de antibióticos, que muitas vezes são utilizados de modo empírico e com amplo espectro de ação, por grande parte dos pacientes internados, o que acentua a possibilidade de uma nova geração de bactérias resistentes (GRILO *et al.*, 2013) e acarreta uma série de consequências clínicas e econômicas graves, relativas ao aumento da morbidade e mortalidade (LOUREIRO *et al.*, 2016)

É com o intuito de prevenir e diminuir os danos causados pelas IRAS, que cada CCIH tem o papel de produzir, analisar e divulgar os indicadores de IRAS para a direção e equipe do serviço de saúde, assim como desenvolver ações para a redução da densidade de incidência dessas infecções (ANVISA, 2010). Para tanto, é necessário a obtenção e análise dos dados correspondentes à incidência, etiologia e

susceptibilidade aos antibióticos dos prováveis microrganismos colonizadores do ambiente hospitalar e delimitar um plano de ação terapêutico, sob uso responsável de drogas antimicrobianas, na tentativa de minimizar a resistência desses organismos.

Mais de 30% dos neonatos são afetados por IRAS e quando comparados a população pediátrica, sua prevalência pode ser até cinco vezes maior. Associado a isso, no Brasil é estimado que 60% da mortalidade infantil ocorra no período neonatal e a sepse neonatal seja uma das principais causas (PESSOA-SILVA et al., 2004). É possível atribuir um aumento dos custos resultantes do incremento do número de medicamentos utilizados, tempo de internação hospitalar, exames e estudos diagnósticos adicionais e perdas de dias de trabalho de pais e/ou responsáveis nos casos de IRAS neonatal (SPIR, 2007).

O entendimento do perfil microbiológico de cada instituição é de suma importância para guiar a conduta frente a suspeita de uma infecção hospitalar, principalmente nas unidades de terapia intensiva, devido a alta morbimortalidade dessas afecções e altos custos para o sistema de saúde. A ANVISA (2016), como parte do Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, coloca que a vigilância e o monitoramento dos indicadores de IRAS pelas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar é essencial para a redução da incidência das IRAS, principalmente quando aliadas ao desenvolvimento de um programa de prevenção e controle dessas infecções.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e transversal que foi conduzido por duas vertentes para atingir os objetivos propostos: I – Identificação da prevalência de microrganismos nas hemoculturas da UTI neonatal e II - Avaliação do perfil de resistência e suscetibilidade aos antibióticos mais utilizados na prática clínica.

Utilizou-se como amostra do estudo os resultados de hemoculturas e seus respectivos antibiogramas realizados por pacientes internados na UTI neonatal da FSCMPA de janeiro de 2016 a julho de 2017, arquivados na ACIH deste hospital, totalizando 1155 hemoculturas, sendo 643 classificadas como IRAS, sendo estas as únicas incluídas para análise.

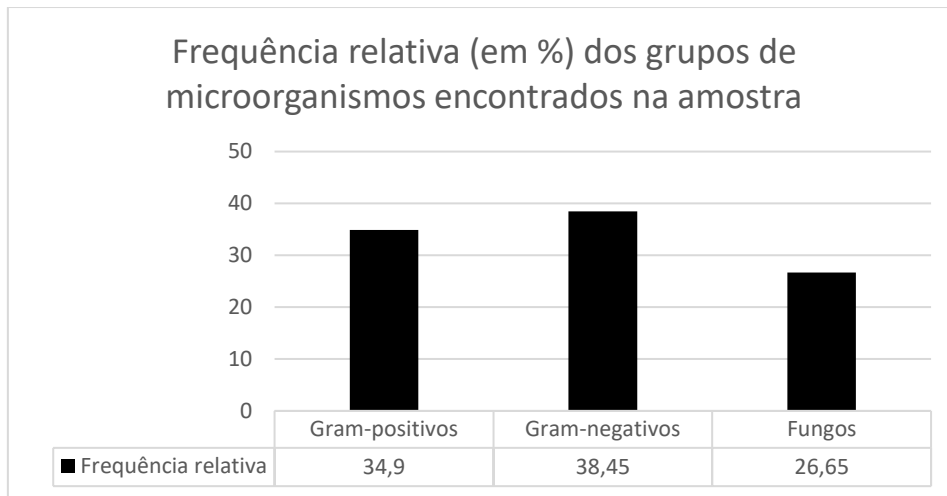
A coleta se iniciou após a liberação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa e serão respeitadas as Normas de Pesquisa envolvendo seres humanos, conforme a Resolução nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde. Para utilização dos dados de prontuários nesta pesquisa, os pesquisadores e orientadora assinaram o TCUD.

Os dados são referentes aos resultados das hemoculturas positivas, constados nos arquivos da ACIH da FSCMPA, a partir das quais pôde ser identificada a prevalência dos microrganismos causadores de IRAS dentro da UTI neonatal da Santa Casa de Misericórdia do Pará. Além disso, foi realizado o registro do perfil de sensibilidade bacteriana para os seguintes medicamentos: oxacilina, vancomicina, cefepime, meropenem e colistina, sendo os microrganismos classificados entre sensíveis, resistentes e multidroga-resistentes, estes últimos quando resistentes a oxacilina e vancomicina no caso dos gram-positivos ou resistentes a cefepime e meropenem no caso dos gram-negativos. Em relação à sensibilidade fúngica, não foi avaliado o perfil de sensibilidade dos microorganismos, mas sim a MIC aos fármacos fluconazol e anfotericina B, sendo separados em dois grupos: menor ou igual a um (≤ 1) ou maior que um (>1).

RESULTADOS

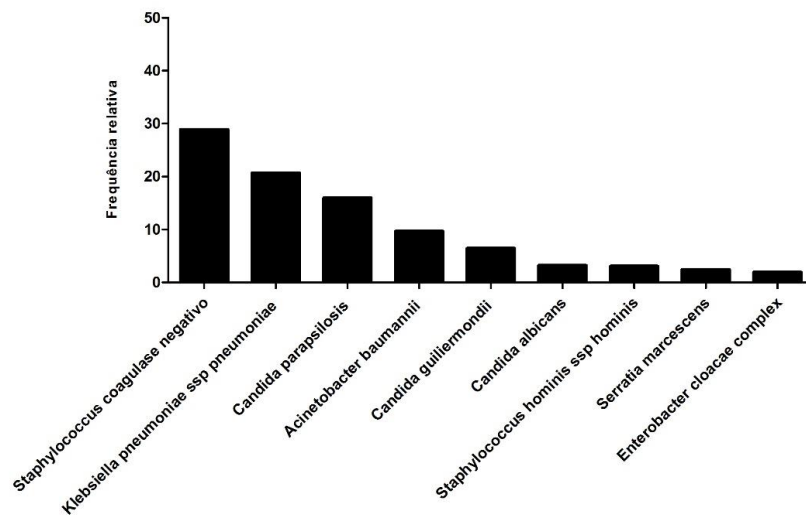
Após separação das hemoculturas por classificação – IRAS, contaminação ou colonização – pôde-se chegar a 619 casos, que correspondem ao N total deste trabalho. Na avaliação do tipo de microrganismo, representada na figura 1, a maior frequência apresentada foi de bactérias gram-negativas ($n=238$; 38,45%), seguido pelas gram-positivas ($n=216$, 34,9%) e fungos ($n=165$, 26,65%).

Figura 1 - Frequência relativa do tipo de microrganismo avaliado



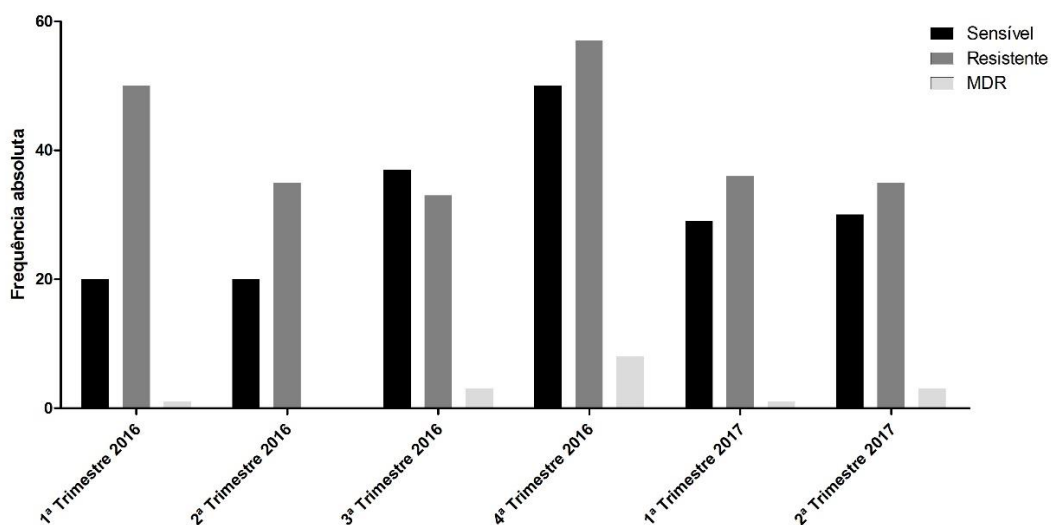
Quanto a frequência relativa dos agentes avaliados, a maior frequência dentre as bactérias gram-positivas foi da *Staphylococcus coagulase negativa* (n=179, 28,91%), nas gram-negativas foi da *Klebsiella pneumoniae ssp* (n=128, 20,67%), e do *Candida parapsilosis* entre os fungos (n=99, 15,99%). Foram apresentados os dez agentes mais frequentes da amostra avaliada no Gráfico 2 – Avaliação da frequência relativa dos agentes avaliados. Agentes como: *Serratia marcescens*; *Enterobacter cloacae complex*; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Escherichia coli*; *Staphylococcus saprophyticus*; *Enterococcus faecalis*; *Burkholderia cepacia*; *Staphylococcus capitis*; *Acinetobacter iwoffii*; *Candida haemuloni*; *Candida tropicalis*; *Enterobacter cloacae spp cloacae*; *Enterobacter cloacae spp dissolvens*; e *Klebsiella oxytoca* tiveram frequência <2,5%.

Figura 2 - Frequência relativa dos agentes mais identificados



O gráfico 3 avalia a sensibilidade, resistência e MDR para todas as bactérias avaliadas a cada trimestre. O maior número de agentes bacterianos isolados se deu no 4º trimestre de 2016 (n=121, 26,65%). É possível inferir que em todos os trimestres avaliados a frequência de bactérias com resistência a pelo menos 1 droga avaliação foi maior que a sensibilidade a todas as drogas testadas, enquanto que o 4º trimestre de 2016 apresentou a maior frequência de bactérias nas três classificações: sensíveis (n=53, 43,80%), resistentes (n=60, 49,58%) e MDR (n=8, 6,62%) - estes relacionados a bactérias do gênero *Acinetobacter*.

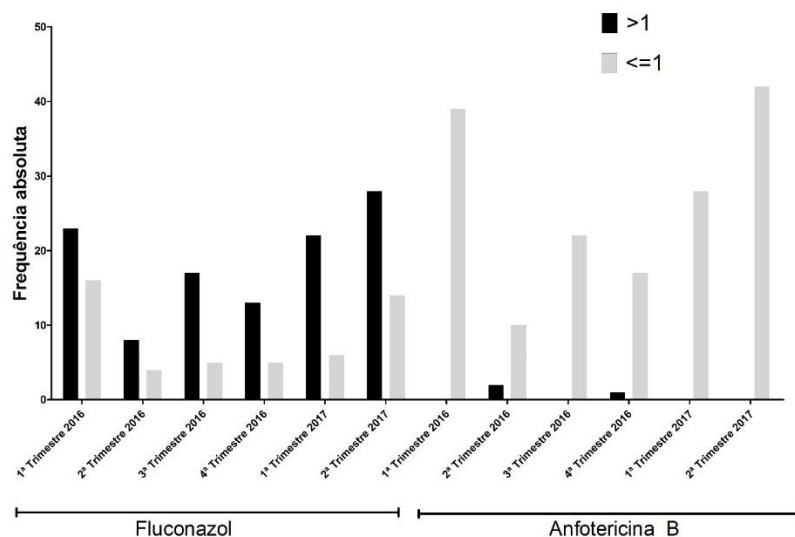
Figura 3 – Frequências absolutas dos perfis sensível, resistente e multidroga resistente (MDR) por trimestre.



A avaliação por trimestre do MIC dos fungos consta no gráfico a seguir (figura 4). A maior frequência destes agentes aconteceu no 2º trimestre de 2017 (n=42, 25,45%). Em relação a este grupo, optou-se por não utilizar os perfis sensibilidade e resistência, por conta dos poucos resultados de resistência, sendo a maior proporção de resistentes à fluconazol no 4ª trimestre de 2016 (n=3; 16,67%) e à anfotericina B houve maior proporção de fungos resistentes no segundo trimestre de 2016 (n=2; 16,67%). Apenas um caso de resistência aconteceu com MIC ≤ 1 , em março de 2016, ao fármaco fluconazol, com o agente *Candida guilliermondii*. Os demais (n=7) ocorreram com MIC >1 , sendo quatro ao fluconazol e três a anfotericina B.

Em relação ao fluconazol, a maior parte das amostras apresentou MIC >1 (n=114, 69,09%), com maior número no 2º trimestre de 2017 (n=27, 23,68%). Já para a Anfotericina B, a quase totalidade das amostras apresentou MIC ≤ 1 (n=162, 98,18%), com maior número também no 2º trimestre de 2017 (n=42, 25,92%).

Figura 4 – Frequência absoluta, por trimestre, dos fungos e seus valores de MIC (>1 ou ≤ 1) para fluconazol e anfotericina B.



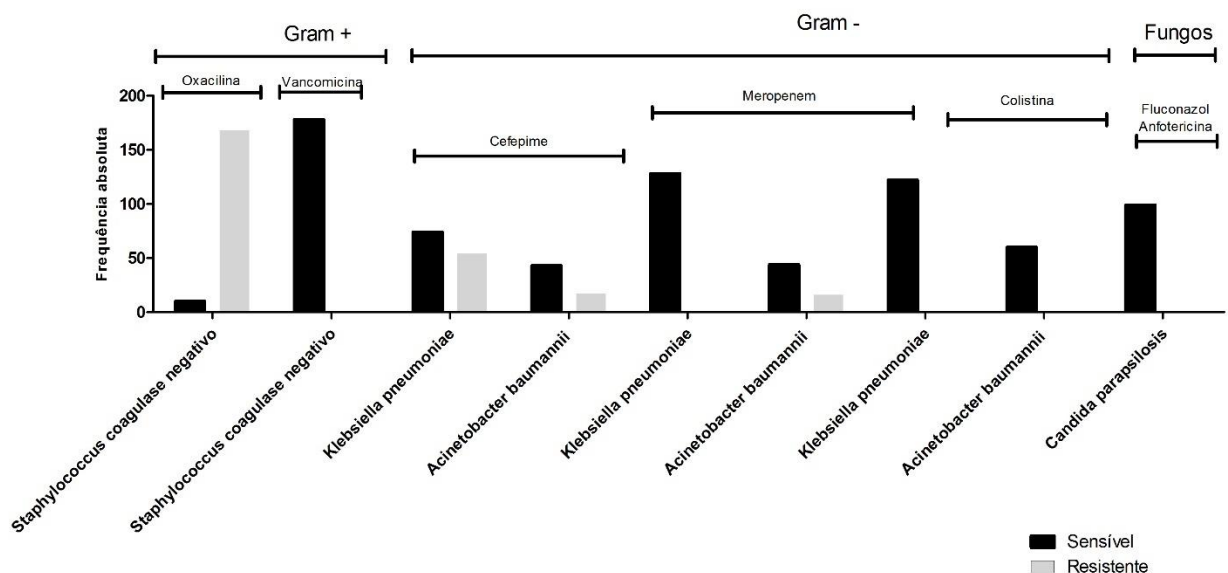
No gráfico 5, apresentado a seguir, optou-se por usar somente os quatro agentes mais frequentes da amostra: *Staphylococcus coagulase negativo*, *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Candida parapsilosis*. O gráfico apresenta o perfil de resistência de cada um dos agentes para as medicações avaliadas, segundo tipo (gram-positivo, gram-negativo ou fungo).

O agente gram-positivo avaliado foi o *Staphylococcus coagulase negativo*, o qual apresentou grande resistência à oxacilina, sendo sensível em apenas 6,14% dos casos (n=11), entretanto 100% (n=179) se mostrou sensível à vancomicina.

Em relação aos gram-negativos, a *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*, observou-se sensibilidade de 40,62% ao cefepime (n=52) e resistência de 59,38% (n=76), além de 100% de sensibilidade ao meropenem e à colistina. Quanto ao *Acinetobacter baumannii*, 16 casos foram MDR (26,67%), um caso (1,67%) foi resistente apenas ao fármaco cefepime e os demais (n=43, 71,67%) demonstraram sensibilidade a todos os fármacos avaliados (figura 6).

Todos os casos (n=99) relacionados ao *Candida parapsilosis*, representante dos fungos, demonstrou 100% de sensibilidade tanto ao fluconazol quanto a anfotericina, independente do valor do MIC.

Figura 5 – Frequência absoluta versus perfil de sensibilidade para os agentes mais encontrados na amostra e suas respectivas drogas, de acordo com seus grupos (gram-positivo, gram-negativo ou fungo) no período total de estudo.



Ao se avaliar a proporção semestral de casos MDR - resistência ao cefepime e ao meropenem - pelo número de casos por *Acinetobacter sp.* (figura 7), percebeu-se largo crescimento do primeiro para o segundo semestre de 2016, de 9,09% (n=1) para 29,62% (n=8), com leve queda nos sete primeiros meses de 2017 (n=7, 29,16%). Comparando-se com o total de casos por BGNs (figura 8), há a mesma tendência, com aumento de 2,6% (n=1) para 8,51% (n=8) do primeiro para o

segundo semestre de 2016 e leve queda nos sete primeiros meses de 2017 (n=7, 6,67%).

Figura 6 – Distribuição dos casos de MDR por semestre estudado.

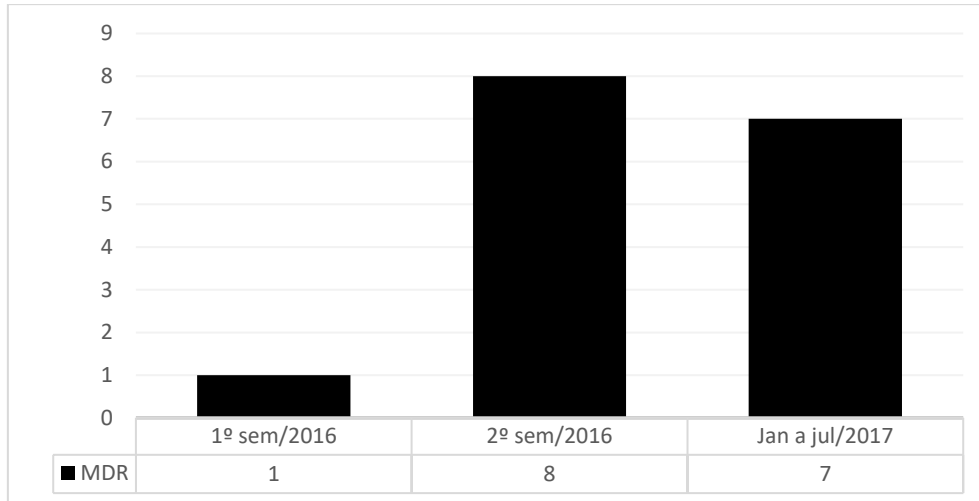


Figura 7 – Frequência relativa dos casos MDR em relação a todos os casos por *Acinetobacter sp.* por semestre de estudo.

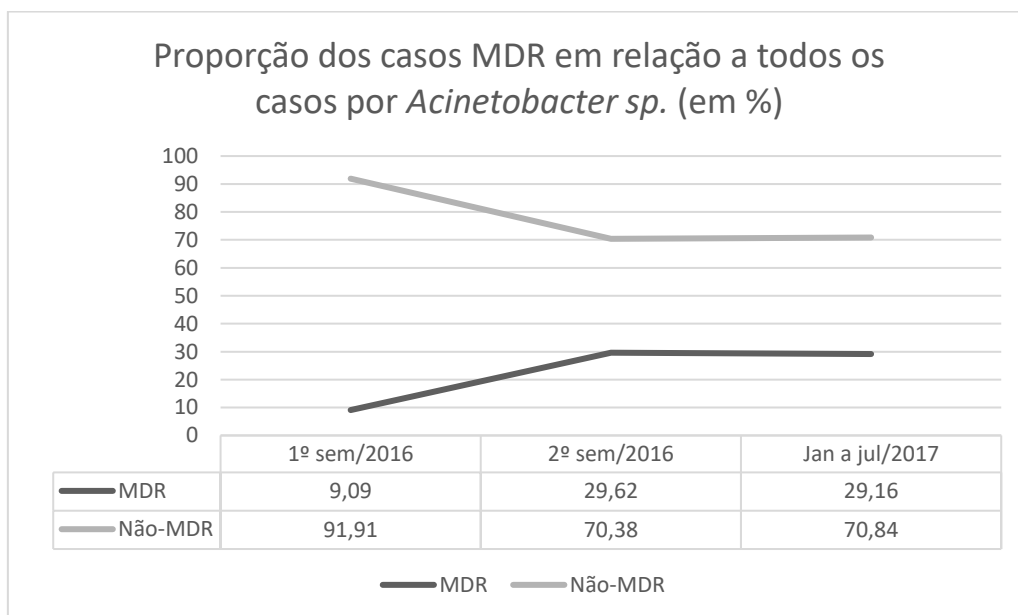
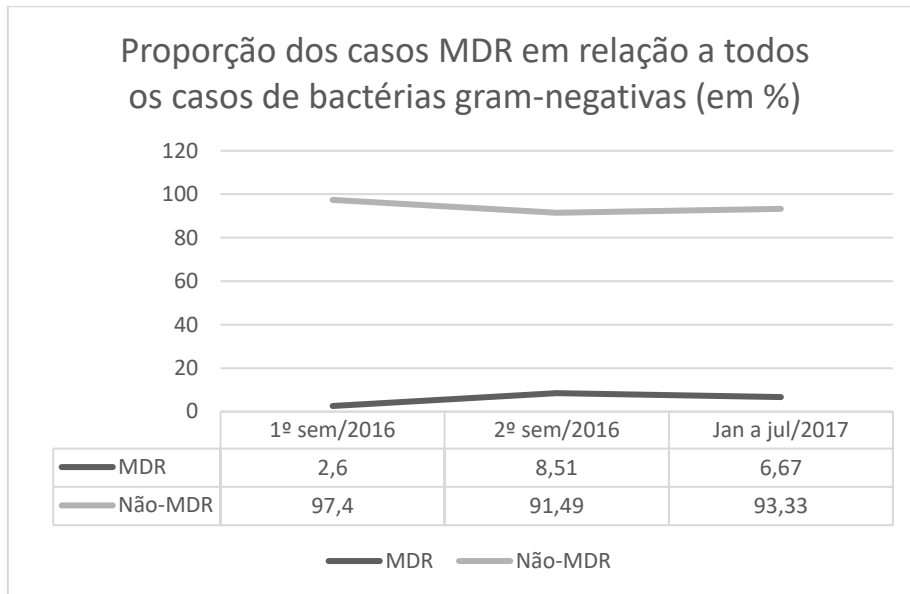


Figura 8 – Frequência relativa dos casos MDR em relação a todos os casos por *Acinetobacter sp.* por semestre de estudo.



Quanto ao perfil de sensibilidade das bactérias, optou-se por aprofundar as análises por semestre de acordo com as drogas utilizadas para cada grupo: oxacilina e vancomicina para os gram-positivos e cefepime, meropenem e colistina para os gram-negativos.

As BGPs apresentaram larga resistência a oxacilina (figura 9) em todo o período estudado. Houve crescimento entre o primeiro semestre de 2016 (n=78, 89,65%) e o segundo semestre do mesmo ano (n=65, 94,2%). Nos primeiros meses de 2017 houve decréscimo, sendo o período com menor resistência no estudo (n=46, 83,63%). Já para a vancomicina, a sensibilidade foi de 100% em todo o tempo do estudo (figura 10).

Figura 9 – Frequência relativa do perfil de sensibilidade das BGPs em relação à oxacilina por semestre estudado.

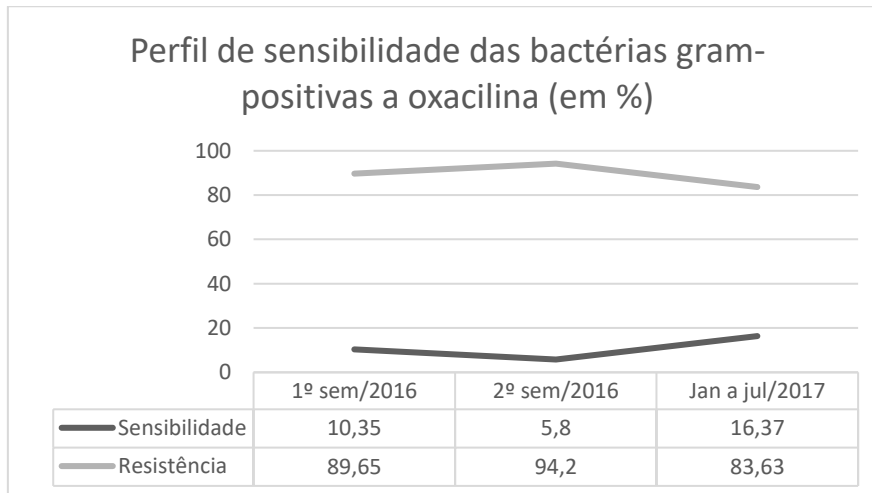
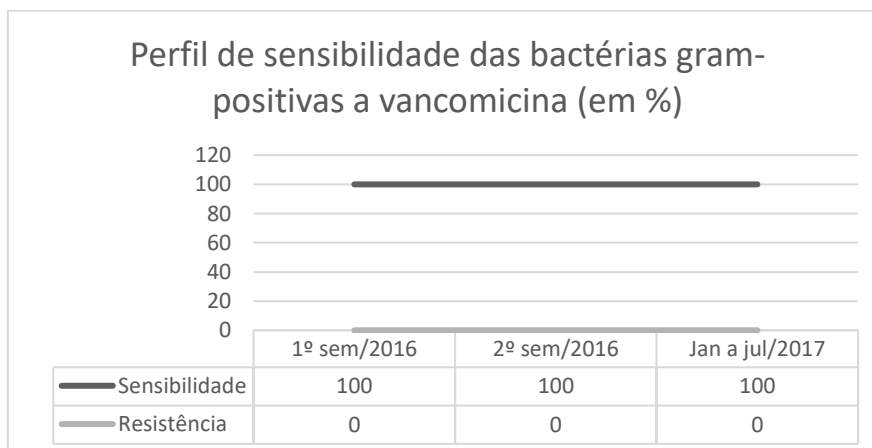


Figura 10 - Frequência relativa do perfil de sensibilidade das BGPs em relação à vancomicina por semestre estudado.



As BGNs, por sua vez, apresentaram diferentes evoluções no perfil de sensibilidade por semestre. Em relação ao cefepime (figura 11), houve melhora da sensibilidade entre o primeiro semestre de 2016 (n=32, 71,11%) e o segundo semestre do mesmo ano (n=80, 75,47%). Em 2017, por sua vez, houve diminuição da sensibilidade (n=56, 52,33%). Para o meropenem (figura 12) houve piora da sensibilidade do primeiro semestre de 2016 (n=44, 97,77%) para o segundo semestre do mesmo ano (n=87, 91,57%) e melhora em 2017 (n=97, 93,26%).

Por último, para a colistina (figura 13), a tendência foi a mesma da vista ao cefepime: melhora da sensibilidade do primeiro semestre de 2016 (n=33, 71,11%) para o segundo semestre do mesmo ano (n=91, 98,91%) e conseguinte piora em

2017 (n=89, 93,68%). É importante ressaltar que todos os casos de resistência a colistina se deram com a bactéria *Serratia marcescens*, portanto o perfil acompanhou proporcionalmente tal agente.

Figura 11 - Frequência relativa do perfil de sensibilidade das BGNs em relação ao cefepime por semestre estudado.

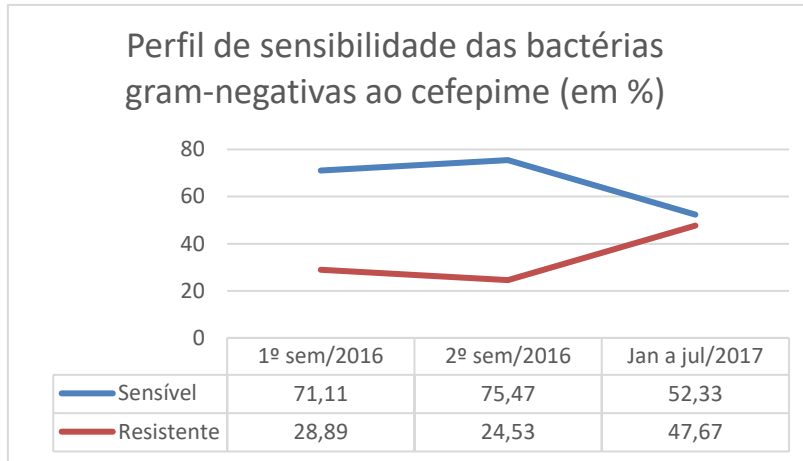


Figura 12 - Frequência relativa do perfil de sensibilidade das BGNs em relação ao meropenem por semestre estudado.

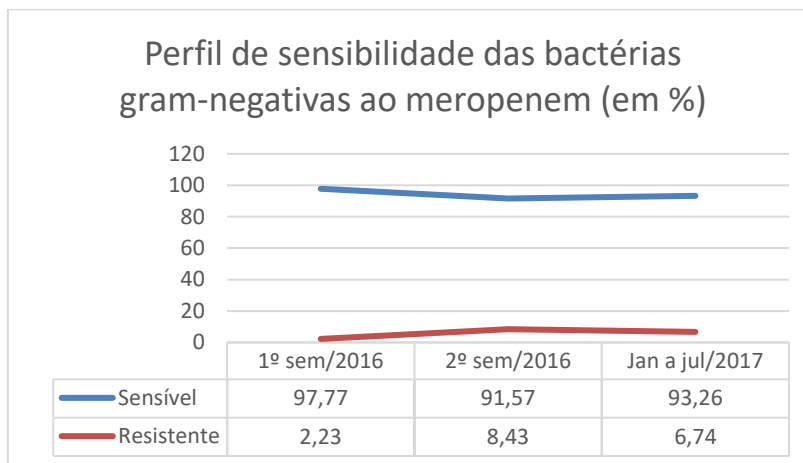
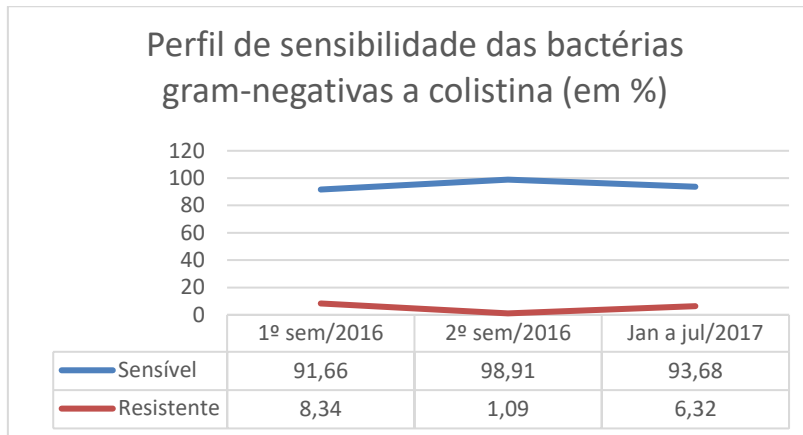


Figura 13 - Frequência relativa do perfil de sensibilidade das BGNs em relação à colistina por semestre estudado.



DISCUSSÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) correspondem a um frequente efeito adverso ainda presente nos serviços de saúde, principalmente no grupo de neonatos. Segundo Calil (2001), há uma maior suscetibilidade a infecções neste grupo, aliado a fatores de exposição durante o tratamento.

No presente estudo, 619 hemoculturas positivas diagnosticadas com agentes etiológicos de IRAS foram identificadas em um ano e meio nas UTIs neonatais da FSCMPA. Lopes et al (2008) identificaram 430 casos em cinco anos de estudo, enquanto Contreras et al (2007) detectaram 44 casos em onze meses e Urzedo et al (2014) verificaram a ocorrência de 1096 casos, porém em um estudo de 16 anos. Acredita-se que o elevado N em relação ao tempo de estudo seja relacionado, principalmente, ao fato da FSCMPA ser a referência estadual em neonatologia, recebendo grande demanda deste grupo de pacientes.

Quanto aos agentes etiológicos, as IRAS vêm passando por uma mudança no perfil destes. Múltiplos fatores estão associados, porém pode-se destacar o aumento da prematuridade, que acarreta em um número maior de recém-nascidos imaturos recebendo cuidados intensivos. Há, por exemplo, uma tendência ao aumento de participação de bactérias gram-negativas (Wicker et al, 2011). Nesta amostra, os agentes isolados foram divididos em três grupos: BGNs, as quais foram maioria, com quase 40% dos casos, seguidas pelas BGP e fungos, respectivamente.

Tais resultados são corroborados por outros estudos, como o de Urzedo et al (2014), onde 53,8% dos agentes foram BGNs, Freitas et al (2012), com 61,5% dos agentes de tal grupo e Gyawali & Sanjana (2013), com 55,9%. Tais bactérias estão associadas com maior mortalidade, principalmente em prematuros (Wicker et al, 2011; Cohen-Wolkowicz, 2009; Gordon & Isaacs, 2006; Alfaleh et al, 2010) e, de acordo com Macharashvili et al (2009), tal predominância é mais comum em países desenvolvidos. Um estudo, entretanto, Contreras et al (2007), identificou que 60% dos casos foram por BGPs.

Isoladamente, os agentes mais identificados no estudo foram o *Staphylococcus* coagulase negativo (SCN), a *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae* e o *Candida parapsilosis*. Outros estudos corroboram com a predominância dos SCNs nas IRAS neonatais. A prevalência variou, com valores de 19,2%, 31,6%, 42,8%, 34,9% e 34,3% (DA SILVA et al., 2013; DOS SANTOS & DE BRITO, 2012; CATARINO et al., 2012; LOPES et al., 2008; URZEDO et al., 2014).

Os SCNs são largamente apontados na literatura como os principais agentes de IRAS neonatal (HEMELS et al, 2011; STOLL et al, 2002; VAN DEN HOOGEN et al, 2010; CURTIS & SHETTY, 2008; DAL-BÓ, SILVA & SAKAE, 2012). As principais espécies deste grupo relacionadas a processos infecciosos são: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, dentre outros, sendo o *S. epidermidis* o agente mais associado, inclusive em território brasileiro (KLOSS & BANNERMAN, 1994; CUNHA et al., 2002; CHANG et al., 2003).

Chung et al (2010) isolou 90,6% de bactérias Gram-positivas em hemoculturas em uma UTI neonatal no Mato Grosso do Sul, dentre as quais 72,4% foram resistentes à oxacilina, com o predomínio de *Staphylococcus* coagulase negativo (58,6%) nos resultados.

Este grupo de bactérias é considerado oportunista, estando associado a fatores como: exposição a procedimentos de alto risco, principalmente os invasivos, como cateteres e próteses artificiais e longa permanência em ambiente hospitalar (KLOSS & BANNERMAN, 1994; CHANG et al., 2003; RUPP et al., 2005), além de caracteristicamente, segundo Freeman et al (1990) acometerem indivíduos frágeis imunologicamente, como os recém-nascidos, principalmente os prematuros ou os de

baixo peso, já que frequentemente estes necessitarão de procedimentos invasivos para drogas ou nutrientes, sendo, portanto, microorganismos típicos de UTIs neonatais.

A infecção fúngica é facilitada nos neonatos por diversos fatores, tais como a prematuridade, fragilidade imunológica, tempo de internação, uso de antibióticos de amplo espectro – supressão da flora bacteriana, uso de corticoesteroides, além do uso de cateteres e sondas, próprios das UTIs (BAILEY, 1991; MILLER, 1995). Para tal grupo, a espécie mais isolada foi *Candida parapsilosis*, com 60% dos casos fúngicos, a qual segundo Matsumoto et al (2001), Saiman (1998) e Sandven (2000), é o fungo mais isolado entre os neonatos, fato corroborado por Hinrichsen et al (2008), os quais identificaram 33% de *C. parapsilosis* contra 29% de *C. albicans*.

Por outro lado, Xavier et al (2008) e Krebs, Diniz & Vaz (2000) afirmam que o agente mais isolado é a *Candida albicans*, porém a *Candida parapsilosis* também tem papel importante nos neonatos. Soares, Oliveira & Carneiro (2013) isolaram 27,8% de *C. albicans* contra 25% de *C. parapsilosis*.

A sensibilidade do *Candida parapsilosis* foi de 100% em todo o período estudado ao fluconazol e à anfotericina B. Soares, Oliveira & Carneiro (2013) identificaram a sensibilidade de 87,5% à anfotericina B para *C. parapsilosis* e de 100% para as demais espécies, o que evidencia a alta sensibilidade do grupo a este antifúngico.

Menezes et al (2012) demonstraram, por sua vez, sensibilidade tanto à anfotericina B quanto ao fluconazol, com médias de MIC <0,7 em todos os testes. A diferença encontrada nos valores de MIC da anfotericina B em relação ao fluconazol se deve principalmente à potência antifúngica da primeira, que é maior.

Todos os casos MDR da amostra foram devido ao *Acinetobacter spp.* Fatores de risco para infecção por este agente incluem prematuridade e muito baixo peso ao nascer (MITTAL et al., 2015). Segundo Martins & Barth (2013), Peleg, Seifert & Paterson (2008) e Mak (2009), a utilização prolongada de fluoroquinolonas, carbapenêmicos e cefalosporinas de amplo espectro contribuem para o aparecimento de cepas MDR, sendo inclusive um fator mais importante que a transmissão por profissionais da saúde (ANVISA, 2007). A resistência do *A. baumannii* evidenciada por Almeida, Breda e Silva (2014) aos carbapenêmicos

(90,3%), é um exemplo de como o tratamento empírico dessas infecções representam um desafio para a equipe assistencial.

No presente estudo, entretanto, mais de 70% dos *Acinetobacter spp.* foram sensíveis a cefepime e meropenem. Urzedo et al (2014), por exemplo, identificaram 68% de sensibilidade a cefalosporinas, já Sader et al (2004), através do estudo SENTRY, notaram sensibilidade de 33,8% ao cefepime e 90,8% ao meropenem entre os anos de 1997 e 2001 no Brasil.

Nos 19 meses estudados, foi possível isolar 15 *Serratia marcescens* como causadora de IRAS, representando 2,33% do total de hemoculturas e correspondendo a 6,30% das bactérias gram-negativas. Deste contingente, a maior parte das *S. marcescens* foi resistente ao cefepime (n = 11, 73,33%), enquanto que a totalidade dos agentes isolados se mostrou sensível ao meropenem e resistente à colistina. A resistência a colistina da *S. marcescens* é natural e amplamente documentada, sendo esta bactéria também naturalmente resistente a tetraciclina, amoxicilina, cefalotina, entre outros antibióticos (STOCK; GRUEGER; WIEDEMANN, 2001).

A *Serratia marcescens* é um conhecido patógeno causador de infecções hospitalares e tem sido apontado como responsável por surtos, particularmente em neonatos em condições graves e pacientes inseridos em unidades de terapia intensiva (MERKIER et al, 2013). Sua resistência natural à colistina, um antibiótico normalmente administrado como última tentativa de tratamento contra enterobactérias multidroga-resistentes - como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* - diminui as possibilidades terapêuticas frente a cepas resistentes de *S. marcescens*. Hejazi e Falkiner (1997), afirmavam que a sensibilidade da *S. marcescens* era notável ao cefepime, inclusive apresentando menor MIC do que outros bacilos gram-negativos. É possível observar que este padrão mudou com o passar do tempo, restando a preocupação em relação à resistência aos carbapenêmicos mediada por β -lactamases, que apesar de rara, já é descrita por Peloso, Barros e Santos (2010).

De todas as hemoculturas analisadas na FSCMPA cujo resultado constava agentes gram-negativos, um total de 37,81% foi considerado resistente ao cefepime. Dentro desta categoria, 59,38% das cepas de *K. pneumoniae* isoladas se mostraram

resistentes ao cefepime. Número consistente com os achados de Almeida, Breda e Silva (2014), no Paraná, que observaram 41% de resistência das enterobactérias isoladas em hemoculturas ao cefepime, assim como 60,4% de *K. pneumoniae* resistentes à cefalosporina de quarta geração.

Em contrapartida, entre todas as infecções de corrente sanguínea causadas por enterobactérias observadas por Alves (2012), no Rio Grande do Sul, apenas 16% se mostraram resistentes ao cefepime, sendo 15% causadas por *K. pneumoniae* produtora de ESBL e 1% causadas por *Enterobacter spp.* Porém, um estudo realizado no Hospital Universitário Santa Maria, também no Rio Grande do Sul, evidenciou que 55,3% dos isolados nosocomiais de enterobactérias foram descritos como resistentes ao cefepime (SEIBERT, 2014).

A importância do perfil de sensibilidade ao cefepime reflete diretamente no desfecho clínico do paciente, como demonstrado por Schwaber e Carmeli (2007) na avaliação de 204 bacteremias por bacilo Gram negativo, infecções que o MIC para cefepime era igual a 8 apresentaram mortalidade de 56,3% se comparado com 24,1% de infecções com MIC < 8mg/L.

Em relação à resistência ao meropenem, apenas algumas cepas de *Acinetobacter baumannii* foram classificadas como resistentes, correspondendo a 6,72% dos gram-negativos isolados. Agentes como *Klebsiella pneumoniae* se mostraram 100% sensíveis ao meropenem, descartando a existência de cepas produtoras de carbapenemase isoladas nas hemoculturas neonatais.

A enzima KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) é uma β -lactamase que confere resistência bacteriana aos carbapenêmicos, identificada em basicamente todas as enterobactérias, porém com predomínio das *K. pneumoniae*, de acordo com Seibert et al, 2014. Em seu estudo, em culturas suspeitas produtoras de KPC, a *K. pneumoniae* apresentou maior resistência aos carbapenêmicos (62%), seguida de *Enterobacter sp.* (19,1%).

Entre as enterobactérias produtoras de KPC isoladas por Alves e Behar (2013), em Porto Alegre, 53% foram *K. pneumoniae*, seguido de *S. marcescens* (20%). Neste estudo, foi possível associar uma alta morbi-mortalidade com a infecção por bactérias produtoras de KPC, o que torna relevante conhecer os

padrões epidemiológicos locais e o perfil de sensibilidade para detecção precoce dessas cepas.

Apesar de poucos *S. aureus* terem sido isolados nas hemoculturas da FSCMPA (n=7), em apenas uma amostra foi demonstrada resistência à oxacilina, enquanto todos os exemplares foram sensíveis à vancomicina. Dentre os *Staphylococcus* coagulase negativo, somente 6,14% (n=11) se mostrou sensível à oxacilina.

O estudo SENTRY (2004), que analisou isolados de pacientes hospitalizados entre 1997 a 2001 na América Latina, evidenciou que 65% dos *Staphylococcus aureus* causadores de bacteremia foram sensíveis à oxacilina e 100% sensíveis à vancomicina. Em relação à bacteremia por *Staphylococcus* coagulase negativo, apenas 19,6% eram sensíveis à oxacilina e 100% sensível à vancomicina.

Enterococcus spp., naturalmente resistentes à oxacilina, foram 97,4% susceptíveis à vancomicina. Weiner et al (2016), entre os anos de 2011 a 2014, determinou o perfil de resistência à oxacilina dos *S. aureus* isolados em infecções de corrente sanguínea variando entre 50,7% a 52,6%. Com base nesses dados, é importante ressaltar a baixa incidência de *S. aureus* resistentes à oxacilina (MRSA) como causadores de IRAS neonatais no estudo atual.

CONCLUSÃO

Reforça-se a importância do entendimento do perfil microbiológico de cada instituição. A má conduta frente a suspeita de uma infecção hospitalar pode gerar aumento da resistência bacteriana, altos custos para o sistema de saúde e aumento da morbimortalidade dessas afecções, portanto ter um guia, como o perfil, é fundamental para evitar tais situações.

O agente mais isolado foi o *Staphylococcus* coagulase negativo, seguido por *Klebsiella pneumoniae* e *Candida parapsilosis*. Agentes classicamente descritos como preditores de IRAS em UTIs neonatais, tais como *S. aureus* e *E. coli* não foram largamente identificados, sendo este, portanto, um perfil particular das UTIs neonatais da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

Salienta-se a necessidade de um estudo com maior detalhamento dos dados, para verificar fatores inerentes aos recém-nascidos, tais como peso e idade ao nascer, condições de pré-natal e parto, sexo, dentre outros.

A partir deste estudo, será possível melhor programação terapêutica para as infecções de corrente sanguínea nas UTIs neonatais da FSCMPA, contribuindo para diminuição da resistência microbiana, da morbimortalidade e das despesas em saúde pública.

REFERÊNCIAS

- 1) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. 2. ed. Brasília: 2017a. (Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Critérios+Diagnósticos+de+IR+AS++2+Ed/b9cd1e23-427b-496f-b91a-bbdae23ece63>>. Acesso em: 25 jun. 2017.
- 2) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Indicadores Nacionais de Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde**. 2010. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Indicadores+Nacionais+de+Infec%C3%A7%C3%B5es+Relacionadas+%C3%A0+Assist%C3%Aancia+%C3%A0+Sua%C3%BAdade/daef83da-e2ac-477e-8141-a31f3146a2c6>>. Acesso em: 25 jun. 2017.
- 3) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Investigação e controle de bactérias multirresistentes**. 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/reniss/manual%20_controle_bacterias.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 4) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Modulo 4: Procedimentos Laboratoriais: da requisição do exame à análise microbiológica e laudo final/Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Brasilia: Anvisa, 2013b.
- 5) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (PNPCIRAS) 2016 – 2020. 2016**. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3074175/PNPCIRAS+2016-2020/f3eb5d51-616c-49fa-8003-0dcb8604e7d9>>. Acesso em: 25 jun. 2017.

- 6) ALFALEH, K. M. Incidence of Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birth Weight Infants in a Tertiary Hospital: An ongoing challenge. **Sultan Qaboos Univ Med J.** 2010;10(2):227-30.
- 7) ALMEIDA, B. M. M.; BREDA, G. L.; SILVA, M. G. Proporção de bactérias multirresistentes de um hospital público sul-brasileiro. **Revista Médica da Ufpr**, Curitiba, v. 1, n. 1, p.5-9, 31 mar. 2014. Disponível em: <http://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/download/40679/pdf_40679>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 8) ALMEIDA NETO, J. A. R. de. **Características das hemoculturas em pacientes internados em um hospital universitário da cidade de Salvador, Bahia, de 2007 a 2011.** 2013. 49 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013. Disponível em: <<http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/13992>>. Acesso em: 14 jun. 2017.
- 9) ALVES, A. P.; BEHAR, P. R. P. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Kpc em um hospital terciário do sul do Brasil. **Revista da Amrigs**, Porto Alegre, v. 3, n. 57, p.213-218, jul. 2013. Disponível em: <<http://www.amrigs.com.br/revista/57-03/1226.pdf>>. Acesso em: 13 dez. 2017
- 10) ALVES, M. D. **Efeito da dose de cefepime, piperacilina-tazobactam e meropenem na mortalidade de pacientes com infecção de corrente sanguínea por enterobactérias.** 2012. 109 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/61901/000867141.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 11) BAILEY, J.E. Neonatal candidiasis: the current challenge. **Clin. Perinatol.** 18(2):263-80, 1991.
- 12) BOKULICH, N. A.; MILLS, D. A.; UNDERWOOD, M. A. Surface Microbes in the Neonatal Intensive Care Unit: Changes with Routine Cleaning and over Time. **Journal of Clinical Microbiology**, 51(8), 2617–2624. 2013
- 13) CATARINO, C. F.; MARTINS, A. C. S.; SILVA, A. P. A. M. Perfil epidemiológico das infecções primárias de corrente sanguínea em uma unidade de terapia intensiva neonatal. **R. pesq.: fundam. online.** jan/mar. 5(1):3229-57
- 14) CHANG, M.R. et al. Surveillance of pediatric infections in a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 7, n. 2, p. 149-160, 2003.

- 15) COHEN-WOLKOWIEZ, M. et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. **Pediatr Infect Dis J.** 2009;28(12):1052-6.
- 16) COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Epidemiology of Hematogenous Infections due to *Candida* spp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** 36: 599-607, 2003.
- 17) CONTRERAS, G. et al. Device-associated Infections in a Colombian Neonatal Intensive Care Unit. **Revista de salud pública** (Bogotá, Colombia). 9. 439-47. Out. 2007
- 18) CUNHA, M.L.R.S. et al. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from neonates. **J. Pediatr.**, v. 78, n. 8, p. 279-288, 2002.
- 19) DIAS, K. O.; CARNEIRO, M. Sepsis neonatal na Unidade de Terapia Intensiva Neopediátrica do Hospital Santa Cruz - Rio Grande do Sul. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 2, n. 4, p. 133-137, out. 2012. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/3132/2376>>. Acesso em: 14 dez. 2017.
- 20) DOS SANTOS, M. C. P.; POVEDA, V. B. Microbiological profile of cultures in a neonatal intensive care unit. **Journal of nursing UFPE.** V. 6, i. 5, p. 1165-1172. Mai. 2012.
- 21) FERREIRA, J. et al. Notificação de Infecções em Unidade Neonatal com Critérios Nacionais. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, [s.l.], v. 3, n. 3, p.75-81, 2013. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/viewFile/3954/3174>>. Acesso em: 27 set. 2017.
- 22) FREITAS, et al. Sepsis tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal: análise de três anos. **Rev Bras Ter Intensiva.** 2012; 24(1):79-85.
- 23) GORDON, A.; ISAACS, D. Late onset neonatal Gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992-2002. **Pediatr Infect Dis J.** 2006;25(1):25-9.
- 24) GYAWALI, N.; SANJANA, R. K. Bacteriological profile and antibiograma of neonatal septicemia. **Indian J Pediatr.** 2013 May;80(5):371-4.
- 25) HEJAZI, A.; FALKINER, F. R.. *Serratia marcescens*. **Journal Of Medical Microbiology**, [s.l.], v. 46, n. 11, p.903-912, 1 nov. 1997. Disponível em: <<http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmm/46/11/medmicro-46-11->

- 903.pdf?expires=1513185011&id=id&accname=guest&checksum=5B914EDCA5A76BA8A922D814ECAA1F44>. Acesso em: 13 dez. 2017
- 26) HINRICHSEN, S. L. et al. Candidemia em hospital terciário do nordeste do Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** [online]. 2008, vol.41, n.4, pp.394-398
- 27) KERNAUBY LOPES, G. et al. Estudo epidemiológico das infecções neonatais no Hospital Universitário de Londrina, Estado do Paraná. **Acta. Scientiarum.** Health Sciences [Internet]. 2008;30(1):55-63.
- 28) KLOOS, W.E.; BANNERMAN, T.L. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 7, n., p. 117-40, 1994.
- 29) KREBS, V. L. J.; DINIZ, E. M. A.; VAZ, F. A. C. Infecção fúngica em UTI neonatal. **Pediatria Moderna.** v.36, p. 188-191, jun. 2000
- 30) LOUREIRO, R. J. et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.77-84, jan. 2016. Disponível em: <<http://www.elsevier.pt/pt/revistas/revista-portuguesa-saude-publica-323/pdf/S087090251500067X/S300/>>. Acesso em: 26 set. 2017.
- 31) MAK, J. K. et al. Antibiotic resistance determinants in nosocomial strains of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **J Antimicrob Chemother.** 2009;63(1):47-54.
- 32) MATSUMOTO, F. E. et al. Yeasts isolated from blood and catheter in children from a public hospital of São Paulo, Brazil. **Mycopathologia.** 154: 63-69, 2001
- 33) MILLER, J. M.; Fungal Infections. In: REMINGTON, J.S.; KLEIN, J. O. (eds.). **Infectious Diseases of the fetus and newborn infant.** 4^a ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1995, pp. 703-44
- 34) MENEZES, E. A. et al. Identificação molecular e suscetibilidade antifúngica de *Candida parapsilosis* isoladas no Ceará, Brasil. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 6, p. 415-420, Dec. 2012. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442012000600005&lng=en&nrm=iso>. acesso on 13 Dec. 2017.
- 35) MERKIER, A. K. et al. Outbreak of a Cluster with Epidemic Behavior Due to *Serratia marcescens* after Colistin Administration in a Hospital Setting. **Journal Of Clinical Microbiology**, [s.l.], v. 51, n. 7, p.2295-2302, 22 maio 2013. Disponível em:

- <<http://jcm.asm.org/content/early/2013/05/16/JCM.03280-12.full.pdf+html>>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 36) PELEG, A. Y.; SEIFERT, H.; PATERSON, D. L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. **Clin Microbiol Rev.** 2008;21(3):538-82.
- 37) PELOSO, Pedro Fernandez del; BARROS, Matheus Felipe Leal de; SANTOS, Fernanda Abreu dos. Sepsis por *Serratia marcescens* KPC. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 5, p.365-367, out. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v46n5/04.pdf>>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 38) PESSOA-SILVA, C. L. et al. Healthcare-Associated Infections Among Neonates in Brazil. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, Chicago, v. 25, n. 09, p.772-777, set. 2004.
- 39) RODRIGUES, E. C. A. **Investigação dos casos de candidemia na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 2002 a 2008.** 2009. 102 f. Dissertação (Mestrado em dermatologia) – departamento de dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo. 2009.
- 40) RUPP, M.E. et al. Effect of a second-generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections: A randomized, controlled trial. **Ann. Intern. Med.**, v. 143, n. 8, p. 570-580, 2005.
- 41) SADER, Helio S. et al. SENTRY antimicrobial surveillance program report: latin american and brazilian results for 1997 through 2001. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 8, n. 1, p. 25-79, Feb. 2004. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702004000100004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 dez. 2017.
- 42) SAIMAN, L. Neonatal Candidiasis. **Clinical Microbiology Newsletter.** 20: 149-155, 1998.
- 43) SANDVEN, P. Epidemiology of candidemia. **Revista Iberoamericana de Micologia.** 17: 73-81, 2000.
- 44) SCHWABER, M. J.; CARMELI, Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v. 60, n. 5, p.913-920, 17 set. 2007.

- 45) SEIBERT, G. et al. Nosocomial infections by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing enterobacteria in a teaching hospital. **Einstein**, São Paulo, v. 12, n. 3, p.282-286, set. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v12n3/pt_1679-4508-eins-12-3-0282.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 46) SILVA, Andre Ricardo Araujo da et al . Infecções relacionadas à assistência à saúde por *Staphylococcus coagulase negativa* em unidade de terapia intensiva neonatal. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo , v. 25, n. 3, p. 239-244, Sept. 2013. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2013000300239&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 dez. 2017.
- 47) SPIR, P. R. N. **Epidemiologia das infecções de corrente sanguínea de origem hospitalar em hospital de assistência terciária, São Paulo, Brasil**. 2007. 124 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-20022009-143433/publico/patriciasspir.pdf>>. Acesso em: 13 jun. 2017
- 48) SOARES, L. P. M. A.; OLIVEIRA, R. T.; CARNEIRO, I. C. R. S. Infecções da corrente sanguínea por *Candida spp.* em unidade neonatal de hospital de ensino da Região Norte do Brasil: estudo dos fatores de risco. **Rev Pan-Amaz Saúde**. 2013; 4(3):19-24.
- 49) STOCK, I; GRUEGER, T; WIEDEMANN, B. Natural antibiotic susceptibility of strains of *Serratia marcescens* and the *S. liquefaciens* complex: *S. liquefaciens sensu stricto*, *S. proteamaculans* and *S. grimesii*. **International Journal Of Antimicrobial Agents**. Germany, p. 35-47. jul. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12842326>>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- 50) TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.
- 51) TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 33, n. 3, p. 281-301, June 2000 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822000000300008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 29 jul. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822000000300008>

- 52) TEIXEIRA, C. F. **Estafilococos coagulase-negativa: um risco real para a saúde pública**. 2009. 93 f. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.
- 53) URZEDO, J. E. et al. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 47, n. 3, p. 321-326, June 2014. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000300321&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 dez. 2017.
- 54) WHO, World Health Organization. **Health care-associated infections Fact Sheet**. 2014. Disponível em: <http://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2017.
- 55) WICKER, L. et al. The effect of comprehensive infection control measures on the rate of late-onset bloodstream infections in very low-birth-weight infants. **Am J Perinatol**. 2011;28(3):227-32.
- 56) WINGARD, J. R. Importance of Candida species other than Candida albicans as pathogens in oncology patients. **Clinical Infectious Diseases**. 20: 115-125, 1995.
- 57) XAVIER, P. C. N. et al. Candidemia neonatal, em hospital público do Mato Grosso do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 41, n. 5, p. 459-463, Oct. 2008.

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEP



UFPA - NÚCLEO DE MEDICINA
TROPICAL-NMT



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL MICROBIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE EM UMA UTI NEONATAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ DE JANEIRO DE 2016 A JULHO DE 2017

Pesquisador: vania cristina ribeiro brilhante

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 78745117.0.3001.5172

Instituição Proponente: Universidade Federal do Pará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.420.198

Apresentação do Projeto:

As **Infeções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)** correspondem a um frequente efeito adverso ainda presente nos serviços de saúde. Além de possuírem alta morbidade e mortalidade, representam um custo a mais para a saúde pública, aumentam o tempo de internação e são um risco para o surgimento de bactérias resistentes (ANVISA, 2017a). São um grave problema de saúde pública, que repercutem diretamente sobre a segurança do paciente e sobre a qualidade dos serviços de saúde (ANVISA, 2016).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2014) as IRAS afetam centenas de milhões de pacientes em todo mundo a cada ano, levando a uma mortalidade significativa e perdas financeiras para os sistemas de saúde. A cada 100 pacientes hospitalizados, 7 em países desenvolvidos e 10 em países em desenvolvimento irão adquirir pelo menos uma IRAS. Os pacientes mais afetados são aqueles admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e neonatos.

As UTIs acomodam pacientes graves ao ponto de necessitarem de monitorização contínua, materiais específicos e condutas intervencionistas para o manejo clínico (ANVISA, 2010). O uso destes equipamentos, na tentativa de estabilização clínica, está associado o surgimento de infecções relacionadas à assistência em saúde por meio da colonização de sítios orgânicos. As Infecções do Trato Respiratório, Trato Urinário, Corrente Sanguínea e Sítio Cirúrgico correspondem às principais IRAS (ANVISA, 2017a). O intenso uso de dispositivos invasivos e a imaturidade do sistema imunológico dos

Endereço: Av. Generalíssimo Cardoso, 92
Bairro: Umarizal CEP: 66.055-040
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)3201-0961 E-mail: cepbel@ufpa.br



UFPA - NÚCLEO DE MEDICINA
TROPICAL-NMT



Continuação do Projeto: 3.430.186

recém-nascidos admitidos em UTIs aumenta o risco de desenvolvimento de IRAS, sendo a infecção primária de corrente sanguínea mais frequente nesses pacientes (PESSOA-SILVA et al., 2004). Essas infecções representam uma das principais causas de morbimortalidade em pacientes de UTIs neonatais, sendo esses pacientes mais vulneráveis e mais atingidos por esses efeitos adversos (FERREIRA et al., 2013). É necessário manter um sistema de vigilância ativa contra infecções na tentativa de definir intervenções e contribuir na prevenção e controle das IRAS na população neonatal (FERREIRA et al., 2013). A microbiota bacteriana hospitalar é dotada particularmente de uma maior resistência aos antimicrobianos (TAVARES, 2014). Essa resistência se dá pelo uso de antibióticos, que muitas vezes são utilizados de modo empírico e com amplo espectro de ação, por grande parte dos pacientes internados, o que acentua a possibilidade de uma nova geração de bactérias resistentes (GRILO et al, 2013) e acarreta uma série de consequências clínicas e econômicas graves, relativas ao aumento da morbidade e mortalidade (LOUREIRO et al., 2016)

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever o perfil microbiológico e de sensibilidade das hemoculturas realizadas nas unidades de terapia intensiva neonatal da Santa Casa de Misericórdia do Pará entre janeiro de 2016 a julho de 2017.

Objetivo Secundário:

- a. Traçar o perfil microbiológico das hemoculturas coletadas em ambiente de terapia intensiva neonatal da Santa Casa de Misericórdia do Pará;
- b. Apontar os principais agentes causadores de infecção primária de corrente sanguínea neonatal;
- c. Identificar o perfil de sensibilidade para as principais drogas utilizadas na prática clínica contra infecções bacterianas;
- d. Identificar o perfil de sensibilidade para as principais drogas utilizadas na prática clínica contra infecções fúngicas;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Foram bem avaliados pelos autores, que indicaram ações de proteção aos riscos da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e transversal que será conduzido por duas vertentes para atingir os objetivos propostos:

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 32
 Bairro: Umarizal CEP: 66.055-040
 UF: PA Município: BELEM
 Telefone: (91)3201-0961 E-mail: cspbel@ufpa.br



UFPA - NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL-NMT



Continuação do Parecer: 2.420.196

I – Identificação da prevalência de microrganismos nas hemoculturas da UTI neonatal e II - Avaliação do perfil de resistência e suscetibilidade aos antibióticos mais utilizados na prática clínica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCUD - Termo de Compromisso de Utilização de Dados apresentado e assinado

Folha de Rosto devidamente apresentada

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações éticas

É necessário fazer o ajuste do cronograma para que se inicie apenas após aprovação pelo CEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

O comitê acata o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCCplataforma.docx	10/10/2017 17:13:00	vania cristina ribeiro brilhante	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUDdigitalizado.pdf	10/10/2017 17:10:59	vania cristina ribeiro brilhante	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 06 de Dezembro de 2017

Assinado por:

FABIOLA ELIZABETH VILLANOVA
(Coordenador)

Fabiola E. Villanova
Dra. Patr. Adjunto UFPA
Vice-Coord. CEP
Núcleo Med. Tropical-UFPA

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

CEP: 66.055-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-0961

E-mail: cepbel@ufpa.br