

Carmen Sulinete Suliano da Costa Lima

Fatores de Risco para Infecção Relacionada à Assistência à Saúde em Unidade de
Terapia Intensiva Neonatal no Estado do Ceará

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2023

Carmen Sulinete Suliano da Costa Lima

Fatores de Risco para Infecção Relacionada à Assistência à Saúde em Unidade de
Terapia Intensiva Neonatal no Estado do Ceará

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2023

Carmen Sulinete Suliano da Costa Lima

Fatores de Risco para Infecção Relacionada à Assistência à Saúde em Unidade de
Terapia Intensiva Neonatal no Estado do Ceará

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2023

©2023

Carmen Sulinete Suliano da Costa Lima
“TODOS OS DIREITOS RESERVADOS”

Carmen Sulinete Suliano da Costa Lima

Fatores de Risco para Infecção Relacionada à Assistência à Saúde em Unidade de
Terapia Intensiva Neonatal no Estado do Ceará

Atesto a originalidade do trabalho

Tese apresentada à Universidade Fernando Pessoa, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Ecologia e Saúde Ambiental, sob a orientação da Professora Doutora Cláudia Sofia de Assunção Gonçalves e Silva e a coorientação do Professor Doutor Hermano Alexandre Lima Rocha.

Artigos realizados no âmbito desta tese:

Lima CSSDC, Rocha HAL, Araújo DABS, Silva C. Determinants of late neonatal nosocomial infection: a case-control study in Ceará. Rev Saude Publica. 2022 May 27;56:40. doi: 10.11606/s1518-8787.2022056003291.

Lima CSSDC, Lima HAR, Silva CSAGE. Late-onset neonatal infections and bacterial multidrug resistance. Rev Paul Pediatr. 2023 May 29;41:e2022068. doi: 10.1590/1984-0462/2023/41/2022068.

Lima CSSDC, Rocha HAL, Silva CSAGE. Use of invasive procedures and neonatal outcome in late-onset fungal and bacterial sepsis. Rev Iberoam Micol. (submetido)

RESUMO

CARMEN SULINETE SULIANO DA COSTA LIMA: Fatores de Risco para Infecção Relacionada à Assistência à Saúde em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal no Estado do Ceará (Sob orientação da Professora Doutora Cláudia Sofia de Assunção Gonçalves e Silva e coorientação do Professor Doutor Hermano Alexandre Lima Rocha)

OBJETIVOS: Identificar os fatores determinantes para infecções relacionadas à assistência à saúde de início tardio em terapia intensiva neonatal. Descrever a sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos e identificar multirresistência. Descrever as diferenças entre as infecções fúngicas e bacterianas.

MÉTODOS: Estudo caso-controle no Estado do Ceará, entre janeiro de 2013 a dezembro de 2017. Considerado caso o recém-nascido com infecção relacionada à assistência à saúde tardia e, controle, aquele sem infecção. Variáveis com valor de $p \leq 0,05$ em análise regressiva bivariada foram incluídas em modelo logístico hierarquizado para multivariada. Valores de $p < 0,01$ foram considerados significativos. Foram avaliadas as sensibilidades aos antimicrobianos e multirresistência, através da classificação: multirresistência; resistência estendida ou panresistência. Foram comparadas infecções fúngicas com bacterianas.

RESULTADOS: Dos 1132 participantes, 427 (37,7%) tiveram infecções tardias, com 54 (12,6%) hemoculturas positivas. Dentre as bacterianas positivas, 26 (55,3%) foram Gram-negativas e 21 (44,7%) Gram-positivas; sete (14,9%) foram bactérias multirresistentes. Entre as multirresistentes, três foram *Klebsiella pneumoniae*, três *Pseudomonas aeruginosa* e um *Staphylococcus epidermidis*. A resistência das Gram-positivas à oxacilina foi de 47,5% e a susceptibilidade foi alta à vancomicina (97,5%), porém uma bactéria foi resistente aos dois antimicrobianos. Sete (13%) infecções confirmadas foram por fungos, predominando *Candida parapsilosis* (42,9%). Destas todos eram prematuros, 71,4% destes <1500g (53,2% nas bacterianas). Quanto ao uso de cateter central, todas as fúngicas utilizaram (93,6% das bacterianas) e o tempo de uso foi 33,3% maior. Usou-se nutrição parenteral em todas as fúngicas *versus* 74,5% das bacterianas, e o tempo 140,0%

maior. Fatores de risco que permaneceram significativos: prematuro menor do que 30 semanas (OR=5,62; IC95% 1,83–17,28); uso de ventilação (OR=1,84; IC95% 1,26–2,68); uso de cateter venoso central (OR=2,48; IC95% 1,40–4,37) e tempo de internamento (OR=1,06; IC95% 1,05–1,07). Dentre os óbitos, 41 (55,4%) foram por infecções tardias. A letalidade entre as fúngicas foi de 28,6% *versus* 8,5% nas bacterianas.

CONCLUSÃO: Os recém-nascidos com menos de 34 semanas de idade gestacional e peso inferior a 1500g são de alto risco para infecções, sendo fundamental a prevenção da prematuridade. Melhores práticas devem ser adotadas, como o uso racional de procedimentos e de antimicrobianos, para evitar infecções nosocomiais, óbitos e multirresistência bacteriana.

PALAVRAS-CHAVE: infecção hospitalar; infecções nosocomiais; recém-nascido; prematuro; fatores de risco; infecção da corrente sanguínea; resistência bacteriana a antibióticos; fungemia

ABSTRACT

CARMEN SULINETE SULIANO DA COSTA LIMA: Risk factors for Health Care-Related Infection in a Neonatal Intensive Care Unit in the State of Ceará (Under the orientation of Prof. Dr. Cláudia Sofia de Assunção Gonçalves e Silva and the co-orientation of Prof. Dr. Hermano Alexandre Lima Rocha)

OBJECTIVES: To identify the determinants of late-onset healthcare-related infections in neonatal intensive care. Describe the sensitivity of bacteria to antimicrobials and identify multidrug resistance. Describe the differences between fungal and bacterial infections.

METHODS: Case-control study in the state of Ceará, between January 2013 and December 2017. Newborns with late-onset health care-related infection were considered cases and those without infection were considered controls. Variables with p -value ≤ 0.05 in bivariate regression analysis were included in a hierarchical logistic model for multivariate. Values of $p < 0.01$ were considered significant. Sensitivities to antimicrobials and multidrug resistance were assessed using the classification: multidrug resistance; extended resistance or panresistance. Fungal and bacterial infections were compared.

RESULTS: Of 1132 participants, 427 (37.7%) had late infections, with 54 (12.6%) positive blood cultures. Among the positive bacteria, 26 (55.3%) were Gram-negative and 21 (44.7%) Gram-positive; seven (14.9%) were multidrug-resistant bacteria. Among the multidrug-resistant, three were *Klebsiella pneumoniae*, three *Pseudomonas aeruginosa* and one *Staphylococcus epidermidis*. Gram-positive resistance to oxacillin was 47.5% and susceptibility was high to vancomycin (97.5%), but one bacterium was resistant to both antimicrobials. Seven (13%) confirmed infections were fungal, predominantly *Candida parapsilosis* (42.9%). Of these, all were premature, 71.4% of them < 1500 g (53.2% in bacterial). Regarding the use of central catheter, all fungal used (93.6% of bacterial) and the time of use was 33.3% longer. Parenteral nutrition was used in all fungal

versus 74.5% of bacterial, and the time 140.0% longer. Risk factors that remained significant were: premature birth less than 30 weeks (OR=5.62; 95%CI 1.83-17.28); use of ventilation (OR=1.84; 95%CI 1.26-2.68); use of central venous catheter (OR=2.48; 95%CI 1.40-4.37) and length of stay (OR=1.06; 95%CI 1.05-1.07). Among the deaths, 41 (55.4%) were due to late infections. Fungal lethality was 28.6% versus 8.5% for bacterial infections.

CONCLUSION: Newborns with less than 34 weeks of gestational age and weighing less than 1500g are at high risk for infections, and prevention of prematurity is essential. Best practices should be adopted, such as rational use of procedures and antimicrobials, to avoid nosocomial infections, deaths, and bacterial multidrug resistance.

KEYWORDS: hospital-acquired infection; nosocomial infections; newborn; preterm; risk factors; bloodstream infection; bacterial antibiotic resistance; fungemia.

RÉSUMÉ

CARMEN SULINETE SULIANO DA COSTA LIMA: Facteurs de Risque pour les Infections Liées aux Soins de Santé dans une Unité de Soins Intensifs Néonataux dans l'État de Ceará (Sous la supervision du Prof. Dr. Cláudia Sofia de Assunção Gonçalves e Silva et la co-supervision du Prof. Dr. Hermano Alexandre Lima Rocha)

OBJECTIFS: Identifier les déterminants des infections tardives liées aux soins de santé dans les soins intensifs néonataux. Décrire la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens et identifier la multirésistance. Décrire les différences entre les infections fongiques et bactériennes.

MÉTHODES: Étude cas-témoins dans l'État du Ceará, entre janvier 2013 et décembre 2017. Les nouveau-nés atteints d'une infection tardive liée aux soins de santé ont été considérés comme des cas et ceux sans infection comme des témoins. Les variables avec une valeur $p \leq 0,05$ dans l'analyse de régression bivariée ont été incluses dans un modèle logistique hiérarchique pour le multivarié. Les valeurs de $p < 0,01$ ont été considérées comme significatives. La sensibilité aux antimicrobiens et la multirésistance ont été évaluées en catégorisant: la multirésistance, la résistance étendue ou la panrésistance. Les infections fongiques et bactériennes ont été comparées.

RÉSULTATS: Sur 1132 participants, 427 (37,7 %) ont eu des infections tardives, avec 54 (12,6 %) hémocultures positives. Parmi les bactéries positives, 26 (55,3 %) étaient à Gram négatif et 21 (44,7 %) à Gram positif ; sept (14,9 %) étaient des bactéries multirésistantes. Parmi les bactéries multirésistantes, trois étaient des *Klebsiella pneumoniae*, trois des *Pseudomonas aeruginosa* et une des *Staphylococcus epidermidis*. La résistance des bactéries à Gram positif à l'oxacilline était de 47,5 % et la sensibilité à la vancomycine était élevée (97,5 %), mais une bactérie était résistante aux deux antimicrobiens. Sept (13 %) infections confirmées étaient fongiques, principalement à *Candida parapsilosis* (42,9 %). Parmi eux, tous étaient des prématurés, 71,4 % d'entre eux pesant moins de 1500 g (53,2 % pour les infections bactériennes). En ce qui concerne l'utilisation d'un cathéter central, tous les patients fongiques l'ont utilisé (93,6 % des

patients bactériens) et la durée d'utilisation a été 33,3 % plus longue. La nutrition parentérale a été utilisée chez tous les patients fongiques contre 74,5 % des patients bactériens, et la durée d'utilisation a été plus longue de 140,0 %. Les facteurs de risque qui sont restés significatifs étaient: naissance prématurée de moins de 30 semaines (OR=5,62 ; 95% IC 1,83-17,28); utilisation de la ventilation (OR=1,84 ; 95% IC 1,26-2,68); utilisation d'un cathéter veineux central (OR=2,48; 95% IC 1,40-4,37) et durée du séjour hospitalier (OR=1,06; 95% IC 1,05-1,07). Parmi les décès, 41 (55,4%) étaient dus à des infections tardives. La létalité des infections fongiques était de 28,6% contre 8,5% pour les infections bactériennes.

CONCLUSION: Les nouveau-nés dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines et qui pèsent moins de 1 500 g présentent un risque élevé d'infections, et la prévention de la prématurité est essentielle. Les meilleures pratiques doivent être adoptées, telles que l'utilisation rationnelle des procédures et des antimicrobiens, afin d'éviter les infections nosocomiales, les décès et la multirésistance bactérienne.

MOTS CLÉS: infection nosocomiale; nouveau-né; prématuré; facteurs de risque; infection sanguine; résistance bactérienne aux antibiotiques; fongémie.

DEDICATÓRIA

Dedico a concretização desta tese aos meus avós e pais que me incentivaram a sonhar e a transformar em realidade os meus sonhos, ao Deus que habita em minha fé para não desistir e aos meus filhos, que caminharam junto comigo nesta jornada, me incentivando e também aprendendo com o meu exemplo para as futuras gerações da nossa família.

“Deus quer, o homem sonha, a obra nasce.”

(*in A Mensagem*, Fernando Pessoa)

AGRADECIMENTOS

O trabalho em equipe é fundamental para termos êxito em muitos projetos, por isso meus sinceros agradecimentos às pessoas fundamentais durante este percurso da execução da Tese:

À Professora Doutora Cláudia Silva e ao Professor Doutor Hermano Alexandre Lima Rocha, meus orientadores, pela qualidade técnica e científica no acompanhamento de toda a pesquisa, pela paciência, pelo incentivo nos momentos difíceis, por acreditarem em mim, tenho muito a agradecer com muito carinho e respeito;

À Coordenação e a todos os professores do Doutorado em Ecologia e Saúde Ambiental da Universidade Fernando Pessoa, pelo engrandecimento científico que me proporcionaram e acolhimento recebido;

À toda a equipe de funcionários da Universidade Fernando Pessoa que sempre foram solícitos e competentes em suas funções;

Aos colegas do Doutorado, pela troca de experiências técnico-científicas e principalmente pelas amizades ali iniciadas;

Aos gestores das Instituições pesquisadas que prontamente autorizaram a pesquisa, além do agradecimento em especial aos funcionários do Núcleo de Atendimento ao Cliente do Hospital Geral Dr. Waldemar de Alcântara pela presteza em contribuir para a execução desta pesquisa apesar do grande número de prontuários estudados;

E a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para que esta Tese se concretizasse;

Os meus sinceros agradecimentos.

Índice

I. Introdução	1
II. Objetivos	11
III. Revisão da literatura	13
3.1. Infecção relacionada a assistência à saúde de início tardio	13
3.1.1. Infecção primária da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada	16
3.1.2 Infecção primária da corrente sanguínea clínica (sem confirmação microbiológica) ou sepse clínica	20
3.2. Fatores de risco para infecção relacionada a assistência à saúde de início tardio	24
3.2.1. Prematuridade e baixo peso ao nascer	24
3.2.2. Ventilação pulmonar mecânica	27
3.2.3. Cateter venoso central	28
3.2.4. Nutrição parenteral total	29
3.2.5. Asfixia ao nascer	30
3.2.6. Uso de bloqueadores histamina-2	32
3.3. Uso de antimicrobianos e multirresistência bacteriana	33
3.3.1. Multirresistência bacteriana e meio ambiente	42
3.4. Infecções fúngicas	45

IV. Participantes e métodos	46
4.1. Caracterização do local dos estudo	46
4.2. Descrição dos estudos	47
i. identificação e seleção dos participantes	49
4.3. Métodos – procedimentos gerais para a colheita da informação	50
i. avaliação e categorização dos dados dos recém-nascidos	50
ii avaliação e categorização dos dados relativos à assistência prestada ao recém-nascido	51
iii avaliação microbiana e de sensibilidade aos antimicrobianos	53
4.4. Aspectos éticos	55
4.6. Análise estatística dos dados.	55
V. Resultados	57
VI. Discussão	94
VII. Conclusão	118
VIII. Referências	123
IX. Anexos	143

Índice de Figuras

	Pág.
Figura 1. Ciclo de contaminação interpessoal e pela agropecuária de bactérias no meio ambiente	44
Figura 2. Mapa apresentando a divisão político-administrativa do país, incluindo as capitais	46
Figura 3. Estrutura conceitual hierarquizada para estudo de IRAS tardias em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal	52
Figura 4. Avaliação de multirresistência bacteriana segundo os critérios adotados pela Organização Panamericana de Saúde	54
Figura 5. Taxa média de incidência de IRAS tardias em UTI neonatal pública. Ceará, Brasil, 2013 a 2017	70
Figura 6. Densidade média de incidência de IRAS tardias (por 1.000 pac./dia) em UTI Neonatal pública. Ceará, Brasil, 2013 a 2017	70
Figura 7. Distribuição de IH (Infecção Hospitalar) por topografia em UTI Neonatal do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara no ano de 2013. Ceará, Brasil, 2013 a 2017	71
Figura 8. Distribuição de IH por topografia em UTI Neonatal do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara no ano de 2014. Ceará, Brasil, 2013 a 2017	72
Figura 9. Distribuição de IH por topografia em UTI Neonatal do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara no ano de 2015. Ceará, Brasil, 2013 a 2017	72
Figura 10. Distribuição de IH por topografia em UTI Neonatal do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara no ano de 2016. Ceará, Brasil, 2013 a 2017	73
Figura 11. Distribuição de IH por topografia em UTI Neonatal do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara no ano de 2017. Ceará, Brasil, 2013 a 2017	73
Figura 12. Distribuição de IH por topografia em UTI Neonatal do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara nos anos de 2013 a 2017. Ceará, Brasil, 2013 a 2017	74

Índice de Tabelas

	Pág.
Tabela 1. Local de infecção e período de incubação para considerar IRAS pós-alta	16
Tabela 2. Regras para a definição de multirresistência, resistência estendida e panresistência em isolamentos clínicos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Acinetobacter spp.</i>	41
Tabela 3. Caracterização dos participantes de acordo com aspectos demográficos, aspectos clínicos e procedimentos utilizados durante o internamento	58
Tabela 4. Distribuição de casos de IRAS tardias em relação aos resultados de hemoculturas e identificação de multirresistência	59
Tabela 5. Distribuição dos óbitos e as hemoculturas entre casos de IRAS tardias	60
Tabela 6. Comparação de casos e controlos relativamente a variáveis demográficas e clínicas	61
Tabela 7. Comparação dos casos e controlos relativamente aos procedimentos utilizados durante o internamento	62
Tabela 8. Comparação dos casos e controlos relativamente ao internamento e óbito	63
Tabela 9. Distribuição de casos e controlos com respectivos Odds Ratio e IC 95% das variáveis dos dados clínicos do RN	65
Tabela 10. Distribuição de casos e controlos e respectivos Odds Ratio e IC 95% das variáveis relacionadas aos procedimentos utilizados durante o internamento e o óbito	66
Tabela 11. Análise bivariada entre casos e controlos das variáveis clínicas e dos procedimentos utilizados durante o internamento, com respectivos Odds Ratio, IC 95%	68
Tabela 12. Modelo final de acordo com as variáveis clínicas e dos procedimentos utilizados durante o internamento, com respectivos Odds Ratio, IC 95%	69
Tabela 13. Taxas médias de incidência de IRAS tardias e densidade de incidência de IRAS tardias na UTI neonatal pública	69
Tabela 14. Distribuição dos microrganismos bacterianos isolados em hemoculturas, de acordo com a classificação Gram, em UTI neonatal pública	75

Tabela 15. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas aos antimicrobianos amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, colistina, gentamicina e piperacilina/tazobactam em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal pública	77
Tabela 16. Sensibilidade (S) e Resistência (R) microbiana das bactérias Gram-negativas à amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, colistina, gentamicina, piperacilina/tazobactam, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, cefepima e cefuroxima em hemoculturas em UTI neonatal pública	78
Tabela 17. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas às cefalosporinas de segunda a quarta gerações em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal pública	79
Tabela 18. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas aos antimicrobianos carbapenêmicos em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal pública	80
Tabela 19. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas ao ciprofloxacina e tigeciclina em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal pública	81
Tabela 20. Sensibilidade (S) e Resistência (R) microbiana das bactérias Gram-negativas ao ertapenem, imipenem, meropenem, ciprofloxacina e tigeciclina em hemoculturas em UTI neonatal pública	82
Tabela 21. Distribuição das bactérias Gram-positivas testadas à linezolida, oxacilina, penicilina, vancomicina e teicoplanina em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal pública	84
Tabela 22. Sensibilidade (S) e Resistência (R) microbiana das bactérias Gram-positivas aos antimicrobianos de uso rotineiro de hemoculturas em UTI neonatal pública	85
Tabela 23. Duração do uso de ventilação mecânica, de cateteres centrais e número e duração de nutrição parenteral entre infecções por bactérias multirresistentes em UTI neonatal pública	86
Tabela 24. Resultados das hemoculturas positivas nas IRAS tardias em UTI neonatal privada	87
Tabela 25. Microrganismos isolados em hemoculturas em UTI neonatal privada	87

Tabela 26. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas e não testadas à amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, colistina, gentamicina e piperacilina/tazobactam em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal privada 88

Tabela 27. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas e não testadas (NT) às cefalosporinas de segunda a quarta gerações em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal privada 89

Tabela 28. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas e não testadas aos carbapenêmicos, à ciprofloxacina e tigeciclina em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal privada 89

Tabela 29. Distribuição das bactérias Gram-positivas testadas e não testadas à linezolida, oxacilina, penicilina e vancomicina em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal privada 90

Tabela 30. Distribuição de casos com hemoculturas positivas para fungos e bactérias relativamente a variáveis demográficas e clínicas 92

Tabela 31. Distribuição de casos com hemoculturas positivas para fungos e bactérias relativamente aos procedimentos utilizados durante o internamento 93

Lista de abreviaturas e símbolos

- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- CCIH – Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
- CRBA - *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos
- CRE - Enterobacteriaceae resistente aos carbapenêmicos
- CRPA - *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos
- CVC - cateter venoso central
- DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
- EQN - Estratégia QualiNEO
- ESBL - *beta*-lactamase de espectro estendido
- H2 - histamina-2
- IC 95% – intervalo de confiança a 95%
- IFN- γ - interferon- γ
- IG - idade gestacional
- IgA – imunoglobulina A
- IgG – imunoglobulina G
- IG - idade gestacional
- IH – infecção hospitalar
- IL - interleucina
- IPCS - infecção primária da corrente sanguínea
- IPCSC - infecção primária da corrente sanguínea clínica
- IPCSL - infecção primária da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada
- IRAS - infecção relacionada à assistência à saúde
- LCR - líquido cefalorraquidiano
- MDR - Multirresistência (do inglês *multi-drug resistance*)
- MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
- NP - nutrição parenteral
- NPT - nutrição parenteral total
- NV – nascidos vivos
- ONU - Organização das Nações Unidas
- OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

OR - *Odds Ratio*
p – valor de p
PCR - proteína C reativa
PDR - panresistência (do inglês *pandrug-resistance*)
PN – peso ao nascimento
R - resistência microbiana
RN - recém-nascido
RNs- recém-nascidos
RR – Risco Relativo
S - sensibilidade
SCIH - Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SDR - síndrome do desconforto respiratório
sem – semanas
SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SNC – sistema nervoso central
SUS - Sistema Único de Saúde
Th1 – células T *helper* (do inglês *T helper cells*)
TMN - taxa de mortalidade neonatal
TNF- α - fator α de necrose tumoral
TSA - Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos
UTI - Unidade de Terapia Intensiva
VRE - *Enterococcus* resistentes à vancomicina
VRSA - *S.aureus* resistente a vancomicina
XDR - resistência estendida (do inglês *extensively drug-resistance*)
% - porcentagem

I. INTRODUÇÃO

Infecção hospitalar, nosocomial ou associada aos cuidados em saúde é aquela que ocorre em um paciente durante o processo de prestação de cuidados hospitalares ou noutra unidade de cuidados de saúde, que não estava presente ou em incubação no momento da admissão. Estas infecções podem também surgir após a alta e constituem o acontecimento adverso mais frequente associado aos cuidados prestados aos pacientes (World Health Organization, 2020).

O termo infecção hospitalar vem sendo substituído por infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS), termo mais amplo que inclui tanto a infecção relacionada aos cuidados hospitalares como à falência em cuidar, prevenir, diagnosticar e tratar corretamente (Silva *et al.*, 2013; BRASIL, 2017). A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) considera toda infecção neonatal como IRAS (exceto as de transmissão transplacentária) podendo ser precoce (se manifesta nas primeiras 48 horas de vida) ou tardias (depois de 48 horas de vida) (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016), critério adotado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil (ANVISA) (BRASIL, 2017).

O recém-nascido (RN), terminologia utilizada para a criança nos primeiros 28 dias de vida incompletos, é mais susceptível às infecções principalmente os prematuros e os de muito baixo peso (World Health Organization, 2020), devido ao seu sistema imune estar ainda em desenvolvimento (Dong, Sperr, 2015; Glaser *et al.*, 2020), à ineficiência de algumas barreiras mucosas e cutâneas, além de serem expostos a uma grande variedade de intervenções tais como: uso de dispositivos invasivos e antimicrobianos de amplo espectro (Távora *et al.*, 2008; Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Kim *et al.*, 2018) e por permanecerem internados por períodos prolongados (Shane, Sánchez e Stoll, 2017), associados principalmente ao seu baixo peso e a complicações durante o internamento.

A sepse é definida como uma disfunção orgânica causada por uma resposta desregulada à infecção (Bethou, Bhat, 2022), que faz com que os recém-nascidos (RNs) apresentem clinicamente sinais sistêmicos, com ou sem isolamento bacteriano (BRASIL, 2017). Segundo relatório da Organização das Nações Unidas (ONU) sobre dados na população

em geral sobre sepse, um em cada quatro casos de sepse em hospitais e um em cada dois casos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) são decorrentes de infecções associadas aos cuidados de saúde. Para cada 1000 pacientes hospitalizados, cerca de quinze irão desenvolver sepse como complicação relacionada aos cuidados à saúde, índices sete vezes maiores entre os RNs internados (World Health Organization, 2020). A maior incidência de sepse neonatal ocorre em países de baixa renda, que apresentam escassos recursos de saúde, aumentando os índices de IRAS (Popescu *et al.*, 2020; World Health Organization, 2020).

A incidência de IRAS em RN no mundo varia entre 18% a 34% (BRASIL, 2017), sendo 3 a 20 vezes mais comum em países em desenvolvimento do que nos países desenvolvidos (Freitas, 2017). No mundo cerca de 3 milhões de RNs são acometidos por sepse anualmente, 22 a 30/1.000 nascidos vivos (NV) e entre estes, 11% a 19% morrem. Além disto, os RNs com sepse possuem alto risco para desenvolverem sequelas no neurodesenvolvimento (Bethou, Bhat, 2022). Em metanálise de Fleischmann (2021), foi observado incidência em geral de sepse neonatal de 2824 casos por 100.000 NV [com intervalo de confiança a 95% (IC 95%: 1892-4194)] (Fleischmann *et al.*, 2021). Uma metanálise brasileira sobre IRAS no período neonatal que incluiu 24.408 pacientes e 312.744 pacientes-dia observou que a incidência de IRAS em geral foi de 26,3% (IC 95% 18,4-35,0). A densidade de incidência foi de 23,5 (IC 95% 16,3-33,9) por 1.000 pacientes-dia (Freitas, Viegas e Romero, 2021).

A infecção neonatal está inversamente relacionada com o peso ao nascimento (PN) (Nascimento, 2009; Aguiar, Krebs, 2011; Carvalho *et al.*, 2014; Yadav *et al.*, 2019; World Health Organization, 2020), e a idade gestacional (IG) (Nascimento, 2009; Aguiar, Krebs, 2011; Carvalho *et al.*, 2014; World Health Organization, 2020). IRAS tardia, além destes fatores de risco, está diretamente relacionada a alguns cuidados hospitalares como as intervenções da equipe de saúde, a necessidade de nutrição parenteral e de dispositivos invasivos (Leone, 2003; Aguiar, Krebs, 2011; Carvalho *et al.*, 2014; Dong, Sperr, 2015; Kung *et al.*, 2016; Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Ponce, Madrid e Pineda, 2016; BRASIL, 2017; Shane, Sánchez e Stoll, 2017; Charsizadeh *et al.*, 2018; Dhaneria *et al.*, 2018; Feil *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2018; BRASIL, 2019; Wang *et al.*, 2019; Lima *et al.*, 2022), à administração precoce ou empírica de antibióticos. (Leone, 2003; Aguiar, Krebs, 2011; Carvalho *et al.*, 2014; Dong, Sperr, 2015; Kung *et al.*, 2016; Organização

Pan-Americana da Saúde, 2016; Shane, Sánchez e Stoll, 2017; Charsizadeh *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2018) e a realização de cirurgias (Romanelli *et al.*, 2013; Garcia *et al.*, 2015; Feil *et al.*, 2018; Lima *et al.*, 2022).

A utilização de procedimentos invasivos como o uso de cateter venoso central (CVC) e de ventiladores mecânicos é frequente em UTI neonatal e é um dos principais fatores extrínsecos de risco para IRAS de início tardio em RN de muito baixo peso (Lopes *et al.*, 2008; Brito *et al.*, 2010; Romanelli, *et al.*, 2013; Carvalho *et al.*, 2014; Dong, Sperr, 2015; Medeiros *et al.*, 2016; Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Shane, Sánchez e Stoll, 2017), relacionados em estudos à infecção da corrente sanguínea associada ao cateter e à pneumonia (Nascimento, 2009; BRASIL, 2017). O CVC é utilizado para infusão, coleta de amostra sanguínea ou monitoramento hemodinâmico. O ventilador mecânico é o dispositivo utilizado para auxiliar a respiração de forma contínua, por meio da traqueostomia ou intubação endotraqueal (BRASIL, 2019).

A infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) associada ao CVC é a principal infecção em UTI neonatal no Brasil (BRASIL, 2017). Há vários estudos, principalmente realizados no Sul e Sudeste do país, que relacionam os procedimentos invasivos realizados em UTI neonatal com o aumento da incidência de IRAS tardias. Num estudo transversal, realizado entre 2013 a 2015, no Rio Grande do Sul o uso de ventilação mecânica e a realização de cirurgia apresentaram associação estatística positiva para IRAS tardias em RNs com hemocultura positiva (47,97% dos infectados) (Feil *et al.*, 2018); outro em Londrina – Paraná no período de 2001 a 2005, também observou que intubação e uso de cateter central foram fatores de risco (Lopes *et al.*, 2008). Em um estudo de caso-controle, houve associação positiva entre IRAS tardias e a realização de cirurgia e o uso de CVC (Romanelli *et al.*, 2013).

Num coorte prospectivo de 2013, em um hospital em Porto Alegre, realizado com 30 prematuros com peso ao nascer inferior a 1500g e infecção neonatal, foram descritas as características clínicas e o uso de tecnologias em UTI neonatal, mas não se avaliaram os fatores de risco (Silva *et al.*, 2015). Outro estudo descritivo em uma UTI neonatal de Santa Catarina, no ano de 2010, observou que 45,8% dos internados apresentaram IRAS tardias, mas dada a sua natureza descritiva não foram calculadas medidas de associação (Dal-Bó, Silva e Sakae, 2012). Num estudo de coorte retrospectivo, realizado no Estado do Rio de Janeiro, entre 2008 e 2012, que pretendeu avaliar a associação entre o uso de

procedimentos invasivos e infecção, foram incluídos no estudo somente 49 RN de muito baixo peso e destes, apenas 14 apresentaram sepse de início tardio, os demais apresentaram sepse precoce (Medeiros et al., 2016). São necessários mais estudos observacionais analíticos, nesta faixa etária, para serem identificados os fatores de risco associados às IRAS tardias.

Uma pesquisa em São Paulo, que demonstrou que a ventilação mecânica foi fator de risco para IRAS tardias, também demonstrou que aumentou a chance de óbito em quase seis vezes (Nascimento, 2009). A infecção é uma causa importante de morbidade e mortalidade no período neonatal no Brasil e no mundo, principalmente em RN de risco e internados (França e Lansky, 2008; Távora *et al.*, 2008; BRASIL, 2017; Shane, Sánchez e Stoll, 2017; United Nations Children's Fund, 2017). Em 2015, o estudo *Global Burden of Disease* identificou a sepse neonatal como a terceira causa mais comum de óbito neonatal no mundo (Fleischmann *et al.*, 2020; Kim, Polin, Hooven, 2020).

A mortalidade no período neonatal representa um grave problema de saúde pública pois, segundo relatório da ONU, a cada dia de 2016, faleceram 7 mil bebês no mundo (Organização das Nações Unidas, 2017). Neste período, as taxas foram de 19 óbitos por 1000 NV (United Nations Children's Fund, 2017), e ocorrem 46% das mortes infantis, mesmo com os avanços em cuidados intensivos neonatais, que ainda não foram tão eficazes para diminuir a mortalidade como as ações nas outras faixas etárias (Organização das Nações Unidas, 2017). Em 2018, cerca de 15% de todas as mortes neonatais no mundo foram causadas por sepse (World Health Organization, 2020), numa metanálise observou-se que a mortalidade era atribuída a sepse em 17,6% dos casos (IC95% 10,3%-28,6%) (Fleischmann *et al.*, 2021). Em 2020, segundo relatório da ONU, 2,4 milhões de RNs evoluíram a óbito (em média 6.575 por dia) e 47% dos menores de cinco anos no período neonatal, sem declínio proporcional em relação às outras faixas etárias (World Health Organization, 2022). Em países com alta taxa de mortalidade neonatal (TMN), acima de 45 por 1.000 NV, cerca de metade dos óbitos são por infecção (Bethou, Bhat, 2022).

A TMN é decorrente de vários fatores, entre eles os econômicos e culturais, e não apenas de uma causa específica (Bernardino *et al.*, 2022). As chances de sobrevivência variam em relação ao local do nascimento. Em regiões de África os índices de mortalidade foram mais altos em 2020, com 27 (entre 25-32) óbitos por 1.000 NV, com uma probabilidade 10 vezes maior de morrer do que um bebê nascido em um país desenvolvido. As TMN,

em 2020, relacionadas com o nível econômico do país variaram entre 1 a 44 óbitos por 1.000 NV, e o risco de morrer antes do 28º dia de vida para um RN no país de maior mortalidade foi cerca de 56 vezes maior do que no país de menor taxa de mortalidade (World Health Organization, 2022). Entre 1990 e 2019, os países desenvolvidos como o Canadá, Estados Unidos, Reino Unido e Japão apresentaram TMN, por 1.000 NV, de 3,4; 3,6; 2,6 e 0,9 óbitos, respectivamente. Enquanto, em países em desenvolvimento, como Brasil, Bolívia, Guatemala e Panamá, a TMN por 1.000 NV, foi de 8,5; 14,9; 12,7 e 8,8 óbitos, respectivamente. Por sua vez, o Paquistão apresentou TMN, por 1.000 NV, de 43,0 óbitos e a República Africana Central de 41,8 óbitos. O Brasil registrou uma significativa redução da TMN de 25,33/1.000 NV, em 1990, para 8,5 óbitos/1.000 NV, em 2019, embora com disparidades entre as regiões brasileiras, verificando-se que as regiões Norte e Nordeste apresentavam índices de mortalidade neonatal mais elevados do que as regiões Sul e Sudeste (Bernardino *et al.*, 2022).

A mortalidade por sepse em geral é com frequência relatada por falhas na qualidade de cuidados à saúde, uma infraestrutura de saúde inadequada, medidas precárias de prevenção, diagnóstico tardio e manejo clínico inapropriado. A resistência antimicrobiana dificulta o manejo da sepse, principalmente em populações de alto risco como RNs e pacientes em UTI (World Health Organization, 2022). A presença de bactérias multirresistentes contribuem para aumento da morbimortalidade (Bethou, Bath, 2022).

No mundo, as principais causas diretas de óbitos neonatais foram: prematuridade (28%), infecções graves (26%), e asfixia (23%) (Lawn, Cousens e Zupan, 2005). Em um relatório mais recente da *United Nations Children's Fund*, as principais causas de óbito no período neonatal são praticamente as mesmas: prematuridade (33,7%), complicações intraparto (29,9%) e sepse (infecções graves) (14,1%), seguidas por pneumonia (7,1%) e doenças congênitas (7%), ou seja, por causas evitáveis, exceto a última (United Nations Children's Fund, 2017). Segundo a ONU (2022), nascimentos prematuros, complicações como asfixia ou distúrbios respiratórios ao nascer, infecções e doenças congênitas foram as principais causas de óbito em 2019 (World Health Organization, 2022).

No Brasil, 60% da mortalidade infantil ocorre no período neonatal (BRASIL, 2017) e vários estudos relatam a infecção como uma das principais causas de óbitos (França e Lansky, 2008; Távora *et al.*, 2008; BRASIL, 2017). Há, nalguns estudos a nível mundial, dificuldade em se identificar a causa do óbito, já que os registros de mortalidade

frequentemente relatam o evento final do óbito como hipóxia ou falência cardíaca, por exemplo; ou a doença de base como pneumonia ou meningite, ao invés da causa do óbito (sepse) (Popescu *et al.*, 2020).

Em relação às causas de óbito neonatal no Brasil, entre 2007 e 2017, em estudo sobre os óbitos registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), disponibilizados na plataforma *on-line* do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), 14,38% dos óbitos foram causados por sepse bacteriana. Em países em desenvolvimento, a incidência da infecção neonatal é cerca de 40 vezes mais alta, causando o dobro de óbitos em comparação com os países desenvolvidos (Bernardino *et al.*, 2022). Nos países com as maiores taxas de mortalidade, metade das mortes neonatais são por infecções, já em países com menores taxas, a prematuridade e as malformações congênitas são as principais causas de morte. No Brasil, as malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas são a segunda causa de óbito (Bernardino *et al.*, 2022).

Nas últimas décadas, com os avanços tecnológicos, melhorou a sobrevivência do RN prematuro e de portadores de malformações consideradas anteriormente incompatíveis com a vida, porém como habitualmente permanecem mais tempo internados em UTI neonatal, aumentam as chances de complicações, entre elas, as infecções (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Ponce, Madrid e Pineda, 2016; BRASIL, 2017).

No Brasil, muitos RNs morrem dentro do ambiente hospitalar, sendo o óbito de causa multifatorial e influenciado pelo tipo de assistência prestada, variável conforme o hospital onde o RN está internado (Silva *et al.*, 2013). Um estudo no Paraná, 85,7% dos óbitos tiveram como causa contribuinte a infecção hospitalar e, destes, 78,6% apresentaram forte associação ($p=0,005$) (Lopes *et al.*, 2008). Numa investigação no Ceará, a principal causa de óbito em UTI neonatal foi a infecção hospitalar (44%), seguida por afecções relacionadas à prematuridade, afecções respiratórias e asfixia (Lima, 2011). Além disso, o prematuro e o RN de baixo peso são mais frequentemente acometidos por asfixia, o que eleva a sua morbimortalidade (Ibidi, Cardoso, 2011; Almeida, Guinsburg, 2016).

O conhecimento dos fatores de risco para infecção neonatal (Procianoy, Silveira, 2020) e dos agentes etiológicos permite uma melhor abordagem do RN com sepse (Procianoy, Silveira, 2020; Bethou, Bhat, 2022), sendo necessárias mais publicações que demonstrem

a realidade brasileira em relação às IRAS tardias em unidades neonatais.

Uma metanálise sobre IRAS no período neonatal realizada no Brasil, entre 1995 e 2019 (Freitas, Viegas e Romero, 2021), selecionou somente 15 artigos publicados de 2001 a 2019, os quais continham dados do período de 1993 a 2016 em 14 cidades brasileiras localizadas nas seguintes regiões: dez (66,7%) na região Sudeste; dois (13,3%) na região Sul; dois (13,3%) na região Nordeste; um (6,7%) na região Centro-Oeste. Nenhum estudo da região Norte. São necessários estudos no Nordeste e no Ceará, que estimem fatores de risco para IRAS tardias já que poucos estudos do tipo existem, a fim de conhecer a realidade epidemiológica e melhorar as práticas em UTI neonatal e conseqüentemente diminuir a morbimortalidade neonatal.

No presente estudo também pretendeu-se conhecer a flora bacteriana em UTI neonatal e a sua sensibilidade *in vitro* aos antimicrobianos, identificando a presença, ou não, de bactérias multirresistentes.

Em UTI neonatal, as melhores práticas exigem protocolos voltados para a prevenção e controle das IRAS, visto que o RN já nasce susceptível às infecções devido à imaturidade do seu sistema imunológico (Dong, Sperr, 2015; Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Glaser *et al.*, 2020). As IRAS além de aumentarem a morbimortalidade, predis põem ao uso de antibioticoterapia de amplo espectro, prolongam o tempo de internação e aumentam a necessidade de procedimentos invasivos e de alta complexidade (Mwaniki, Atieno, Lawn e Newton, 2012; Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Alves *et al.*, 2018). Diante desses fatos, o correto manejo do uso de antimicrobianos se torna um desafio. O uso empírico de vários esquemas terapêuticos é comum, podendo levar a ocorrência de falha terapêutica por bactérias multirresistentes se a flora bacteriana da UTI neonatal não for conhecida e estudada (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Nunes, Xavier e Martins, 2017).

O uso criterioso de antimicrobianos protege os pacientes de doenças fatais, mas a incorreta utilização, na medicina humana e na produção de alimentos, pode colocar as nações em risco, restando poucas opções terapêuticas efetivas novas contra bactérias que se tornam resistentes e outrora eram tratáveis (World Health Organization, 2015). A utilização generalizada e inadequada de antimicrobianos para tratamento é a principal causa de resistência bacteriana a fármacos (Pina *et al.*, 2010; Organização Pan-Americana

da Saúde, 2016), ocasionando o aparecimento de bactérias multirresistentes, devido à seleção e troca de elementos genéticos de resistência (World Health Organization, 2017). Com o tempo pode haver a eliminação progressiva de microrganismos sensíveis aos antimicrobianos e persistência dos tipos resistentes, que podem, eventualmente, vir a tornar-se endêmicos (Pina *et al.*, 2010).

O aumento de resistência vem sendo observado a nível mundial (Loureiro *et al.*, 2016). Alguns estudos relacionam esta resistência ao maior consumo de antibióticos, pois em países onde há um menor consumo de antibióticos, como os do norte da Europa, o nível de resistência é menor. O oposto ocorre nos países localizados no sul da Europa, incluindo Portugal (Loureiro *et al.*, 2016).

A nível mundial, o aumento da resistência nas bactérias Gram-positivas verificou-se principalmente na espécie *Staphylococcus aureus* e o género *Enterococcus*. No primeiro caso a resistência à meticilina varia entre 1,0% nos Países Baixos até níveis de 25,0 a 50,0% em muitos países do continente americano, na Austrália e em alguns países do sul da Europa. No segundo caso, o aparecimento de *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE) identificado em 1986 no Reino Unido, seguido dos Estados Unidos e, logo depois, em outras regiões do mundo. Em Portugal, as bactérias mais resistentes em estudos realizados em adultos, são as mesmas relatadas a nível mundial: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), VRE, *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina, enterobacteriáceas produtoras de enzimas β -lactamases ou de carbapenemases, *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos (CRPA) e *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos (CRBA) (Loureiro *et al.*, 2016).

O aumento de resistência aos antimicrobianos tem sido relatado em estudos incluindo pacientes pediátricos e adultos, principalmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (Garcia *et al.*, 2013; Grillo *et al.*, 2013; Bernabé *et al.*, 2017). O aumento das infecções por bactérias multirresistentes em UTI neonatal também tem sido observado (Le Doare *et al.*, 2015; Abreu *et al.*, 2016; Aracil-Garcia *et al.*, 2017; Oliveira *et al.*, 2019), o que representa um risco adicional para o óbito neonatal.

Um grande estudo realizado em 42 hospitais em Espanha (Aracil-Garcia *et al.*, 2017) sobre a evolução da resistência bacteriana em específico da *Klebsiella pneumoniae*, importante causa de infecção em várias faixas etárias especialmente no período neonatal,

observou que em 7140 culturas positivas foi identificada resistência aos antibióticos beta-lactâmicos: cefotaxima (15,8%), ceftazidima (13,7%), piperacilina/tazobactam (13,1%) e imipenem (1,7%). Entre os demais antibióticos, o que apresentou maior resistência entre os utilizados no período neonatal foram a gentamicina (10,4%) e amicacina (1,9%). Neste estudo, realizado entre 2010 e 2014, tem-se encontrado um rápido e significativo aumento da resistência às cefalosporinas de 3ª geração (de 9,8% em 2010 para 19% em 2014) e da gentamicina (de 6,2% em 2010 para 10,3% em 2014). As cepas resistentes às cefalosporinas de 3ª geração, ciprofloxacina e aminoglicosídeos aumentaram significativamente de 3,3% (2010) para 9,7% (2014). A resistência ao imipenem aumentou também significativamente de 0,27% (2010) para 3,46% (2014); 121 culturas foram resistentes e, destas 104 (86%) produziram carbapenemases. Nesta investigação, em um período de 5 anos, a resistência da *K. pneumoniae* às cefalosporinas de 3ª geração duplicou; a resistência combinada às cefalosporinas de 3ª geração, ciprofloxacina e aminoglicosídeos triplicou; a resistência ao imipenem aumentou quase 13 vezes, principalmente pela disseminação de bactérias produtoras de carbapenemases (Aracil-Garcia *et al.*, 2017).

O estudo prévio dos agentes infecciosos mais frequentes em UTI neonatal e suas resistências aos antimicrobianos são importantes para o planejamento de terapia empírica inicial mais eficaz (Patel *et al.*, 2017; Procianoy, Silveira, 2020). Posteriormente, a identificação *in vitro* nas hemoculturas coletadas permite o descalonamento adequado dos antimicrobianos (Procianoy, Silveira, 2020), a fim de reduzir as chances de resistência e de eventos adversos (Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2018).

Além do risco de transmissão cruzada de infecção ao RN internado em UTI neonatal, há o risco adicional de contaminação ambiental pelas bactérias hospitalares. Estes agentes infecciosos altamente resistentes aos antibióticos usuais estão presentes nas superfícies inanimadas dos dispositivos hospitalares (Oliveira, Damasceno, 2010; Ferreira *et al.*, 2013; Baptista *et al.*, 2015; Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Paula, Salge e Palos, 2017), nas mãos dos profissionais de saúde antes da assepsia adequada e nos dejetos hospitalares (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Paula, Salge e Palos, 2017). Pelo que, as bactérias do meio intra-hospitalar podem ser propagadas ao meio ambiente através das mãos dos profissionais de saúde, instrumentos contaminados (Oliveira, Damasceno, 2010; Baptista *et al.*, 2015; Organização Pan-Americana da Saúde,

2016) e pelos efluentes hospitalares (Barrios, Sierra e Morales, 2015), caso não sejam tomadas as ações necessárias para controle.

O destino inadequado dos efluentes e dejetos hospitalares tem um impacto significativo para a toxicologia ambiental, as bactérias potencialmente patogênicas são liberadas nas águas, muitas contêm genes de resistência que podem propagar-se nas comunidades bacterianas que vivem na água e no solo (Barrios, Sierra e Morales, 2015) e colocar em risco a saúde ambiental e pública.

Além do aumento significativo do aparecimento de bactérias resistentes, os fármacos eliminados no meio ambiente através dos efluentes hospitalares podem afetar a saúde dos seres vivos, por isto são considerados contaminantes emergentes e grandes potenciais ameaças para os ecossistemas, sendo necessários mais estudos para conhecer melhor esta realidade (Barrios, Sierra e Morales, 2015).

As consequências das infecções por bactérias multirresistentes incluem também o aumento da morbidade e da mortalidade (World Health Organization, 2017), internações prolongadas, falhas terapêuticas e aumento de custos, comprometendo a sociedade como um todo (World Health Organization, 2015).

Devido ao risco elevado de infecção e óbito no RN internado em UTI neonatal, é importante conhecer os fatores de risco associados às IRAS tardias, conhecer a flora bacteriana e sua resposta aos antimicrobianos, avaliando a presença, ou não, de bactérias multirresistentes. Através do estudo da flora bacteriana, é necessário realizar vigilância epidemiológica rigorosa com a finalidade de propor estratégias de prevenção de agravos à saúde como os relacionados às IRAS, diminuindo a ocorrência de óbitos evitáveis e de propagação destas bactérias altamente nocivas na UTI neonatal e no meio ambiente.

As IRAS tardias representam um risco não somente ao RN, mas ao ambiente intrahospitalar, de contaminação externa intrapessoal e aos ecossistemas.

Além destes fatores, conhecer a epidemiologia das IRAS tardias permite o tratamento mais efetivo do paciente, além de práticas de prevenção, a fim de diminuir não somente a mortalidade, como também prevenir ou minimizar as sequelas do neurodesenvolvimento decorrentes das infecções neste período, como déficit cognitivo e psicomotor, paralisia cerebral, deficiências visuais, entre outros (Dong, Speer, 2015).

II. OBJETIVOS

2.1. Gerais

Determinar os fatores de risco associados às infecções relacionadas à assistência à saúde de início tardio em unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital público de referência do Estado do Ceará e comparar a epidemiologia das infecções neonatais, confirmadas laboratorialmente, em dois hospitais: um público e um privado, do mesmo Estado.

2.2. Específicos

Estudo 1

2.2.1. Avaliar a associação entre infecção relacionada à assistência à saúde de início tardio em pacientes internados em unidade de terapia intensiva neonatal e as variáveis relativas aos dados do recém-nascido e relacionados à assistência hospitalar, em um hospital público de referência do Estado do Ceará;

2.2.2. Descrever e analisar a flora bacteriana e fúngica dos recém-nascidos que apresentaram infecção hospitalar, em um hospital público de referência do Estado do Ceará;

Estudo 2

2.2.3. Identificar a presença, ou não, de bactérias multirresistentes em duas unidades de

terapia intensiva neonatal, uma pública e outra privada, no mesmo Estado;

2.2.4. Comparar a epidemiologia das infecções neonatais bacterianas, confirmadas laboratorialmente, em dois hospitais: um público e um privado, no mesmo Estado.

Estudo 3

2.2.5. Estudar a frequência de uso de nutrição parenteral e de procedimentos invasivos nas infecções relacionadas à assistência à saúde tardias, com confirmação laboratorial, e o desfecho em relação ao óbito, com foco nas diferenças entre as infecções fúngicas em relação às bacterianas, em um hospital público de referência do Estado do Ceará.

III. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Infecção relacionada à assistência à saúde de início tardio

As IRAS tardias são causadas por bactérias, fungos e/ou vírus adquiridos durante a assistência em saúde. O RN desde o momento do parto inicia seu processo progressivo de colonização por bactérias pelo contato com a mãe, familiares, a equipe multiprofissional e com objetos utilizados na assistência (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Paula, Salge e Palos, 2017), muitas vezes contaminados, como termômetros, estetoscópios, incubadoras e outros (Baptista *et al.*, 2015; Lemiech-Mirowska *et al.*, 2021). A flora aeróbica no RN surge nas primeiras 24 horas e é quantitativamente comparável à do adulto em seis semanas (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016).

No RN prematuro, a pele é um órgão imaturo do ponto de vista funcional e anatômico, com maior risco de trauma cutâneo e penetração nas camadas mais profundas pelos microrganismos presentes na pele e no ambiente (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Popescu *et al.*, 2020). Além disso, o prematuro em meio hospitalar é mais frequentemente submetido à vários procedimentos que lesionam a pele: punção venosa e acesso intravasculares centrais, uso de sensores de temperatura, de monitores transcutâneos, tubos, sondas, coletores de urina, drenagens de tórax, cateteres de diálise. Além do contato, meio mais comum de colonização e/ou infecção do RN, outras formas de transmissão podem ocorrer através de fluidos contaminados, como sangue e hemoderivados, medicação, nutrição parenteral, leite materno e fórmulas lácteas. O desenvolvimento da microbiota do RN, sendo influenciada pela ação direta da pressão seletiva de antibióticos, é responsável pela manutenção da endemicidade das IRAS em UTI neonatal (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016).

Os microrganismos estão presentes em diferentes lugares do meio intra-hospitalar como na água, ar, objetos inanimados e seres vivos. A cadeia epidemiológica é composta por: agente etiológico; reservatórios ou fontes; vias de eliminação; transmissão; penetração e

hospedeiro susceptível. Através destes elos, podem ocorrer:

- **Contaminação:** presença de microrganismo sobre a superfície epitelial sem invasão tecidual ou reação fisiológica;
- **Colonização:** indica a presença de um microrganismo no hospedeiro, com crescimento e multiplicação, mas sem expressão clínica de infecção;
- **Infecção:** é a invasão de microrganismos que se multiplicam e causam lesão, evidenciada pela presença de sinais e sintomas clínicos de doença.

No ambiente hospitalar as mãos dos profissionais de saúde constituem uma das principais fontes de transmissão de microrganismos. Estes, podem ser transmitidos das seguintes formas:

- **Transmissão direta:** ocorre no contato direto com o paciente pelas mãos da equipe de saúde que não foram corretamente higienizadas, e no contato com secreções ou fluidos corporais. Podem transmitir através do contato com fluidos contaminados, como sangue e hemoderivados, medicação, nutrição parenteral, leite materno e fórmulas lácteas;
- **Transmissão indireta:** através de equipamentos, água, alimentos e medicamentos contaminados;
- **Transmissão aérea:** transporte de microrganismos pelo ar, seja por aerossóis ou em ambientes com disseminação de fungos;
- **Transmissão por vetores:** insetos que podem transmitir infecções, transportando os microrganismos (BRASIL, 2021).

No ambiente hospitalar o principal mecanismo de transmissão de agentes microbianos são as mãos dos profissionais de saúde (risco também com pais e visitantes), já que a pele abriga uma microbiota capaz de ser transmitida caso haja falha na higienização (Lemiech-Mirowska *et al.*, 2021). As superfícies servem de abrigo aos microrganismos quando ocorrem falhas na limpeza ambiental, no processamento de artigos e roupas e na adesão às precauções-padrão, podendo levar à contaminação cruzada (Ferreira *et al.*, 2013; Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Paula, Salge e Palos, 2017; Lemiech-

Mirowska *et al.*, 2021).

Em estudo de Baptista *et al.* (2015), foram coletadas amostras em diferentes locais da UTI como colchão, monitores, instrumentos em cima da bancada do leito do paciente, entre outros, sendo observado o isolamento de 18 bactérias do ambiente hospitalar, principalmente *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus sp.* Espécies de *Staphylococcus* foram isoladas de vários instrumentos hospitalares em outros 9 estudos identificados em um artigo de revisão (Ferreira *et al.*, 2013); jalecos utilizados na assistência foram contaminados por cepas resistentes a antibióticos em outro estudo brasileiro (Margarido *et al.*, 2014). Em estudo recente no Brasil foram coletadas 408 amostras em várias superfícies e equipamentos em UTI neonatal, *Staphylococcus spp.* foram isolados em 93 destas (22,8%), sendo o mais comum (71,0%) o *S. epidermidis* (Menezes *et al.*, 2022). Desse modo, se houver contato do RN com mãos ou superfícies/objetos/fluidos contaminados, a infecção pode se instalar no organismo do paciente, dependendo das suas condições de saúde, da presença de microrganismo patogênico e da resposta inflamatória do hospedeiro às toxinas liberadas na circulação e virulência do agente (Pina *et al.*, 2010; Aguiar, Krebs, 2011; Glaser *et al.*, 2020).

A ocorrência de infecção é maior em RN principalmente em UTI neonatal, pois além dos fatores de risco relacionados com a imaturidade no desenvolvimento do sistema imunológico e às ineficientes barreiras de pele e mucosa, há os fatores extrínsecos relacionados com a assistência à saúde: ambiente hospitalar (protocolos, práticas de higienização, considerar também desproporção entre número de pacientes e de profissionais de saúde ou superlotação) uso de antibióticos, nutrição parenteral e dispositivos invasivos (Leone, 2003; Aguiar, Krebs, 2011; Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Charsizadeh *et al.*, 2018) além da realização de cirurgias, dentre outros (Aguiar, Krebs, 2011).

São considerados também fatores de risco associados a IRAS tardias: asfixia perinatal, sexo masculino (risco 2 a 6 vezes maior de desenvolver infecção do que no feminino), utilização de antibioticoterapia de amplo espectro, dentre outros (Aguiar, Krebs, 2011).

Segundo a ANVISA (BRASIL, 2017), é considerada infecção de origem hospitalar no período neonatal aquela cuja evidência diagnóstica clínica ou laboratorial (com, ou sem, confirmação microbiológica), ocorre após as primeiras 48 horas de vida, terminologia

atualmente substituída por IRAS tardias. Pode ser classificada como infecção primária da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada (IPCSL) ou infecção primária da corrente sanguínea clínica – IPCSC (sem confirmação microbiológica) ou sepse clínica.

É de provável origem hospitalar os casos de parto domiciliar com evidência clínica de infecção antes de 48 horas, porém associados a algum procedimento invasivo na internação (BRASIL, 2017). Segundo a ANVISA (BRASIL, 2017), também é IRAS tardias, de provável origem hospitalar, a infecção diagnosticada após a alta hospitalar correlacionando o início da manifestação clínica com a Tabela 1.

Tabela 1: Local de infecção e período de incubação para considerar IRAS pós-alta

Local de infecção	Período de incubação
Gastroenterite e infecções do trato respiratório	Até 3 dias
Sepse, conjuntivite, impetigo, onfalite, outras infecções cutâneas, infecção do trato urinário	Até 7 dias
Infecção do sítio cirúrgico sem prótese	Até 30 dias
Infecção do sítio cirúrgico com prótese	Até 90 dias

Fonte: Yale-New Haven Hospital – Department of Epidemiology and Infection Control. Guidelines for determining presence and classification of infection for prevalence survey, 1986.

3.1.1 Infecção Primária da Corrente Sanguínea Laboratorialmente Confirmada

Uma infecção definida como IPCSL deve apresentar um dos seguintes critérios: uma ou mais hemoculturas positivas por microrganismos não contaminantes da pele (duas hemoculturas coletadas em locais diferentes, com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas se for contaminante da pele), *Estafilococo* coagulase-negativo cultivado em pelo menos uma hemocultura periférica de paciente com CVC e não relacionados à infecção em outro sítio; e pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: instabilidade térmica, bradicardia, apneia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório,

intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica, hipoatividade ou letargia (ANEXO I) (BRASIL, 2017).

Os sinais e sintomas são inespecíficos e podem ter outras causas, devendo ser criteriosamente avaliados. A hipoatividade ou queda do estado geral pode significar apenas o ritmo sono-vigília do RN ou ele estar sedado; a elevação da temperatura pode estar relacionada ao hiperaquecimento da incubadora; a hiperglicemia pode ser secundária ao *stress* cirúrgico ou às infusões aumentadas de glicose na hidratação ou na nutrição parenteral; as apneias podem ser devidas à quadros obstrutivos ou respiratórios, sedação, anemia, convulsões ou outras patologias do sistema nervoso central, doença de refluxo gastroesofágico, cardiopatias; a intolerância alimentar pode estar associada às patologias obstrutivas do trato digestivo ou hipopotassemia; os sangramentos podem ter origem vascular; entre outros (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016). Os sinais precoces mais comuns de sepse em RNs são febre ou hipertermia, taquipneia, letargia e recusa alimentar, podendo iniciar com sinais subclínicos e rapidamente progredirem para falência de múltiplos órgãos ou meningite. Considerar sepse em RN com hipoatividade, tônus ou perfusão diminuídos (Kim, Polin, Hooven, 2020).

A hemocultura é considerada o padrão ouro para o diagnóstico das IRAS, cuja coleta deve preceder o início do uso de antibióticos, assim como as culturas de líquido cefalorraquidiano (LCR) e urina, quando indicados (Calil, Caldas, 2012). A coleta de hemocultura deve ser de amostra com no mínimo 1 ml (BRASIL, 2017; Kim, Polin, Hooven, 2020; Popescu *et al.*, 2020; Bethou, Bath, 2022), pelo fato de que volumes menores podem dar um resultado falso-negativo em até 60% das amostras (Bethou, Bath, 2022). Segundo Popescu *et al.* (2020), o volume de 0,5 a 1 ml de sangue contendo no mínimo 1 a 2 unidades formadoras de colônias viáveis, podem resultar em uma positividade na hemocultura variando de 39% a 87% dos casos (Popescu *et al.*, 2020). É recomendado a coleta de duas amostras de hemocultura após antissepsia validada pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) em locais diferentes, com intervalo de 1 hora. Na presença de cateter central, pode-se coletar uma amostra do CVC e outra por punção periférica. Caso o cateter seja de duplo lúmen, pode ser coletado 0,5 ml de cada lúmen totalizando 1 ml, inseridos em um único frasco e sendo considerada uma amostra única de acesso central. Considerar como agente etiológico a positividade nas primeiras 48 horas de incubação, após este período, pode ser contaminação, pois

94% das bactérias patogênicas crescem na cultura em até 48 horas (BRASIL, 2017). A coleta de duas amostras evidencia um diagnóstico mais fidedigno em relação ao agente etiológico. Em infecções por estafilococo coagulase-negativo, a positividade em duas amostras associada aos sinais clínicos, confirma o diagnóstico de infecção. Para este agente etiológico, o diagnóstico pode ser duvidoso na coleta de uma única amostra (valorizar o quadro clínico) e/ou se o isolamento do agente ocorreu em mais de 48 horas (BRASIL, 2019). O crescimento bacteriano somente na amostra coletada por CVC e negativo na amostra periférica, sugere colonização do cateter. A infecção deve ser diferenciada da colonização por suspeição clínica e laboratorial (Calil, Caldas, 2012; BRASIL, 2019).

A coleta de LCR para exame quimiocitológico e cultura é recomendada, já que a bacteremia pode cursar com meningite em até 23% dos casos, bem como 38% das meningites podem cursar com hemocultura negativa. Por isso, quando não for possível a coleta de LCR, o tratamento deve ser iniciado com dose de antibiótico adequada para tratamento de infecção de Sistema Nervoso Central (BRASIL, 2019).

Considerar infecção da corrente sanguínea associada a um CVC se em uso de cateter central por um período maior que dois dias e que na data da infecção o paciente estava em uso do dispositivo ou este foi removido no dia anterior, e pelo menos dois dos sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa reconhecida e sem relação com infecção em outro local (BRASIL, 2019).

Após o resultado das culturas o antibiótico deve ser individualizado de acordo com o microrganismo isolado e perfil de resistência (Calil, Caldas, 2012; BRASIL, 2017). Um microorganismo isolado em meio de cultura com sua posterior determinação do perfil de sensibilidade aos antibióticos testados, é a base para otimização da escolha do antibiótico a ser utilizado no tratamento (Lemiech-Mirowska *et al.*, 2021). O teste de sensibilidade aos antibióticos define se há susceptibilidade ou resistência de uma bactéria a um antibiótico, orienta as estratégias de tratamento e possibilita a caracterização da epidemiologia local. A bactéria isolada é considerada não susceptível a um agente antimicrobiano quando é testada resistente, intermediária ou não-susceptível, usando critérios de interpretação padronizados. Estes critérios avaliam a concentração do antibiótico utilizado para definir se uma infecção causada por uma bactéria isolada é passível de ser tratada em um paciente, podem ser os do *European Committee on*

Antimicrobial Susceptibility Testing, the Clinical and Laboratory Standards Institute e/ou do US Food and Drug Administration (Magiorakos, et al., 2012).

Os principais microrganismos associados a IRAS tardias são diferentes em cada hospital e/ou local do mundo, a flora bacteriana ou presença de fungos depende das características específicas de cada instituição. Segundo Patel e Saiman (2010) em países desenvolvidos cerca de 70% das infecções tardias são causadas por bactérias Gram-positivas e cerca de 19% dos casos de sepse, por Gram-negativas (Patel, Saiman, 2010, *cit.in* Rangelova, Kevorkyan e Krasteva, 2020), sendo as mais comuns: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* (Rangelova, Kevorkyan e Krasteva, 2020). Segundo Dong e Speer (2015), *Staphylococcus* coagulase-negativo está se tornando o principal patógeno de IRAS tardias nos países industrializados, em cerca de 53,2% a 77,9% dos casos; e em 35,5% a 47,4% em alguns países em desenvolvimento (Dong, Speer, 2015).

Em diversos hospitais de países em desenvolvimento, os agentes que predominaram nos estudos foram bactérias Gram-negativas, a saber: em estudo indiano, Gram-negativas (61%) seguidas por Gram-positivas (39%) (Dhaneria *et al.*, 2018) em estudo iraniano, Gram-negativas (40,0%), Gram-positivas (20,7%) e fungos (6,7%) (Ertugrul *et al.*, 2016) e na Jordânia, Gram-negativas (62%), Gram-positivas (31%), e fungos (7%) (Yusef *et al.*, 2018).

Em estudo de 36 publicações sobre IRAS em UTI neonatal tanto de países desenvolvidos como em desenvolvimento (Itália, França, Espanha, EUA, Brasil, Jamaica) entre os anos de 2000 a 2015, os principais agentes foram: *Staphylococcus* (30%), *Candida* (23,3%), *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* (13,3%), *Acinetobacter* e *Serratia marcescens* (6,7%), *Enterobacter* e *Enterococcus* (3,3%) (Paula, Salge e Palos, 2017).

Em estudo realizado no Brasil, no Ceará, os principais agentes foram as bactérias Gram-negativas (48,1%), seguidas por bactérias Gram-positivas (38,9%) e fungos (13%) (Lima, Rocha, Araújo e Silva, 2022).

3.1.2 Infecção Primária da Corrente Sanguínea Clínica (sem confirmação microbiológica) ou sepse clínica

Os achados clínicos são inespecíficos no período neonatal, portanto são necessários vários critérios para melhorar as evidências do diagnóstico baseado apenas na clínica (Margotto, Rocha, 2021).

Para uma infecção ser definida como IPCSC deverá apresentar um dos critérios clínicos já citados; e todos os seguintes critérios: hemograma alterado (≥ 3 parâmetros segundo critérios pré-definidos para o período neonatal) (ANEXO II) e Proteína C- Reativa quantitativa alterada; hemocultura não coletada, negativa ou considerada contaminação; ausência de infecção em outro sítio; terapia antimicrobiana iniciada por suspeição clínica (BRASIL, 2017). Para os pacientes acima de 28 dias de vida que permanecerem internados (principalmente prematuros), adota-se esse critério até a alta (BRASIL, 2019).

O diagnóstico de infecção deve ser baseado em critérios clínicos e laboratoriais mesmo na ausência de hemocultura positiva, e iniciado tratamento oportuno e individualizado (Calil, Caldas, 2012).

A sepse clínica foi recentemente definida por um grupo de peritos internacionais com experiência em terapia intensiva, epidemiologistas, entre outros, em um amplo estudo publicado em 2016, intitulado “*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*”. A sepse foi definida “presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do organismo à infecção”, este consenso substitui as definições anteriores e orienta a identificação precoce do paciente com sepse e tratamento oportuno (Singer *et al.*, 2016). A definição de disfunção orgânica baseou-se no risco para óbito ou para permanência prolongada na UTI, não apenas em opinião de especialistas. Este é um novo conceito, a ser incorporado na prática por profissionais inclusive de países em desenvolvimento, já que nenhuma doença na terapia intensiva é definida pelo risco de óbito, exceto no caso da síndrome da angústia respiratória aguda (Machado *et al.*, 2016). Porém, conforme constatação em metanálise sobre sepse em RN, no período neonatal as definições não são ainda um consenso mundial, devido às características peculiares nesta faixa etária (Fleischmann *et al.*, 2021); apesar de avanços na neonatologia, ainda há falta de critérios acurados de diagnóstico de

sepsis neste período, o que dificulta o manejo clínico (Popescu *et al.*, 2020).

Todos os casos de sepsis devem ser considerados graves, com falência iminente em casos de choque séptico, definido como a presença de anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas (com nível sérico de lactato acima de 2 mmol/L), que necessitem fluidoterapia adequada e uso de drogas vasoativas para estabilização pressórica. Nos casos de choque, há falência circulatória aguda ameaçadora à vida, associada à utilização inadequada de oxigênio pelas células. Esta nova definição ampla de sepsis foi adotada pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira e pelo Instituto Latino-Americano de Sepsis, considerando que nem sempre o uso de critérios estritos para definir disfunção orgânica serão utilizados uniformemente de forma prática no país. Deve-se observar o risco de retardo no reconhecimento da sepsis a fim de instituir tratamento oportuno (Machado *et al.*, 2016).

A fisiopatologia das IRAS tardias necessita ser compreendida a fim de melhorar o diagnóstico mais precoce baseado em outros exames, devido à espera do resultado do isolamento bacteriano nas culturas, ou quando a cultura não é realizada ou é negativa. O sistema imune do RN tem uma variedade de deficiências imunitárias, quer no sistema imune inato quer no adquirido, que aumentam a vulnerabilidade à infecção. O sistema imune inato permite a resposta de primeira linha do RN à infecção, conduzida pelos fagócitos e pela cascata do complemento, regula a tolerância a si próprio e interage com as células T e B do sistema imunitário adquirido para gerar respostas de memória a antígenos com que o organismo já contactou previamente. A imunidade adquirida é mais lenta, mas mais direcionada e é conduzida por linfócitos e anticorpos adquiridos pela mãe (Glaser *et al.*, 2020). O sistema imune adquirido requer exposição para que seja eficaz. No ambiente extrauterino, o sistema imunitário adquirido do RN começa a desenvolver uma resposta através da construção de uma memória celular para os agentes patogênicos encontrados. Esta memória resulta numa resposta imunitária mais forte e eficiente contra o mesmo patógeno se entrar em contato no futuro (Glaser *et al.*, 2020). Tanto os mecanismos celulares como os humorais que envolvem anticorpos são componentes da resposta adquirida e incluem ação dos linfócitos B para produção de anticorpos e linfócitos T que ativam a imunidade celular através dos fatores CD4+ e CD8+; além dos anticorpos de classe imunoglobulina G (IgG) recebidos intra-útero e imunoglobulina A (IgA) através do leite humano. Ao entrar em contato com o patógeno, o sistema fagocítico

é a resposta inicial junto à ativação de mediadores químicos ligados à resposta inflamatória (citocinas, quimiocinas e ativação do sistema do complemento) (Glaser *et al.*, 2020).

Os anticorpos adquiridos através da mãe são transitórios, mas conferem proteção durante um período. O neonato não tem exposição prévia para iniciar uma resposta de memória devido à esterilidade do ambiente uterino, sendo a imunidade adquirida deficiente no RN. A via anti-inflamatória, as capacidades citotóxicas atenuadas das células CD8+ e o desenvolvimento preferencial de células supressoras no RN refletem a necessidade do feto de evitar uma resposta imunitária aos antígenos maternos (Cuenca, *et al.* 2013; Zhang, Zhivaki, Lo-Man, 2017). Embora úteis no útero, estas características anti-inflamatórias aumentam a suscetibilidade do bebê à infecção. O número de células Th1 (*T helper cells*), que são críticas para a montagem de uma resposta pró-inflamatória, é baixo. As células Th2, que dão uma resposta anti-inflamatória a parasitas e alérgenos, são mais abundantes. Isto é particularmente importante para o RN pré-termo, uma vez que as células T supressoras que geralmente diminuem, em número, do segundo para o terceiro trimestre permanecem elevadas. Todos os RN têm níveis baixos de IgG, o que é crítico no bebê prematuro. A aquisição transplacentária de IgG inicia-se lentamente no segundo trimestre e continua até ao termo, com um pico nas últimas semanas de gestação, deixando os bebês, nascidos antes deste pico de anticorpos, num risco acrescido de infecção (Cuenca *et al.*, 2013; Simonsen, *et al.* 2014; Korir, Manning, Davies, 2017; Delaney *et al.* 2019).

A sepsé desencadeia um processo inflamatório com produção de citocinas e quimiocinas, por mecanismos diversos causados pelas bactérias Gram-negativas e Gram-positivas que ativam os receptores do hospedeiro e a cascata inflamatória (Celik *et al.*, 2022). As citocinas são glicoproteínas que agem como mediadores precoces da resposta inflamatória, produzidas pelos monócitos, macrófagos e células endoteliais, que se ligam aos receptores das células-alvo (Margotto, Rocha, 2021; Celik *et al.*, 2022). A ativação destes receptores resulta em aumento difuso de mediadores tais como interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, interferon- γ (IFN- γ) e fator- α de necrose tumoral (TNF- α) (Celik *et al.*, 2022). O TNF- α apresenta um pico de elevação de seus valores cerca de 1 hora após o início do processo e em cerca de 3 horas desaparece da circulação. A IL-1 β tem o seu pico em torno de 2 horas após o início do quadro e normaliza em 24 horas

(Margotto, Rocha, 2021). A IL-6 tem pico de 3 horas, diminuindo em 6 horas e desaparece até 24 horas (Celik *et al.*, 2022; Margotto, Rocha, 2021). Por isso a dificuldade de seu uso rotineiro para diagnóstico, são muito sensíveis se coletadas precocemente, porém pouco específicas (muito falso-positivos) (Margotto, Rocha, 2021). Além disto, são pouco utilizados rotineiramente pelo custo elevado (Bethou, Bath, 2022).

Há dificuldade em diagnosticar a sepse neonatal quando a hemocultura não é positiva, sendo necessários novos testes e biomarcadores para melhorar a acurácia do diagnóstico (Celik *et al.*, 2022; Margotto, Rocha, 2021). Um dos testes mais utilizados além do hemograma, é a Proteína C Reativa (PCR), embora seja inespecífica (BRASIL, 2017; Margotto, Rocha, 2021). A PCR é sintetizada no fígado devido às citocinas pró-inflamatórias liberadas após a invasão bacteriana, portanto aumenta 24 a 48 horas após o início clínico da sepse. Após 12 a 24 horas da instalação do quadro clínico, sua sensibilidade é alta para o diagnóstico, com alto valor preditivo negativo (99%), ou seja, PCR normal pode excluir infecção (Margotto, Rocha, 2021). Se dois resultados de PCR consecutivos continuam normais, infecção bacteriana normalmente não está presente, pelo seu alto valor preditivo negativo (Bethou, Bath, 2022). Seu pico de elevação ocorre entre 36 a 48 horas (Celik *et al.*, 2022), com vida média de cerca de 19 horas (Margotto, Rocha, 2021). Podem ser necessárias avaliações seriadas, pois outras condições podem alterar a PCR no período neonatal como: asfixia, síndrome de aspiração meconial, trabalho de parto prolongado, uso de surfactante, hemorragia intracraniana e outros (Margotto, Rocha, 2021; Celik *et al.*, 2022).

Outros exames auxiliares incluem o exame do LCR em casos selecionados para avaliar associação com meningite (quando as condições clínicas permitirem) (BRASIL, 2017; Margotto, Rocha, 2021) e a dosagem de procalcitonina (Margotto, Rocha, 2021; Celik *et al.*, 2022).

A procalcitonina está em estudo devido a sua elevação induzida pelas toxinas bacterianas, de forma precoce e assertiva no diagnóstico da sepse tardia. É sintetizada por monócitos e hepatócitos em resposta às citocinas, elevando-se cerca de 2 a 4 horas com pico em até 6 a 8 horas após a exposição às endotoxinas (Celik *et al.*, 2022). Apresenta diminuição dos valores em 24 a 36 horas com a diminuição do processo inflamatório, podendo ser utilizada para avaliação da eficácia do tratamento antimicrobiano (Bethou, Bath, 2022). Tem-se mostrado superior em alguns estudos à PCR em relação à sensibilidade e

especificidade, frequentemente se correlacionando com a severidade da doença e mortalidade (Margotto, Rocha, 2021; Celik *et al.*, 2022). Em 39 estudos comparando procalcitonina e PCR, a sensibilidade média para sepse tardia foi de 88,9% para procalcitonina comparada com 77,4% do PCR. As especificidades médias de procalcitonina e PCR foram 75,6% versus 81,7% para sepse tardia. Como limitação destes estudos, somente em quatro (dos 39) foram realizados em prematuros de muito baixo peso, portanto, mais estudos serão necessários para validação de seu uso (Eschborn, Weitkamp, 2019). Em contrapartida, também outros fatores não-infecciosos podem alterar os seus valores: corioamnionite, aspiração meconial, asfixia e pré-eclâmpsia materna (Margotto, Rocha, 2021). Também pode se alterar em casos de hemorragia intracraniana (Bethou, Bath, 2022). Portanto, faz-se necessário novas técnicas moleculares e não baseadas em culturas para diagnóstico de sepse neonatal. Atualmente há estudos com uso de marcadores genéticos que sinalizem caminhos de proliferação celular durante a sepse, o metabolismo, apoptose e produção de citocinas pró-inflamatórias (Celik *et al.*, 2022).

3.2. Fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde de início tardio

3.2.1. Prematuridade e baixo peso ao nascer

O RN já é naturalmente susceptível às infecções pela imaturidade de suas defesas imunológicas (Paula, Salge e Palos, 2017; Glaser *et al.*, 2020; Nunes, 2020) quando existem outros fatores como prematuridade e/ou baixo peso, os riscos de complicações aumentam (Margotto, Rocha, 2021; Bethou, Bhat, 2022) e a necessidade de mais procedimentos invasivos e maior tempo de internamento.

O RN prematuro é o que nasce com IG menor do que 37 semanas, ou seja, com menos de 259 dias contados a partir do primeiro dia do último período menstrual da mulher (Lee, 2008; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2019). A IG ao nascer classifica o RN prematuro

em: pré-termo extremo (menos de 30 semanas), muito prematuro (30 a 33 semanas e 6 dias), pré-termo tardio (34 a 36 semanas e 6 dias). O RN de termo é aquele com IG maior ou igual a 37 semanas até 41 semanas e 6 dias, a partir de 42 semanas de IG passa a ser classificado como RN pós-termo (Lee, 2008; Ibidi, Cardoso, 2011).

O baixo PN é definido como menor que 2500 gramas, e pode ser sub-categorizado em: muito baixo PN (menor do que 1500g) e extremo baixo PN (menor do que 1000g) (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2019; Ibidi, Cardoso, 2011).

São fatores de risco para prematuridade várias patologias maternas ou fetais que cursam com a interrupção precoce da gestação espontaneamente ou induzida a fim de preservar as condições vitais tanto da mãe como do feto, tais como as observadas em estudo realizado em oito maternidades públicas terciárias e universitárias, localizadas em três estados brasileiros (Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo), entre junho de 2004 e maio de 2005. Neste período, nasceram vivas 17.219 crianças nas oito unidades, das quais 579 (3%) eram prematuros com IG entre 23 semanas e 33 semanas e 6 dias, PN variando de 400g a 1500 g, e foram observados os seguintes achados: mães adolescentes (12-33%), escolaridade inferior a oito anos (6-44%), gestação múltipla (7-27%), síndrome hipertensiva (35-68%), diabetes (2-12%) e infecção periparto (18-52%), entre outros (Almeida *et al.*, 2008).

São fatores de risco para baixo PN ou restrição de crescimento intrauterino tanto fatores relacionados ao feto como maternos, tais como: gestação múltiplas, doenças genéticas ou síndromes cromossômicas, malformações congênitas, infecções, baixo peso materno, extremos de idade materna, malformações ou doenças uterinas ou placentárias, tabagismo ou alcoolismo maternos, uso de medicamentos ou doenças maternas graves, ausência de pré-natal ou acompanhamento pré-natal inadequado (Ibidi, Cardoso, 2011).

O prematuro apresenta frequentemente imaturidade pulmonar caracterizada como síndrome do desconforto respiratório (SDR) ou doença da membrana hialina, decorrente da deficiência do surfactante alveolar, que causa uma diminuição da complacência pulmonar (Eichenwald, 2008; Miyoshi, 2015). A incidência de SDR é inversamente proporcional à IG, acometendo principalmente prematuros de mais baixo peso, iniciando nas primeiras horas de vida e aumentando de gravidade nos próximos dois dias de vida (Diniz, Vaz, 2011), podendo ser necessário suporte ventilatório em uso de ventilação

mecânica. No período neonatal, a SDR é uma patologia frequentemente relacionada aos óbitos na primeira semana de vida (associada em cerca de 80-90% dos casos) (Diniz, Vaz, 2011), os prematuros que sobrevivem podem permanecer dias intubados ou evoluírem para extubação em uso de oxigenioterapia com outra tecnologia, aumentando ou diminuindo os riscos de IRAS tardias conforme a evolução.

A falha em obter uma troca gasosa ideal predispõe a falha na oxigenação, aumento no esforço respiratório seguido por falência respiratória (Carvalho, 2020), caso não ocorra um tratamento adequado. Devido à SDR, o uso da ventilação mecânica é comum a fim de auxiliar os pulmões na manutenção das trocas gasosas (Diniz, Vaz, 2011; Miyoshi, 2015; Carvalho, 2020).

A ventilação pulmonar mecânica tem como objetivo manter o conforto respiratório do paciente, reduzir o trabalho respiratório e diminuir o consumo de oxigênio (Carvalho, 2020). Várias estratégias ventilatórias podem ser adotadas para SDR, além do uso do surfactante pulmonar exógeno para tratamento (Diniz, Vaz, 2011; Carvalho, 2020).

Quanto mais prematuro, independente do peso, maior a gravidade da SDR e da necessidade de procedimentos invasivos, com aumento do risco de IRAS.

Além disso, o prematuro já possui a musculatura miocárdica menos contrátil comparativamente à criança maior ou ao adulto e, quando acometido de infecção, sua capacidade de responder ao *stress* das demandas metabólicas é reduzida. Seu sistema adrenérgico imaturo, sua inervação simpática limitada para responder às intercorrências que demandam maior trabalho miocárdico e do sistema cardiovascular, conduz à necessidade de uso de drogas vasoativas em casos graves (Giesinger, McNamara, 2016). Um sistema cardiovascular saudável deve prover adequadamente oxigênio aos tecidos para as necessidades metabólicas, o RN prematuro com infecção necessita frequentemente uso de drogas para manter sua demanda (Giesinger, McNamara, 2016), portanto, frequentemente são necessários acessos venosos múltiplos ou de inserção central o que por sua vez aumentam o risco de infecções.

3.2.2. Ventilação pulmonar mecânica

A utilização de ventilação pulmonar mecânica para o suporte de falência respiratória no período neonatal vem sendo utilizada há várias décadas, com o aprimoramento contínuo de microprocessadores acoplados a aparelhos que melhoraram a segurança e eficácia (Carvalho, 2020).

A ventilação mecânica é um procedimento de suporte de vida invasivo que tem muitos efeitos no sistema cardiopulmonar, sendo a escolha da estratégia ventilatória utilizada e o tempo de utilização de acordo com a doença do RN (Eichenwald, 2008). O objetivo da ventilação mecânica é manter as trocas gasosas (Carvalho, 2020).

O ventilador mecânico é definido como o dispositivo utilizado para auxiliar a respiração por meio da traqueostomia ou intubação endotraqueal (BRASIL, 2019). O suporte invasivo com a ventilação mecânica é muito frequente em RN de muito baixo peso, devido a imaturidade pulmonar, fraqueza da musculatura ventilatória e a condução respiratória central insuficiente (Carvalho, 2020).

São indicações de ventilação: esforço respiratório inadequado ou ausente, trabalho respiratório excessivo, necessidade de oxigênio em altas concentrações, acidose respiratória grave, desconforto respiratório moderado ou grave e contraindicações para suporte não invasivo (nas cirurgias gastrointestinais ou na hérnia diafragmática congênita, por exemplo) e período pós-operatório (Carvalho, 2020).

O desmame do suporte ventilatório deve ser o mais precoce possível, para que, além de diminuir os riscos de lesões ou traumas de vias aéreas e/ou pulmonares associados à ventilação, o risco associado ao uso de sedação, também reduzir o risco de IRAS tardia (pneumonia associada a ventilação mecânica ou sepse tardia) (Carvalho, 2020). O uso de ventilador mecânico é fator de risco para infecção neonatal (BRASIL, 2017; Bethou, Bhat, 2022) e o aumento do tempo de uso de ventilação se associa ao aumento do risco de infecção (Lopes *et al.*, 2008; Nascimento, 2009; Ponce, Madrid e Pineda, 2016).

3.2.3 Cateter Venoso Central

O cateterismo venoso central é a inserção de um cateter no sistema vascular com acesso ao sistema circulatório central, o CVC pode ser inserido para uso de curta permanência por punção de veia femoral, jugular interna e subclávia ou por dissecação venosa; ou ser de longa permanência, como o cateter venoso central de inserção periférica (Gomes, Nascimento, 2013). Em RNs pode ser utilizado cateter umbilical venoso ou arterial (Gomes, Nascimento, 2013; BRASIL, 2019).

CVC é utilizado para infusão de líquidos e/ou eletrólitos, coleta de amostra sanguínea, transfusão sanguínea ou monitoramento hemodinâmico, cuja terminação está posicionada próxima ao coração ou em um grande vaso (aorta, artéria pulmonar, veias cavas, veias braquicefálicas, veias jugulares internas, veias subclávias, veias ilíacas externa e comum, veias femorais) (BRASIL, 2019).

A utilização de cateteres intravasculares tornou-se nos últimos anos uma prática quase indispensável em cuidados intensivos, por ser um acesso vascular de alto débito (Tragante *et al.*, 2008; Pina *et al.*, 2010), além da dificuldade em acesso vascular periférico em RN, sendo mais utilizados em prematuros (Gomes, Nascimento, 2013).

A desvantagem do acesso central é a de aumentar o risco de infecção local ou sistêmica, podendo ocasionar infecção da corrente sanguínea associada ao cateter (Pina *et al.*, 2010; BRASIL, 2019; Procianoy, Silveira, 2020). Como frequentemente o RN faz uso de mais de um cateter central, maior é o manuseio e maior o risco de IRAS (Pina *et al.*, 2010). O uso de CVC aumenta o risco de IRAS (Lopes *et al.*, 2008; Pina *et al.*, 2010; Romanelli *et al.*, 2013; Ponce, Madrid e Pineda, 2016; BRASIL, 2019; Bethou, Bhat, 2022).

Quanto maior o tempo de internação e mais procedimentos invasivos forem necessários para assistência ao RN, com o uso de dispositivos invasivos como cateteres centrais e ventilação mecânica por exemplo, maior o manuseio e risco de IRAS.

A manipulação frequente de cateteres para administração de nutrição parenteral, hemocomponentes, fluidos intravenosos e medicações pode ocasionar a colonização por microrganismos que podem aderir à superfície dos cateteres através da formação de uma

substância mucóide chamada biofilme. O biofilme por sua vez, pode proteger alguns tipos de bactérias como *Staphylococcus* contra os antimicrobianos e mecanismos de defesa do hospedeiro como a opsonização e a fagocitose (Aguiar, Krebs, 2011). Estudos evidenciam que bactérias Gram-positivas, especialmente *Staphylococcus epidermidis*, podem se modificar geneticamente e adquirir graus mais patogênicos, como a capacidade de produzir biofilmes e aumentar a resistência bacteriana, a fim de se adaptarem ao meio hospitalar. Devido a estas características, algumas bactérias têm se tornado mais resistentes, inclusive à vancomicina (Dong, Speer, 2015).

3.2.4 Nutrição Parenteral Total

Nutrição parenteral é uma solução ou emulsão, composta de carboidratos, aminoácidos, lipídeos, vitaminas e minerais, estéril e apirogênica, acondicionada em recipiente de vidro ou plástico, destinada à administração intravenosa em pacientes, visando à manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016).

A nutrição parenteral total (NPT) é frequentemente utilizada em UTI neonatal principalmente em RN prematuros, suprimindo as necessidades nutricionais e contribuindo para o crescimento e desenvolvimento destes enquanto a nutrição enteral vai sendo introduzida gradativamente, a fim de evitar déficit nutricional (Costa, 2003; Ehrenkranz, 2007; Embleton, Simmer, 2014; Organização Pan-Americana da Saúde, 2016).

O uso de NPT visa minimizar ou evitar uma deficiência nutricional e consequentes sequelas a longo prazo, quanto menor o peso, mais prolongado é o tempo de NPT (Costa, 2003), sendo individualizada para cada RN de acordo com sua IG, necessidades hídricas, quadro clínico e laboratorial (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016). Quanto mais prematuro e menor peso do RN, mais longo é o tempo de uso de NPT (Sánchez-García *et al.*, 2020). Prematuros possuem estoques nutricionais limitados, demoram a apresentar uma alimentação nutricional equilibrada por via enteral, portanto, representam um grupo de risco para baixo ganho nutricional e consequente sequela no neurodesenvolvimento (Embleton, Simmer, 2014). Devido a isso, NPT é muito utilizada nos primeiros dias de vida em RN tanto pela própria prematuridade como devido a doenças congênitas ou

adquiridas que impossibilitem a via enteral para alimentação (Embleton, Simmer, 2014).

A via de acesso pode ser a periférica se a osmolaridade da solução permitir (Costa, 2003; Embleton, Simmer, 2014), ou central, a depender também das condições clínicas do RN, das necessidades nutricionais e das dificuldades técnicas (Costa, 2003). Ambas requerem cuidados de assepsia para prevenir infecções (Costa, 2003; Embleton, Simmer, 2014), pois NPT está associada ao aumento das taxas de infecção por bactérias e fungos (Embleton, Simmer, 2014; Bethou, Bhat, 2022).

Dentre as complicações relacionadas ao uso de NPT, a nutrição parenteral com emulsão lipídica através do cateter venoso colonizado favorece a multiplicação bacteriana por fornecer nutrientes, com risco de invasão da corrente sanguínea e subsequente infecção (Aguar, Krebs, 2011). Além disso, o uso prolongado de nutrição parenteral está associado a um risco aumentado de infecção sistêmica devido ao prejuízo de função das células imunes, se associado a períodos prolongados de jejum, que prejudica a maturação do trato gastrointestinal (Dong, Speer, 2015).

Em estudo com 164 RNs com hemoculturas positivas a fim de identificar fatores de risco para infecção nosocomial, após análise multivariada, o uso de nutrição parenteral foi associado a um risco seis vezes de IRAS tardias. O estudo enfatiza a importância da nutrição enteral precoce com leite materno e da diminuição do tempo de uso de NPT, devendo, pelo risco, ser reavaliada a indicação, administração e preparação de nutrição parenteral (Kung *et al.*, 2016).

NPT deve ser administrada em serviços com bom controle de qualidade nas práticas de preparo e administração, a fim de evitar complicações como infecção, dentre outras (Embleton, Simmer, 2014). Medidas adicionais como o manejo adequado dos cateteres diminuem as complicações infecciosas relacionadas à NPT (Souza, Teske e Sarni, 2008).

3.2.5 Asfixia ao nascer

Associado a todos os fatores de risco citados anteriormente, quando ocorre asfixia ao nascer, o RN frequentemente necessita de mais procedimentos invasivos os quais, por sua

vez, aumentam os riscos de IRAS.

Asfixia perinatal é definida como uma condição de trocas gasosas insuficientes entre oxigênio e gás carbônico pela placenta durante o parto que resultam, se persistentes, em uma baixa oxigenação (hipoxemia) fetal. Isto se reflete no RN em uma prolongada transição da circulação intrauterina para a extrauterina, levando a um quadro de acidose e hipoxemia (Adcock, Papile, 2008).

Frequentemente na asfixia os valores de Apgar do 1º e 5º minutos de vida são baixos, com maior risco em prematuros e RN de baixo peso (Adcock, Papile, 2008). O índice de Apgar é um método de avaliação das condições de nascimento do RN, que utiliza cinco sinais clínicos objetivos que somados representam um *score*: frequência cardíaca, esforço respiratório, irritabilidade reflexa, tônus muscular e cor do RN. Quanto maior a soma dos achados clínicos, portanto, quanto maior o índice, melhores são as condições de vitalidade do RN (Apgar, 1953).

O índice de Apgar do quinto minuto, em conjunto com outros critérios como acidose, hipoxemia e evolução clínica, pode ser usado como marcador para asfixia (Ceccon, Faleiros, 2011). Este índice obtido, pode servir de base para avaliação de resultados de práticas obstétricas, métodos de analgesia maternas utilizados ou efeitos da reanimação (Apgar, 1953).

A asfixia pode ocorrer intraútero, por causas maternas e fetais; durante o trabalho de parto ou no período pós-natal (Ceccon, Faleiros, 2011). A asfixia quando ocorre intraútero em prematuro ainda em processo de amadurecimento pulmonar, contribui para aumento do comprometimento da função pulmonar (Diniz, Vaz, 2011), com consequente risco aumentado de morbimortalidade.

Asfixia é mais frequente em filhos de mães diabéticas ou hipertensas; apresentação pélvica; fatores relacionados à placenta, útero ou ao cordão umbilical; pós-datismo; infecções maternas; uso de medicações ou drogas ilícitas pela mãe; doenças maternas vasculares, cardíacas ou neurológicas; RN com restrição de crescimento intrauterino ou cardiopatas; anemia ou hidropsia fetal; infecção neonatal (Adcock, Papile, 2008; Ceccon, Faleiros, 2011; Almeida, Guinsburg, 2016).

Além destes, são também fatores de risco: malformação fetal; gestação múltipla; ausência

de pré-natal; rotura prematura de membranas; polidrâmnio ou oligoâmnio; idade materna menor do que 16 anos e maior do que 35 anos; parto cesáreo; uso de anestesia geral ou sedação materna; uso de fórcepe ou extração a vácuo; trabalho de parto por mais de 24 horas; líquido amniótico meconial; trabalho de parto prematuro (Almeida, Guinsburg, 2016).

Ao nascer, o RN submetido à asfixia pode necessitar intubação traqueal (1 em cada 100 RN) e um RN a dois em cada 1.000 pode requerer intubação traqueal com ou sem medicações (Almeida, Guinsburg, 2016). Dependendo da persistência do quadro e da resposta do RN à asfixia, ele pode evoluir com anormalidades cardiovasculares, pulmonares e neurológicas, entre outras (Adcock, Papile, 2008), que aumentam o uso de procedimentos invasivos e o tempo de internamento.

O RN que necessita reanimação neonatal frequentemente necessita internamento em UTI neonatal e suporte ventilatório, uso de drogas e fluidos que podem requerer um acesso vascular central (Adcock, Papile, 2008; Ceccon, Faleiros, 2011), portanto, se torna potencialmente um RN de risco para colonização bacteriana e/ou infecção hospitalar.

3.2.6 Uso de Bloqueadores de histamina-2

A acidez gástrica funciona como uma barreira contra a proliferação bacteriana. O uso de bloqueadores de histamina-2 (H2) diminui este mecanismo de defesa e aumenta o risco de invasão bacteriana (Procianoy, Silveira, 2020; Bethou, Bhat, 2022). Deve-se evitar uso de antiácidos no período neonatal como estratégia para prevenir infecções (Kaur, Chakrabarti, 2017).

3.3. Uso de antimicrobianos e multirresistência bacteriana

Após a identificação do microrganismo causador da doença, o teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) desempenha um papel importante na escolha do tratamento adequado para cada caso. Os processos evolutivos tornam as cepas bacterianas ligeiramente diferentes em relação às sensibilidades aos agentes antimicrobianos, demonstrando em alguns casos que seria necessário dose muito alta do fármaco que seria tóxica e o microrganismo é considerado “resistente”. Outra forma de resistência seria a de que, mesmo aumentando a dose do fármaco, ele não teria a ação bioquímica de erradicar o microrganismo. No teste de sensibilidade, a concentração do fármaco é constante, na prática clínica esta concentração é dinâmica, portanto, a resposta pode variar entre indivíduos. Os testes auxiliam na tomada da decisão, mas não preveem a resposta exata do desfecho (Gumbo, 2019).

Após a identificação do agente, o tratamento deve ser individualizado (Gumbo, 2019; Yadav, Yadav, 2022) e a monoterapia é preferível, a fim de reduzir a toxicidade e seleção de patógenos resistentes. As doses devem ser adequadas para aumentar a eficácia e diminuir os efeitos colaterais, a duração deve ser a menor possível. Tratamentos desnecessariamente longos resultam no desenvolvimento de resistência (Gumbo, 2019). O tempo de tratamento é geralmente de 10 a 14 dias, o qual pode ser menor se não houve crescimento bacteriano em hemocultura e sem meningite. Ao serem comparadas as melhoras clínicas com 4 a 7 dias de tratamento nos casos em que as hemoculturas foram negativas, não foram observadas diferenças entre as duas terapias (Yadav, Yadav, 2022).

Atualmente todas as classes de antibióticos estão associadas a algum grau de resistência, ocasionada por evolução e por práticas clínicas/ambientais. Quando um patógeno é submetido a uma ameaça à sua sobrevivência, esta pressão seleciona mutações do genoma da espécie, evoluindo de forma a desenvolver resistência ao medicamento em uso. As mutações são eventos aleatórios que conferem resistência e podem ocorrer no gene que codifica as seguintes reações: da proteína-alvo, cuja estrutura alterada não se liga mais ao fármaco; de uma proteína no transporte, ativação ou inativação do fármaco; alterando os mecanismos enzimáticos (World Health Organization, 2017; Gumbo, 2019). Se há práticas terapêuticas inadequadas na saúde humana ou uso indiscriminado de antibióticos

na agricultura ou pecuária, esta resistência pode ser aumentada. Esta resistência pode ocasionar o acesso reduzido do antibiótico ao patógeno, aumento da eliminação do antibiótico pelo microrganismo, liberação de enzimas que alteram ou destroem o antibiótico ou outras alterações bioquímicas (Gumbo, 2019).

Os microrganismos se adaptam geneticamente às mudanças no seu meio ambiente e como o tempo de duplicação das bactérias pode ser de apenas 20 minutos, podem ser produzidas muitas gerações em apenas algumas horas, com risco de ocorrência de adaptação evolutiva (Rang, 2004; World Health Organization, 2017; BRASIL, 2021).

A resistência a antibióticos nas bactérias dissemina-se em três níveis:

- Por transferência de bactérias entre pessoas;
- Transferência de genes de resistência entre bactérias (geralmente em plasmídeo);
- Transferência de genes de resistência entre elementos genéticos no interior das bactérias, em transposons (Rang, 2004; BRASIL, 2013; Barrios, Sierra e Morales, 2015; World Health Organization, 2017; MacDougall, 2019).

A resistência em populações bacterianas, portanto, pode ser transmitida de uma pessoa para outra através de bactérias, de uma bactéria para outra através de plasmídios, ou de um plasmídeo para outro (ou para um cromossomo) através de transposons (Rang, 2004; BRASIL, 2013; Barrios, Sierra e Morales, 2015; World Health Organization, 2017; Pearson *et al.*, 2019).

Além disso, o uso de antimicrobianos na pecuária e agricultura pode transferir genes de resistência ao ser humano através dos alimentos, além da água (Barrios, Sierra e Morales, 2015; Gumbo, 2019).

Desde a década de 1940, o desenvolvimento de fármacos eficazes e seguros para tratamento das infecções bacterianas ocasionou a redução drástica da morbidade e mortalidade devido às infecções, porém os antibióticos são agentes promotores do aparecimento de bactérias resistentes a fármacos, pelo princípio evolutivo de que os mesmos se adaptam geneticamente a mudanças no seu meio ambiente (Rang, 2004; Pina *et al.*, 2010), realizando a seleção e troca de elementos genéticos de resistência (Pina *et al.*, 2010; World Health Organization, 2017).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos usualmente utilizados está sendo relatada em vários países no mundo, o que, apesar de outros avanços em tratamentos de saúde, vem comprometendo o tratamento eficaz das infecções (World Health Organization, 2015), principalmente de bactérias Gram-negativas resistentes (World Health Organization, 2017).

No final da década de 1980, houve um aumento na incidência das bactérias resistentes em UTI neonatal, principalmente em países em desenvolvimento (Tragante *et al.*, 2008). Na América Latina vem aumentando o aparecimento de bactérias com alta resistência bacteriana aos antibióticos usuais (Tragante *et al.*, 2008; Restrepo, Ospina e Jamarillo, 2016; World Health Organization, 2017), devido principalmente a internação prolongada, principalmente em UTI, à inserção de dispositivos invasivos, uso de ventilação mecânica e ao descumprimento de normas de isolamento e de segurança (Restrepo, Ospina e Jamarillo, 2016). Surto de infecções por bactérias multirresistentes podem ser transmitidos pelas mãos de profissionais de saúde, equipamentos contaminados e pelo meio ambiente da unidade de saúde (World Health Organization, 2017).

Em revisão da literatura entre os anos de 2000 a 2008 sobre a contaminação de objetos inanimados por bactérias resistentes, foi observado a presença de bactérias em monitores, grades de cama, mesas, torneiras, telefones, teclados de computador e outros objetos mais tocados pelos profissionais. As principais bactérias isoladas nestes estudos foram: MRSA, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii* e VRE (Oliveira, Damasceno, 2010).

Os microrganismos mais frequentes nos casos de IRAS são as bactérias gram-negativas que estão relacionadas a altos índices de morbidade e mortalidade, as quais muitas vezes são cepas multirresistentes associadas à produção de *beta*-lactamase de espectro estendido (ESBL) (Tragante *et al.*, 2008; World Health Organization, 2017). ESBL são enzimas com considerável atividade de hidrólise e inativam uma grande variedade de antibióticos *beta*-lactâmicos, incluindo as cefalosporinas (Tragante *et al.*, 2008; BRASIL, 2013). Algumas cepas contêm elementos genéticos móveis como plasmídios e transposons, que produzem enzimas como carbapenemases, as quais inativam a maioria dos antibióticos *beta*-lactâmicos incluindo carbapenêmicos (World Health Organization, 2017).

Fazem parte dos grupos de antimicrobianos β -lactâmicos, ou seja, que compartilham uma

estrutura chamada anel β -lactâmico: penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos. A resistência a este grupo de antibióticos vem aumentando bastante, através da produção de enzimas *beta*-lactamases e outros mecanismos. Assim, bactérias produtoras de penicilinas podem responder a meticilina (atualmente usada a oxacilina), caso não sejam resistentes à meticilina. Dentre estas bactérias resistentes, destacamos: MRSA e *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina, para os quais temos como opções terapêuticas a vancomicina, clindamicina ou linezolida (ativa contra a grande maioria das bactérias Gram-positivas) (MacDougall, 2019a).

Bactérias produtoras de carbapenemase vem se destacando como emergência de saúde pública devido ao potencial de transmissão de genes de resistência e alta mortalidade, tais como as Gram-negativas: Enterobacteriaceas resistentes a carbapenêmicos (CRE) como *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, CRBA e CRPA (World Health Organization, 2017).

A ampicilina, também bastante usada em UTI neonatal, tem atividade antimicrobiana aumentada para incluir algumas bactérias Gram-negativas como *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*, além de poder vir associada com sulbactam que é um inibidor de *beta*-lactamase. Em relação ao tratamento para *Pseudomonas*, algumas cepas de *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Proteus*, a piperacilina e a piperacilina associada ao tazobactam (um inibidor de *beta*-lactamase) possuem atividade antimicrobiana excelente. A piperacilina ainda é ativa contra cocos Gram-positivos e *Listeria monocytogenes* (MacDougall, 2019a).

As cefalosporinas são um grupo de antimicrobianos classificados como: primeira, segunda ou de terceira geração. As de primeira geração (cefazolina, cefalexina e cefadroxil) são ativas contra Gram-positivos e pouco contra Gram-negativos, ação melhor observada nas de segunda geração (como cefoxitina e cefuroxima). As de terceira geração são menos ativas contra cocos Gram-positivos, embora a ceftriaxona e a cefotaxima tenham excelente ação antiestreptocócica. São mais ativas contra enterobacteriáceas, embora a resistência esteja aumentando muito pela produção de *beta*-lactamases por algumas bactérias. As que possuem atividade contra *Pseudomonas* são ceftazidima e cefepima, esta última mais resistente às enzimas bacterianas (também classificada às vezes como de “quarta geração”). Cefepima responde menos à carbapenemase da *Klebsiella pneumoniae*. Nenhuma cefalosporina tem boa ação contra *Enterococcus*,

Listeria, *Acinetobacter* sp. (MacDougall, 2019a).

Os carbapenêmicos são antibióticos *beta*-lactâmicos que possuem um espectro de ação maior, como o imipenem, meropenem e ertapenem. O imipenem é ativo contra bactérias aeróbicas e anaeróbicas, algumas Gram-positivas e melhor resposta às Gram-negativas, mas não cepas produtoras de carbapenemase da *Klebsiella pneumoniae*. O meropenem apresenta uma resposta melhor contra os Gram-negativos do que o imipenem, e a vantagem do ertapenem é pela administração em dose única diária, porém menos ativo contra *Enterococcus*, *Pseudomonas* e *Acinetobacter* (MacDougall, 2019a).

O aztreonam é um monobactâmico e é ativo apenas contra bactérias Gram-negativas, com boa ação contra *Pseudomonas* (MacDougall, 2019a).

Com a resistência aumentada das Gram-negativas, como alternativas terapêuticas vem sendo usadas a polimixina B e a colistina (conhecida também como polimixina E), com boa ação contra *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *Enterobacteriaceae* (exceto *Proteus* e *Serratia* spp.), com raros relatos de resistência (MacDougall, 2019b).

A vancomicina pertence à classe dos glicopeptídeos como a teicoplanina, esta última com ação contra alguns VRE. Ambos os agentes têm atividade contra a maioria das bactérias Gram-positivas, incluindo MRSA, estreptococos resistentes à penicilina e enterococos resistentes à ampicilina (MacDougall, 2019b).

Os VRE possuem uma grande capacidade de se propagar no ambiente hospitalar e vem sendo relatado como um dos principais causadores de infecções por bactérias multirresistentes. Os riscos são maiores já que os genes causadores de resistência a vancomicina presentes no VRE podem ser transmitidos para *Staphylococcus aureus* do tipo MRSA, ocasionando o surgimento do *S.aureus* resistente a vancomicina (VRSA) (Santos, Paiva e Andrade, 2021).

Outros grupos de antimicrobianos são os aminoglicosídeos, que são produtos naturais ou semissintéticos de compostos de actinomicetos do solo. Os principais são a gentamicina e a amicacina, usados para tratar infecções por Gram-negativas, com rápida atividade bactericida. Genes de resistência são frequentemente adquiridos via plasmídeos ou transposons. A amicacina tem o maior espectro de ação e é eficaz para IRAS tardias causadas pelas maiorias das cepas de *Serratia*, *Proteus* e *Pseudomonas aeruginosa*, bem

como *Klebsiella*, *Enterobacter* e *E. coli* que são resistentes à gentamicina. A maior resistência é contra *Acinetobacter* e outras cepas de *Pseudomonas* que não *P. aeruginosa*. É menos ativa contra enterococos do que a gentamicina (MacDougall, 2019c).

As bactérias multirresistentes mais relatadas na literatura são a *Klebsiella pneumoniae* (Tragante *et al.*, 2008; Le Doare *et al.*, 2016) e a *Escherichia coli* (Tragante *et al.*, 2008), Enterobacteriaceas produtoras de ESBL, além de MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* e CRBA (Tragante *et al.*, 2008; Abreu *et al.*, 2016; Restrepo, Ospina e Jamarillo, 2016; World Health Organization, 2017; Oliveira *et al.*, 2019).

Bactérias multirresistentes às drogas estão cada vez mais presentes em UTI neonatal principalmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, o que foi observado em uma revisão sistemática sobre infecções em crianças de várias faixas etárias por bactérias gram-negativas realizada de 2001 a 2013. Nesta revisão, que incluiu 30 estudos da Ásia e África, foram isoladas bactérias Gram-negativas em 66,8% de 7056 hemoculturas em crianças, e observado resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* às cefalosporinas e ampicilina, antimicrobianos usualmente utilizados em UTI neonatal, que variaram entre 50% a 100%, e registros de multirresistência de 30% a 75% dos casos. Destes, onze estudos foram em UTI neonatal, em todos, *Klebsiella pneumoniae* foi o patógeno predominante, em 49,8% dos casos (Le Doare *et al.*, 2016).

IRAS tardias foi relatada em dois estudos em UTI neonatal, onde *Klebsiella*, *Acinetobacter* e *Pseudomonas* foram os principais patógenos, com 61,1% a 85,6% de resistência a ceftriaxone e cefotaxime, moderada resistência a piperacilina/tazobactam (18,6%, 11,0%, 9,5%, respectivamente), e baixa resistência a imipenem (0,4%, 4,2%, 0,0%, respectivamente) (Le Doare *et al.*, 2016).

Um estudo multicêntrico realizado no Brasil e Itália, que incluiu UTI neonatal e pediátrica entre 2010 e 2014, observou 538 casos de IRAS tardias sendo cerca da metade (n=244) infecções da corrente sanguínea, com 45% destas causadas por bactérias multirresistentes. Neste estudo, a média de idade foi de 7 meses e 93,3% dos pacientes tinham comorbidades, além de associação com uso de cateter venoso central em 79,9% dos casos (Folgori *et al.*, 2016).

Em outro estudo sobre infecções por bactérias multirresistentes em pediatria e neonatologia, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2013 realizado em Portugal, foram

isoladas 35 bactérias: 30 Enterobacteriaceae (11 produtoras de β -lactamases de espectro estendido) e cinco *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina. A média de idade foi de 13,4 meses (mínimo de 1 dia; máximo de 16 anos), sendo 73,5% do sexo masculino. Metade das bactérias (51,4%) eram resistentes a pelo menos um dos antibióticos iniciados empiricamente. Cerca de metade dos casos foram notificadas como IRAS tardias com especial incidência na neonatologia (n = 13) (Abreu *et al.*, 2016).

Em um estudo realizado na Bahia, de 143 pacientes avaliados, 28,7% tiveram infecções causadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes, principalmente causadas por *K. pneumoniae* (Leal *et al.*, 2019).

Em outro estudo realizado no Rio de Janeiro, entre 2014 e 2017, através de dados eletrônicos de 78 serviços de UTI neonatal sobre infecções por bactérias multirresistentes, foram registradas 5.379 colonizações sendo 405 infecções (Oliveira *et al.*, 2019). Considera-se colonização a presença de microorganismos na pele, mucosas, feridas abertas ou secreções, que não causaram sinais ou sintomas clínicos adversos (Abreu *et al.*, 2016). As infecções confirmadas foram causadas em primeiro lugar por bactérias Gram-negativas produtoras de beta-lactamases (*Klebsiella* e *Escherichia coli*), seguidas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes, *Enterobacteriaceae* resistentes às cefalosporinas de terceira ou quarta gerações (*Enterobacter*, *Proteus*, *Morganella* e *Citrobacter*) e bactérias Gram-negativas carbapenêmicas resistentes (*Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *Enterobacteriaceae*), com taxas de 36,9%, 22,2%, 10,4% e 9,9%, respectivamente (Oliveira *et al.*, 2019).

Neste último estudo citado, foi observado em comparação temporal, um aumento em 2017 de 36% de casos de colonização por bactérias multirresistentes em UTI neonatal, maior do que registros de aumento de 23,5% neste mesmo período em UTI pediátricas (Oliveira *et al.*, 2019).

É importante o estudo de susceptibilidade aos antimicrobianos mesmo que de flora colonizadora, haja visto que em alguns casos, pode haver progressão para infecção com manifestação clínica (Smith *et al.*, 2016).

Em um estudo realizado em 433 binômios (mãe-filho) no qual foram coletadas amostras de culturas de estudo de colonização na alta do RN, através de dois swabs nas regiões oral, nasal, axilar, inguinal e retal; evidenciou uma incidência de colonização por

bactérias multirresistentes em 30 (6,9%) binômios. Mães de RNs colonizados (24,4%) apresentaram uma chance maior de colonização se comparadas com as mães de RNs não colonizados (11,9%) ($p=0,002$). Gram-negativos produtores de ESBL foram os mais frequentes nas culturas dos binômios, metade do binômio foi colonizado por *E. coli* produtora de ESBL (Sakai *et al.*, 2020a).

Outro estudo em Londrina sobre seguimento de RNs colonizados, 618 bebês foram incluídos no estudo, dos quais 173 (28,0%) apresentaram culturas positivas para bactérias multirresistentes. Dentre todas as amostras de culturas positivas de colonização coletadas na alta hospitalar, as bactérias Gram-negativas produtoras de ESBL predominaram, sendo isolado *Klebsiella* spp. em 28,9% destas (Sakai *et al.*, 2020b).

Um grupo de peritos internacionais do *European Center for Disease Prevention and Control* e do *Centers for Disease Control and Prevention* publicaram uma terminologia para classificar as bactérias mais suscetíveis ao desenvolvimento de multirresistências, como o *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., frequentemente envolvidas em IRAS tardias. Foram listados os antimicrobianos propostos para cada bactéria e a multirresistência foi definida como uma não susceptibilidade adquirida para no mínimo um agente de três ou mais categorias de antimicrobianos (Magiorakos *et al.*, 2012).

Em 2019 foi revista esta classificação, considerando as bactérias descritas na literatura como as mais frequentemente responsáveis por resistência à fármacos e de maior risco para a saúde humana, como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e Enterobacteriáceas resistentes aos antibióticos carbapenêmicos (Pearson *et al.* 2019).

Como proposta piloto do estudo de Pearson *et al.* (2019) foram escolhidas: *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. (Tabela 2).

Foi utilizada esta classificação da Rede Latinoamericana de Vigilância a Resistência aos Antibióticos (Pearson *et al.*, 2019) em estudo realizado no Ceará, que evidenciou dentre as 47 bactérias isoladas, sete (14,9%) multirresistentes: seis Gram-negativas e uma Gram-positiva (não-susceptibilidade à oxacilina e à vancomicina). Entre as seis bactérias Gram-negativas, três foram *K. pneumoniae* e três *P. aeruginosa*, reclassificadas como duas MDR e uma XDR, e três XDR, respectivamente (Lima, Lima e Silva, 2023).

Tabela 2. Regras para a definição de multirresistência, resistência estendida e panresistência em isolamentos clínicos de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.*

Espécie bacteriana	Grupos de antibióticos
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amoxicilina-ácido clavulânico ou ampicilina- sulbactam Piperacilina, tazobactam Ceftazidima ou cefotaxima/ceftriaxone ou cefepima Imipenem ou meropenem Aztreonam Gentamicina Amicacina Ciprofloxacino Sulfametoxazol-trimetoprima Fosfomicina Tigeciclina Colistina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacilina, tazobactam Ceftazidima Cefepima Aztreonam Imipenem Meropenem Gentamicina Amicacina Ciprofloxacino ou levofloxacino Colistina
<i>Acinetobacter spp.</i>	Ampicilina-sulbactam Piperacilina, tazobactam Ceftazidima ou cefepima Imipenem ou meropenem Gentamicina Amicacina Ciprofloxacino Sulfametoxazol-trimetoprima Minociclina Tigeciclina Colistina
MDR, Multirresistência (do inglês <i>multi-drug resistance</i>); XDR, resistência estendida (do inglês <i>extensively drug-resistance</i>); PDR, panresistência (do inglês <i>pandrug-resistance</i>).	

Fonte: As definições e os antibióticos mencionados no quadro são um produto do consenso entre os países participantes da Rede Latinoamericana de Vigilância a Resistência aos Antibióticos. (Pearson *et al.*, 2019)

3.3.1. Multirresistência bacteriana e meio ambiente

Como já referido, o uso de antimicrobianos na pecuária e agricultura pode transferir genes de resistência ao ser humano. Um exemplo é a descrição recente do gene de resistência à colistina, mediado por plasmídeos, encontrado em cepas de *E. coli* portadoras deste gene em carne de porco e depois em humanos. A colistina é uma opção terapêutica contra bactérias Gram-negativas resistentes. Recentemente este gene foi encontrado na microbiota intestinal de indivíduos saudáveis, evidenciando sua integração ao intestino humano e seu risco de disseminação para outros microrganismos do microbioma humano (Gumbo, 2019).

O uso inadequado de antibióticos na veterinária, zootecnia e a pecuária, possui um importante papel na emergência e disseminação da resistência bacteriana aos antibióticos. Estudos verificaram que aproximadamente metade dos agentes antimicrobianos consumidos na União Européia não são utilizados em humanos, e sim em animais (Loureiro *et al*, 2016).

Estudos mostram que após a introdução de um antibiótico em animais, além de aumentar a resistência bacteriana, também aumentam as bactérias comensais que são um reservatório de genes de resistência para aquelas que podem ser potencialmente patogênicas. Estas bactérias comensais podem contaminar animais na alimentação no meio ambiente e serem transmitidas ao ser humano através do consumo da carne destes, alcançando o trato intestinal dos humanos. Assim, podem ser transferidas bactérias ou genes resistentes de animais para seres humanos, ou vice-versa. Verificou-se que, em países onde o antibiótico avoparcina, semelhante à vancomicina, foi usado na produção animal, ocorreu um aumento do nível de *Enterococcus* resistentes à vancomicina na flora intestinal dos animais de consumo que fizeram uso, assim como na flora fecal de humanos saudáveis (fora do ambiente hospitalar) e de animais domésticos. Posteriormente, houve diminuição do nível de resistência após a abolição do uso da avoparcina na produção animal pela União Européia (Bogaard e Stobberingh, 2000).

Dessa forma, a transmissão horizontal de genes de resistência entre diferentes espécies e gêneros bacterianos, patogênicos ou não, assim como a transmissão posterior dessas bactérias entre vários hospedeiros e reservatórios ambientais, parece desempenhar um papel importante na emergência e disseminação da resistência bacteriana aos antibióticos (Loureiro *et al.*, 2016).

Além do risco de transmissão de bactérias resistentes em ambiente hospitalar e extra-hospitalar através das mãos contaminadas de profissionais de saúde e visitantes de pacientes hospitalizados (Paula, Salge e Palos, 2017), há o risco de contaminação ambiental. Estas bactérias presentes em superfícies inanimadas podem ser transportadas pelas mãos ao ambiente externo ou através dos efluentes hospitalares.

O destino inadequado dos efluentes e dejetos hospitalares tem um impacto significativo para a toxicologia ambiental, as bactérias potencialmente patogênicas são liberadas nas águas, muitas contêm genes de resistência que podem se propagar nas comunidades bacterianas que vivem na água e no solo (Barrios, Sierra e Morales, 2015; Baptista *et al.*, 2015).

As bactérias Gram-negativas podem adquirir genes de resistência do solo, da água e dos efluentes hospitalares e iniciar uma cadeia de transmissão destes (Baptista *et al.*, 2015) (Figura 1).

A água constitui a rota principal pela qual se introduzem genes de resistência nos ecossistemas naturais (Barrios, Sierra e Morales, 2015), e onde as bactérias não patogênicas podem servir como reservatórios desses genes (Baptista *et al.*, 2015; Barrios, Sierra e Morales, 2015).

Outro agravante é o fato de que a acumulação progressiva na água de agentes antimicrobianos como detergentes, desinfetantes, resíduos de contaminação industrial (metais pesados) contribuem a uma maior propagação e evolução de mecanismos de resistência das bactérias autóctones presentes no meio ambiente aquático (Barrios, Sierra e Morales, 2015).

Além disso, cerca de metade dos antibióticos administrados aos seres humanos e animais são excretados de forma ativa através da urina e fezes, levando a toxicidade aguda ou crônica de plantas e animais expostos, os antibióticos e seus metabólitos podem se

acumular nas águas superficiais, subterrâneas, solos e sedimentos (Barrios, Sierra e Morales, 2015).

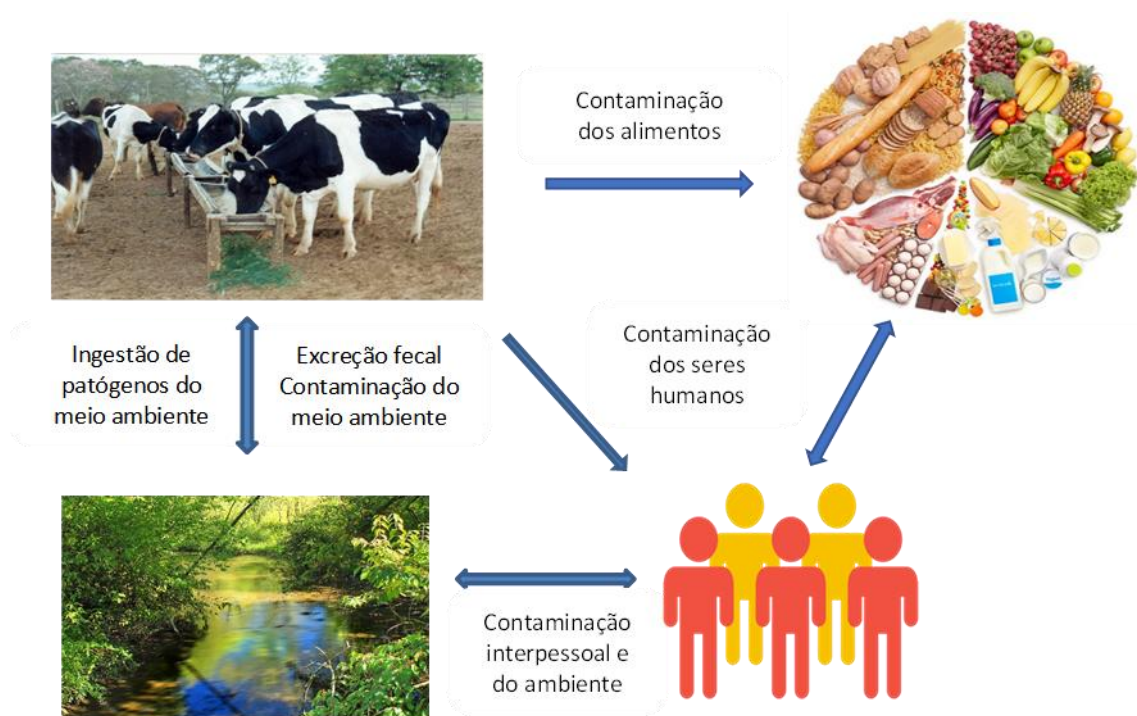


Figura 1. Ciclo de contaminação interpessoal e pela agropecuária de bactérias no meio ambiente.

Fonte: elaborado pela pesquisadora

Estes contaminantes biológicos e químicos podem ser contaminantes e prejudiciais à saúde animal e humana através da ingestão de água contaminada ou contato desta através das mucosas, olhos e pele. Cabe à vigilância em saúde ambiental identificar e minimizar estes riscos que podem ter influência na saúde humana (BRASIL, 2022).

Portanto, quanto menor o uso de antimicrobianos, principalmente os de largo espectro de ação e quanto maiores forem as barreiras de proteção à propagação bacteriana de ambientes hospitalares, menor o risco de multirresistência e de contaminação ambiental.

3.4. Infecções fúngicas

O uso de antibioticoterapia de largo espectro, por sua vez, predispõe às infecções por fungos (Luz, Schneider e Carmo, 2021; Sankar, Daniel e Philip, 2020). A incidência da sepse fúngica varia de um a três casos por 1000 hospitalizações, com uma taxa de mortalidade variando entre 30 a 40%, podendo ser maior em hospitais públicos terciários no Brasil (Braga *et al.*, 2018; Kelly, Benjamin e Smith, 2015).

Na grande maioria dos casos de sepse fúngica neonatal, em pelo menos 60% delas, o agente é a *Candida albicans*, embora outras espécies estejam se tornando mais frequentes (Blyth *et al.*, 2009; Pinhat *et al.*, 2012; Chermont *et al.*, 2015; Charsizadeh *et al.*, 2018; Hassan *et al.*, 2019; Luz, Schneider e Carmo, 2021; Silva, Freitas, 2021). Entre as causas de candidemia não-*albicans*, destacam-se as infecções por *C. parapsilosis* (Luz, Schneider e Carmo, 2021; Hassan *et al.*, 2019; Charsizadeh *et al.*, 2018; Chermont *et al.*, 2015; Menezes *et al.*, 2015). Este agente está sendo associado com altos índices de morbidade e mortalidade (Da Silva *et al.*, 2013; Miranda *et al.*, 2012; Pinhat *et al.*, 2012), principalmente devido ao fato de terem afinidade com dispositivos invasivos e produzirem biofilme, além de proliferarem em soluções ricas em nutrientes como a NPT (Herek *et al.*, 2019; Magobo *et al.*, 2017; Trofa, Gácsér e Nosanchuk, 2008).

IV. PARTICIPANTES E MÉTODOS

4.1. Caracterização do local dos estudos

O Estado do Ceará, localizado na Região Nordeste do Brasil (Figura 2), ocupa o 17º lugar em área territorial em relação aos demais 26 Estados da Federação (148.894,442 km²), o 8º lugar em termos de habitantes (9.240.580 habitantes, em 2021) e o 15º lugar no país em rendimento mensal domiciliar *per capita* (R\$ 1.028,00) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021).



Figura 2. Mapa apresentando a divisão político-administrativa do país, incluindo as capitais.

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Diretoria de Geociências. 2021.

Sua capital, Fortaleza, possui uma população estimada de 2.703.391 habitantes, com

ocupação no mercado formal, em 2019, de 31,8 % (413ª posição entre as 5570 cidades do país). A renda mensal destes trabalhadores era de 2,7 salários mínimos (301ª posição das 5570 cidades) porém, considerando domicílios com rendimentos mensais de até meio salário mínimo por pessoa, tinha 36,9% da população no mesmo período. Setenta e quatro por cento dos domicílios têm esgotamento sanitário adequado (no país esta proporção é de 68,3%), 74,8% de domicílios urbanos estão em vias públicas com arborização, mas entre as vias públicas somente 13,2% possuem urbanização adequada (presença de bueiro, calçada, pavimentação e meio-fio) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021).

A mortalidade infantil de Fortaleza, em 2019, foi de 11,67 óbitos por mil NV, sendo a do Brasil de 11,56 óbitos por mil NV (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021).

4.2. Descrição dos estudos

Estudo I

Foi realizado um estudo caso-controle para investigar os fatores de risco associados às IRAS tardias entre os RN internados em UTI neonatal de um hospital público de referência, no Estado do Ceará (Hospital Geral Dr. Waldemar de Alcântara, Fortaleza), e a ocorrência de óbito por IRAS tardias de origem bacteriana ou fúngica, entre janeiro de 2013 a dezembro de 2017.

O Hospital Geral Waldemar Alcântara, localizado em Fortaleza, é um hospital de atenção secundária dentro da rede pública de saúde, tendo sido o primeiro hospital público da região Norte e Nordeste do Brasil a receber o título de acreditação hospitalar nível 2, pela Organização Nacional de Acreditação. Trata-se de um hospital de apoio para a rede terciária de assistência do Estado do Ceará, atendendo exclusivamente a clientela do Sistema Único de Saúde. Oferece à população 336 leitos, distribuídos nas clínicas médicas, cirúrgica, pediátrica, Unidade de Cuidados Especiais, UTI adulto, UTI neonatal, UTI pediátrica e berçário médio risco, além de assistência ambulatorial e domiciliar. A internação neonatal inclui 8 leitos de UTI neonatal e 16 leitos de cuidados intermediários neonatais (informação oficial cedida pelo hospital).

Estudo II

Foi realizado um estudo transversal, em RNs internados em UTI neonatal, para comparar a ocorrência de IRAS tardias bacterianas confirmadas laboratorialmente por hemocultura e a identificação de bactérias multirresistentes em dois hospitais com perfis socioeconômicos distintos do Estado do Ceará: um público (já caracterizado) e um privado. No hospital público os dados foram relativos ao período entre janeiro de 2013 a dezembro de 2017 e no privado ao período entre janeiro de 2014 a dezembro de 2018.

O Hospital Regional Unimed, localizado em Fortaleza, é o hospital privado com o maior número de leitos do Ceará (330 leitos), sendo 19% destes de alta complexidade e, portanto, considerado referência nacional em procedimentos de alta complexidade. Atende à clientela que tem acesso à rede suplementar de saúde através das operadoras de saúde da rede Unimed ou outras, sem vínculo com o Sistema Único de Saúde. Possui 61 leitos totais de terapia intensiva, sendo 16 leitos distribuídos entre UTI neonatal e Unidade de cuidados intermediários neonatais. Possui Certificação Internacional em proteção e segurança do paciente e está incluído em um grupo de elite de hospitais avaliados, contando com um corpo clínico de excelência, tempo de resposta rápida para atendimento de urgência e emergência, além dos programas voltados para gestantes, centro de imagens e laboratório (informação oficial cedida pelo hospital).

O hospital público e o privado, acima referidos, possuem número de leitos neonatais aproximados e ambos com certificação de boas práticas por avaliadores independentes e de forma voluntária (informação oficial cedida pelo hospital).

Estudo III

Foi realizado um estudo transversal, em RNs internados em UTI neonatal pública, para comparar as IRAS tardias fúngicas e bacterianas confirmadas laboratorialmente por hemocultura em relação aos dados do RN e da assistência prestada em UTI neonatal e o desfecho óbito. Realizada no mesmo período do *Estudo I*, entre janeiro de 2013 a dezembro de 2017.

i. Identificação e seleção dos participantes

Estudo I

A população em estudo abrangia todos os RNs internados na UTI neonatal, do hospital público, residentes no Ceará. Considerando-se RN com até 28 dias de vida incompletos.

Foram critérios de exclusão: RN com permanência hospitalar inferior a 48 horas; os admitidos mas cujos dados do processo clínico estavam incompletos; os que no momento de admissão na UTI neonatal já tivessem diagnóstico de IRAS tardias ou que já estivessem em tratamento no hospital de origem.

Os casos com IRAS tardias foram definidos segundo os critérios de diagnóstico de infecção de origem hospitalar (BRASIL, 2017), cuja evidência diagnóstica (clínica/laboratorial/microbiológica) ocorre após as primeiras 48 horas de vida, notificados pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), tanto infecções com confirmação laboratorial através de hemocultura quanto os que foram diagnosticados por parâmetros clínicos (sepse clínica) (ANEXOS 1 e 2). Os controles, provenientes da mesma população dos casos, foram os que não evoluíram para IRAS tardias.

Todos os participantes foram acompanhados durante todo o internamento incluindo o tempo de permanência depois de transferido para a unidade de cuidados intermediários, até a alta ou o óbito.

Estudo II

Em cada UTI neonatal de cada hospital, a amostra do estudo continha todos os RNs com diagnóstico de IRAS tardias bacterianas com confirmação laboratorial, isto é, com hemoculturas positivas. Os critérios de exclusão são os mesmos do *Estudo I*.

Estudo III

Na UTI neonatal pública, a amostra do estudo continha todos os RNs com diagnóstico de IRAS tardias fúngicas e bacterianas com confirmação laboratorial, isto é, com

hemoculturas positivas. Os critérios de exclusão são os mesmos do *Estudo I*.

4.3. Métodos – procedimentos gerais para a colheita da informação

Estudos I e III

Os dados foram colhidos a partir dos documentos constantes no processo clínico dos participantes, nomeadamente fichas de anamnese e de exame físico padronizadas pelo serviço; os dados da assistência prestada aos RNs, de registros feitos por profissionais de saúde da UTI neonatal; além das fichas de avaliação diária do SCIH em relação às notificações de infecções e aos dados das hemoculturas, no hospital público.

i. Avaliação e categorização dos dados dos recém-nascidos

Dos dados gerais do RN constavam:

- Sexo (masculino ou feminino);

- a IG, em semanas, em RN de termo foi determinada pelo método de Capurro (Capurro *et al.*, 1978) e nos prematuros utilizou-se o método de New-Ballard (Ballard *et al.*, 1991). Ambos os métodos utilizam parâmetros físicos e neurológicos, que somados estimam a IG do RN. Em termos de gestação, consideraram-se RN de termo, aqueles entre as 37 semanas completas até menos de 42 semanas completas, e RN pós-termo, os que tinham mais de 42 semanas completas (Aguiar, Krebs, 2011). Os prematuros, os nascidos com menos de 37 semanas completas de gestação, foram categorizados em: prematuros extremos, os menores do que 30 semanas; muito prematuros (moderados), aqueles entre 30 semanas e 33 semanas e 6 dias, prematuros tardios, aqueles entre 34 semanas a 36 semanas e 6 dias (Aguiar, Krebs, 2011).

- o PN sendo considerados de baixo peso os nascidos com menos de 2500g (e dentro

destes, os de muito baixo peso aqueles menores do que 1500g) e maior ou igual a 2500g considerado peso adequado (Aguiar, Krebs, 2011).

- o índice de Apgar do 5º minuto de vida, avaliado entre 0 e 10, está associado à presença de asfixia ao nascer. Pontuações inferiores a 7 indicam presença de asfixia, pontuações iguais ou superiores a 7 indicam ausência de asfixia (Apgar, 1953).

ii. Avaliação e categorização dos dados relativos à assistência prestada ao recém-nascido

Dos dados relativos à assistência prestada constavam:

- Uso de ventilação mecânica (sim ou não) e tempo de duração (em dias);
- Uso de NPT (sim ou não) e tempo de duração (em dias);
- Uso de CVC (sim ou não), número de cateteres utilizados e tempo de uso (em dias);
- Tempo de internamento (em dias);
- Necessidade de cirurgias (sim ou não) e número;
- Hemocultura (positiva ou negativa). Quando o resultado é positivo é caracterizado o microrganismo isolado (bactéria Gram negativa, bactéria Gram positiva ou fungo);
- Teste de sensibilidade *in vitro* aos antimicrobianos ou antibiograma (existência, ou não, de bactéria multirresistente);
- Óbito por IRAS durante internamento (sim ou não), dado recolhido com base no documento médico que declara o término da vida e as causas que o ocasionaram (declaração de óbito).

Os tempos de uso de procedimentos, acima referidos, foram contados retrospectivamente até a data do diagnóstico e início de tratamento da IRAS tardias (desfecho) ou óbito.

Quando se analisou o uso de procedimentos invasivos e o desfecho neonatal nas infecções

fúngicas comparando-as com as infecções bacterianas, foram incluídas todas as infecções com confirmação laboratorial microbiológica.

As variáveis estudadas foram representadas na Figura 3.

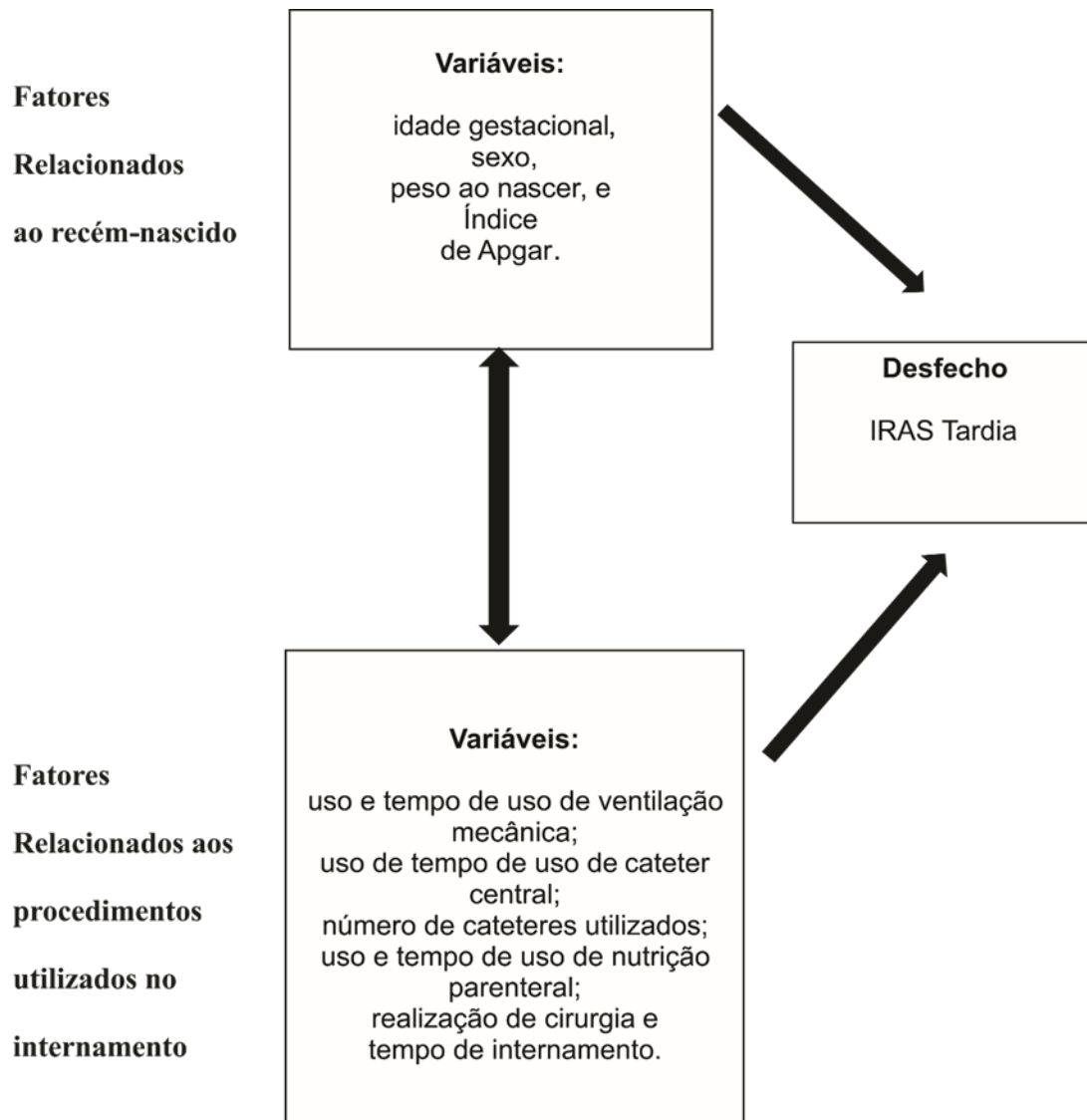


Figura 3. Estrutura conceitual hierarquizada para estudo de IRAS tardias em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

Fonte: Elaborada pela pesquisadora

Estudo II

iii. Avaliação microbiana e de sensibilidade aos antimicrobianos

Com base nas hemoculturas positivas, dos dois hospitais, foi caracterizado o tipo de microrganismo isolado (bactéria Gram negativa, bactéria Gram positiva ou fungo) e identificadas as espécies bacterianas, bem como o perfil de sensibilidade das mesmas aos antimicrobianos testados. Foram excluídos os fungos da análise, foram avaliados no hospital público no *Estudo III*.

As hemoculturas nos dois serviços foram coletadas em uma única amostra para cada paciente em cada suspeita de IRAS tardias. As informações sobre o tipo de bactéria isolada e seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos foram coletadas dos registros do SCIH (formulário de vigilância ativa individual), conforme critérios padronizados por cada serviço e do prontuário médico. Os dados sobre as hemoculturas no hospital privado foram informados pelo SCIH (bactéria isolada e TSA, ou também chamado antibiograma), sem acesso da informação no prontuário médico sobre dados clínicos.

O isolamento do microrganismo foi realizado por método automatizado e TSA obtido dos laboratórios de microbiologia vinculados aos hospitais. A susceptibilidade aos antimicrobianos foi definida segundo os critérios de referência: *Clinical and Laboratory Standards Institute*, com adaptações da Norma Técnica da ANVISA (BRASIL, 2013). Foram considerados não susceptíveis ambos os critérios intermediário e resistente aos antimicrobianos.

As bactérias que foram consideradas multirresistentes foram avaliadas pela resistência a todos os antimicrobianos testados, independente de poderem ser utilizados ou não no período neonatal, posteriormente reclassificadas segundo os critérios adotados em 2019

pela Organização Panamericana de Saúde (Pearson *et al.*, 2019) (Figura 4) como MDR, Multirresistência (do inglês *multi-drug resistance*); XDR, resistência estendida (do inglês *extensively drug-resistance*) ou PDR, panresistência (do inglês *pandrug-resistance*) (Pearson *et al.*, 2019).

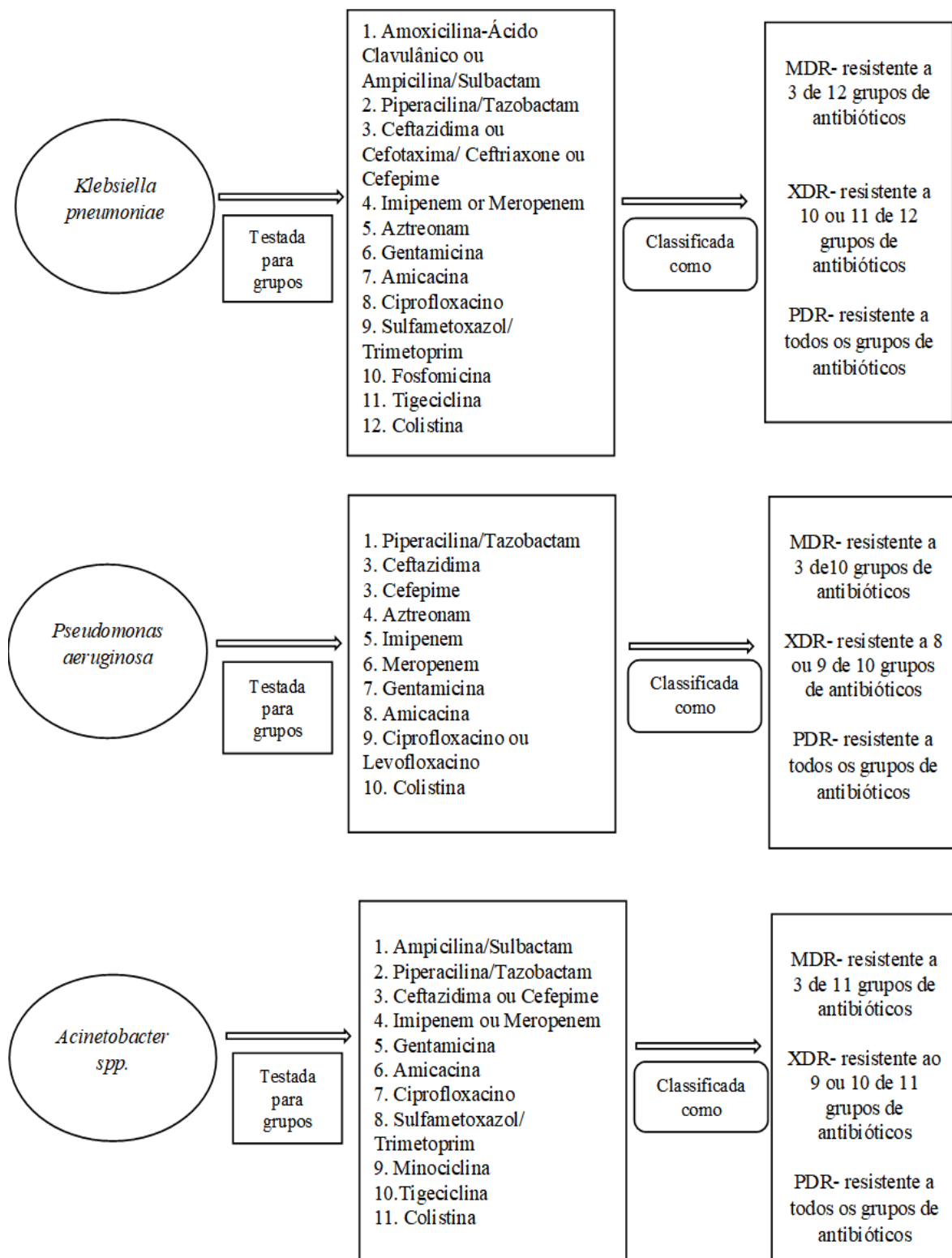


Figura 4. Avaliação de multirresistência bacteriana segundo os critérios adotados pela Organização Panamericana de Saúde (2019): MDR, Multirresistência; XDR, resistência estendida; PDR, panresistência (Pearson *et al.*, 2019)

Fonte: Elaborada pela pesquisadora

Estudo III

iv. Comparação dos dados relativos ao RN e à assistência prestada em UTI neonatal pública e desfecho em relação ao óbito, entre as infecções fúngicas e as bacterianas

Os dados foram colhidos a partir dos documentos constantes no processo clínico dos participantes, nomeadamente fichas de anamnese e de exame físico padronizadas pelo serviço; os dados da assistência prestada aos RNs, de registros feitos por profissionais de saúde da UTI neonatal; além das fichas de avaliação diária do SCIH em relação às notificações de infecções e aos dados das hemoculturas, no hospital público.

Foi utilizada a mesma categorização de dados do *Estudo I*.

4.4. Aspectos éticos

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa dos dois hospitais, que atualizou a aprovação do estudo já autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa n. CAAE 0211.0.037.000-11 no hospital público (Anexo 3)

No hospital privado, aprovado sob Parecer n. CAAE 66415317.9.0000.5049 do Comitê de Ética em Pesquisa/ Plataforma Brasil (Anexo 4).

4.5. Análise estatística dos dados

Foi realizada a análise estatística descritiva univariada para médias e medianas (variáveis contínuas) e proporções (variáveis categóricas). A amplitude refere-se aos valores mínimo e máximo observados.

Para estimar a associação entre a variável dependente e as variáveis independentes foram

realizadas análises bivariadas para testar significância das associações (teste Qui-quadrado, para variáveis categóricas e *Kruskal-Wallis*, para variáveis contínuas). A medida de associação utilizada foi *Odds Ratio* (OR).

A variável dependente (IRAS tardias: presente ou ausente) e as variáveis independentes foram submetidas à análise bivariada para as estimativas de OR e de seus respectivos IC 95% através de modelos de regressão logística. O nível de significância foi de 5%.

Posteriormente, as variáveis que apresentaram valor de $p \leq 0,05$ foram incluídas no modelo logístico para análise multivariada hierarquizada conforme modelo teórico, e considerados como significantes valores de $p \leq 0,01$ no modelo final após seleção por meio de *backward stepwise*.

Os dados foram analisados pelos programas *SAS 9.4*, *SAS Inc*, e *Statistical Package for the Social Sciences Statistics* ® 26.0, *IBM Inc*

V – RESULTADOS

Estudo I

No período em estudo foram identificados 1256 registros de RN internados em UTI neonatal no hospital público. Destes, foram excluídos 124 por terem dados incompletos em relação às variáveis da assistência (n=102) e por terem evoluído a óbito em menos de 48 horas de internamento (n=22), sendo a amostra final constituída por 1132 registros elegíveis.

Na data de entrada na UTI neonatal, os RN tinham entre 1 e 27 dias de vida (mediana de 2 dias), tendo 66,1% menos de 48 horas de vida; a maioria era do sexo masculino (59,9%); no momento do parto, apresentavam entre 22 e 42 semanas de IG (mediana de 34,0 semanas), sendo 62,5% de prematuros (<37 semanas); o PN variou entre 415 a 6200g (mediana 2000g), sendo 60,7% de baixo peso (< 2500g); o Apgar do 5º minuto (para 1037 RN) encontrava-se entre 0 e 10 (mediana de 8), estando dos avaliados 27,0% em asfixia (Apgar<7) (Tabela 3).

Na análise dos procedimentos, observou-se que 55,7% utilizaram ventilação mecânica por um período que variou de 1 a 88 dias e em que 50% a utilizou por 5 dias (mediana: 5 dias). O recurso a nutrição parenteral ocorreu em 46,9% com uma duração entre 1 a 59 dias (mediana: 6 dias). A colocação de cateter central ocorreu em 76,4%, variando entre 1 e 5 cateteres (mediana: 1). A utilização de cateter teve uma duração variou entre 1 e 93 dias (mediana: 8 dias). A maioria (94,8%) não fez qualquer cirurgia, 4,3% fizeram uma e 0,9% fizeram 2 ou mais cirurgias (Tabela 3).

Em relação ao tempo de internamento total (incluindo o período em unidade de risco intermediário), 50,0% permaneceram até 21,5 dias, variando o total entre os 2 e os 198 dias; relativamente à permanência em UTI neonatal, 50,0% dos RNs permaneceu 7 dias, variando o total entre 1 e 110 dias (Tabela 3).

Tabela 3. Caracterização dos participantes de acordo com aspectos demográficos, aspectos clínicos e procedimentos utilizados durante o internamento.

Variáveis	Total (n=1132)
Classes de IG, em semanas	n (%)
≥ 37	425 (37,5)
≥ 34 e < 37	180 (15,9)
≥ 30 e < 34	425 (37,5)
< 30	102 (9,0)
Classes de PN, em gramas	n (%)
≥ 2500	445 (39,3)
1500 – 2499	303 (26,8)
<1500	384 (33,9)
Asfixia	n (%)
Valores omissos	95
Apgar ≥ 7	757 (73,0)
Apgar <7	280 (27,0)
Uso de ventilação	n (%)
Não	502 (44,3)
Sim	630 (55,7)
Uso de NPT	n (%)
Não	601 (53,1)
Sim	531 (46,9)
Uso de cateter central	n (%)
Não	267 (23,6)
Sim	865 (76,4)
Número de cirurgias	n (%)
0	1073 (94,8)
1	49 (4,3)
2	9 (0,8)
4	1 (0,1)
IRAS tardias	n (%)
Não	705 (62,3)
Sim	427 (37,7)
Óbito por diferentes causas de morte	n (%)
Não	1058 (93,5)
Sim	74 (6,5)

IG – idade gestacional; PN – peso ao nascimento; NPT – nutrição parenteral total; IRAS - infecção relacionada à assistência à saúde

A IRAS tardias ocorreu em 37,7% dos RNs (n=427). E da amostra total de participantes 6,5% (n=74) evoluíram para óbito por diferentes causas de morte (6,5%) (Tabela 3).

Dentre os casos, 164 (34,7%) tiveram dois ou mais episódios infecciosos. A cada novo episódio de IRAS, o uso de procedimentos que não tinham sido usados previamente era registrado bem como os tempos de uso de procedimentos e de internamento eram acrescentados aos valores prévios até a data do registro do caso. Portanto, o mesmo paciente foi notificado como mais um caso de IRAS tardias nas situações descritas acima. Entre os 427 casos notificados com IRAS tardias, 12,6% (n=54) apresentaram registro de hemocultura positiva (os demais eram casos de IRAS tardias clínica) e entre estes as infecções foram por fungos em 13,0% (n=7) e por bactérias em 87% (n=47), das quais 55,3% (n=26) eram Gram-negativas e 44,7% (n=21) Gram-positivas. As bactérias que apresentaram resistência por antibiograma foram 14,9% (n=7) (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição de casos de IRAS tardias em relação aos resultados de hemoculturas e identificação de multirresistência.

	Total (n=427)
	n (%)
<hr/>	
Hemocultura positiva entre os casos de IRAS tardias	
Não	373 (87,4)
Sim	54 (12,6)
<hr/>	
Microrganismos isolados nas hemoculturas positivas	
Fungos	7 (13,0)
Bactérias Gram-negativas	26 (48,1)
Bactérias Gram-positivas	21 (38,9)
<hr/>	
Bactéria multirresistente	
Não	40 (85,1)
Sim	7 (14,9)
<hr/>	
IRAS - infecção relacionada à assistência à saúde	
<hr/>	

Entre os 427 pacientes com IRAS tardias, 59 deles evoluíram para óbito por diferentes causas (segundo atestado de óbito), o que correspondeu a uma mortalidade de 13,8%. A letalidade (mortes ocasionadas por IRAS em relação ao número de pacientes com IRAS) foi de 9,6%, pois os 74 pacientes que evoluíram para óbito, 41 deles (55,4%) foram causados por IRAS, e ocorreram entre os 3 e os 114 dias de vida (mediana: 9 dias).

Entre os 59 pacientes com IRAS tardias que evoluíram para óbito, 6 deles possuíam hemocultura positiva (10,2%), os demais (n=53) não eram considerados IPCSL (tabela 5).

Tabela 5. Distribuição dos óbitos e as hemoculturas entre casos de IRAS tardias.

		Óbito		Total
		Não n (%)	Sim n (%)	
Hemocultura positiva	Não	320 (87,0)	53 (89,8)	373
	Sim	48 (13,0)	6 (10,2)	54
Total		368	59	427

Quando se compararam os casos de IRAS tardias com os controles (sem IRAS tardias) verificamos que havia diferenças significativas no sentido dos casos serem menos frequentemente do sexo feminino, a IG média ao nascimento é menor, o PN é menor e o Apgar ao 5º minuto é menor (Tabela 6).

Relativamente aos procedimentos utilizados durante o internamento encontraram-se diferenças significativas no sentido de os casos terem mais uso de ventilação mecânica, assim como mais recurso à nutrição parenteral, e de utilização de cateter central (Tabela 7).

Tabela 6. Comparação de casos e controlos relativamente a variáveis demográficas e clínicas.

	IRAS tardias		Valor de p
	Casos (n=427)	Controlos (n=705)	
Sexo	n (%)	n (%)	0,0065 ²
Feminino	193 (45,2)	261 (37,0)	
Masculino	234 (54,8)	444 (63,0)	
IG			<0,0001 ¹
Média	32,2	35,0	
Mediana (amplitude)	31,0 (22,0-41,0)	35,0 (22,0-42,0)	
PN, em gramas			<0,0001 ¹
n	427	705	
Média	1779	2393	
Mediana (amplitude)	1405 (415-5085)	2370 (550-6200)	
Classes de PN, em gramas	n (%)	n (%)	<0,0001 ²
≥ 2500	118 (27,6)	327 (46,4)	
1500 – 2499	78 (18,3)	225 (31,9)	
< 1500	231 (54,1)	153 (21,7)	
Apgar do 5º minuto			<0,0001 ¹
n	385	652	
Média	6,6	7,7	
Mediana (amplitude)	7,0 (0,0-10,0)	8,0 (1,0-10,0)	

IRAS - infecção relacionada à assistência à saúde; IG – idade gestacional; PN – peso ao nascimento; ¹Kruskal-Wallis p-value; ²Chi-Square p-value

Tabela 7. Comparação dos casos e controlos relativamente aos procedimentos utilizados durante o internamento.

	IRAS tardias		Valor de p
	Casos (n=427)	Controlos (n=705)	
Uso de ventilação mecânica	n (%)	n (%)	<0,0001 ²
Não	76 (17,8)	426 (60,4)	
Sim	351 (82,2)	279 (39,6)	
Tempo de ventilação			<0,0001 ¹
n	351	279	
Média	12,5	5,4	
Mediana (amplitude)	9,0 (1,0-88,0)	4,0 (1,0-45,0)	
Uso de NPT	n (%)	n (%)	<0,0001 ²
Não	117 (27,4)	484 (68,7)	
Sim	310 (72,6)	221 (31,3)	
Tempo de NPT			0,0008 ¹
n	310	221	
Média	9,3	6,5	
Mediana (amplitude)	6,0 (1,0-59,0)	6,0 (1,0-27,0)	
Uso de cateter central	n (%)	n (%)	<0,0001 ²
Não	21 (4,9)	246 (34,9)	
Sim	406 (95,1)	459 (65,1)	
Tempo de cateter central			<0,0001 ¹
n	406	459	
Média	14,6	8,1	
Mediana (amplitude)	9,5 (1,0-93,0)	7,0 (1,0-34,0)	
Número de cateteres			<0,0001 ¹
n	406	459	
Média	1,7	1,2	
Mediana (amplitude)	2,0 (1,0-5,0)	1,0 (1,0-3,0)	
Cirurgia	n (%)	n (%)	<0,0001 ²
Não	386 (90,4)	687 (97,4)	
Sim	41 (9,6)	18 (2,6)	
Número de cirurgias	n (%)	n (%)	<0,0001 ²
0	386 (90,4)	687 (97,4)	
1	31 (7,3)	18 (2,6)	
≥2	10 (2,3)	0 (0,0)	

IRAS - infecção relacionada à assistência à saúde; NPT – nutrição parenteral total; ¹Kruskal-Wallis p-value; ²Chi-Square p-value

Encontraram-se diferenças significativas no sentido dos casos terem um maior tempo de internamento na UTI neonatal e de tempo de internamento total, assim como maior

proporção de óbitos por diferentes causas, bem como por IRAS tardias (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação dos casos e controles relativamente ao internamento e óbito.

	IRAS tardias		Valor de p
	Casos (n=427)	Controlos (n=705)	
Tempo de UTI neonatal			<0,0001 ¹
n	427	705	
Média	31,1	6,5	
Mediana (amplitude)	24,0 (91,0-110,0)	4,0 (1,0-64,0)	
Tempo total de internamento			<0,0001 ¹
n	427	705	
Média	54,7	19,2	
Mediana (amplitude)	50,0 (3,0-198,0)	14,0 (2,0-100,0)	
Óbito por diferentes causas	n (%)	n (%)	<0,0001 ²
Não	368 (86,2)	690 (97,9)	
Sim	59 (13,8)	15 (2,1)	
Idade ao óbito			<0,0001 ¹
n	59	15	
Média	23,1	5,1	
Mediana (amplitude)	13,0 (3,0-114,0)	3,0 (3,0-25,0)	
Óbito por IRAS tardias	n (%)	n (%)	<0,0001 ²
Não	18 (30,5)	15 (100,0)	
Sim	41 (69,5)	0 (0,0)	

IRAS - infecção relacionada à assistência à saúde; UTI – unidade de terapia intensiva;
¹Kruskal-Wallis p-value; ²Chi-Square p-value

Na análise bivariada das variáveis clínicas do RN em relação ao valor de p e *Odds Ratio* (OR), observou-se um efeito protetor em relação a IRAS tardias somente em relação ao sexo feminino (OR=0,71; IC 95%: 0,56-0,90) e ao RN prematuro maior ou igual a 34 semanas e menor do que 37 semanas (OR=0,48; IC 95%: 0,30-0,75) (Tabela 9).

Foi observado que: quanto à IG, quanto mais prematuro maior é a associação com IRAS tardias, quase duas vezes maior no prematuro maior ou igual a 30 semanas e menor do

que 34 semanas (OR=1,93; IC 95%: 1,45-2,57) e cerca de dezoito vezes maior no prematuro menor do que 30 semanas (OR=18,61; IC 95%: 9,84-35,22) (Tabela 9).

Quanto ao PN, apesar de que 60,7% de todos os registros, entre casos e controles, foram de menores de 2500g (baixo PN), não houve significância estatística entre os de peso entre 1500g e 2499g que eram classificados como de muito baixo PN (valor de $p=0,8131$). O RN com PN menor que 1500g (extremo baixo PN) apresentou cerca de quatro vezes mais associação com IRAS tardias (OR=4,18; IC 95%: 3,12-5,61), e o grupo dos menores do que 2500g permaneceu com significância estatística e associação cerca de duas vezes com IRAS (OR=2,27; IC 95%: 1,75-2,94) (Tabela 9).

A asfixia (valor de Apgar < 7 no 5º minuto de vida) foi a variável que apresentou um alto número de valores omissos ($n=95$), porém os dados omissos apresentaram valores próximos entre casos ($n=42$) e controles ($n=53$). Asfixia associou-se com chance cerca de três vezes maior de IRAS tardias (OR=2,94; IC 95%: 2,17-3,84) (Tabela 9).

Ao verificar a magnitude das associações em relação às variáveis dos procedimentos utilizados no internamento e do tempo de internamento total, foi observado significância estatística com valor de $p<0,0001$ em todas as variáveis além do tempo de nutrição parenteral que o valor foi de $p=0,0008$ (Tabela 9).

Foi observado que o uso de ventilação mecânica se associou a chance sete vezes maior de IRAS tardias (OR=7,14; IC 95%: 5,26-9,09) e cada dia a mais de ventilação mecânica aumentou em 15% as chances (OR=1,15; IC 95%: 1,11-1,20) (Tabela 10).

O uso de nutrição parenteral elevou quase seis vezes a chance de IRAS tardias (OR=5,88; IC 95%: 4,54-7,69); bem como em relação ao tempo em dias de uso de nutrição parenteral, cada dia a mais aumentou em 8% essa chance (OR=1,08; IC 95%: 1,05-1,12) (Tabela 10).

Além destes, o uso de CVC associou-se com chance dez vezes maior de IRAS tardias (OR=10,00; IC 95%: 6,66-16,66) e cada dia a mais de cateter aumentou em 9% essa chance (OR=1,09; IC 95%: 1,07-1,11), e também identificou-se gradiente nesta associação com o aumento do número de CVC utilizados elevando a chance (OR=3,93; IC 95%: 3,02-5,12). A realização de cirurgia, associou-se com chance quatro vezes maior (OR=4,00; IC 95%: 2,27-7,14) (Tabela 10).

Tabela 9. Distribuição de casos e controles com respectivos *Odds Ratio* e IC 95% das variáveis dos dados clínicos do RN.

Iras tardias				
	Casos (n=427)	Controlos (n=705)	OR (IC 95)	Valor de p
Sexo	n (%)	n (%)		0,0065 ²
Feminino	193 (45,2%)	261 (37,0%)	0,71 (0,56-0,90)	
Masculino	234 (54,8%)	444 (63,0%)	1,0	
Classes de IG, semanas	n (%)	n (%)		<0,0001 ²
≥ a 37	122 (28,6%)	303 (43,0%)	1,0	
≥ a 34 e < 37	29 (6,8%)	151 (21,4%)	0,48 (0,30-0,75)	0,0012 ¹
≥ 30 e < 34	186 (43,6%)	239 (33,9%)	1,93 (1,45-2,57)	<0,0001 ¹
< 30	90 (21,1%)	12 (1,7%)	18,61 (9,84-35,22)	<0,0001 ¹
PN, gramas				<0,0001 ¹
n	427	705		
Mediana (amplitude)	1405 (415-5085)	2370 (550-6200)		
Classes de PN, gramas	n (%)	n (%)		<0,0001 ²
≥ 2500	118 (27,6%)	327 (46,4%)	1,0	
1500g – 2499	78 (18,3%)	225 (31,9%)	0,96 (0,69-1,34)	0,8131 ¹
<1500	231 (54,1%)	153 (21,7%)	4,18 (3,12-5,61)	<0,0001 ¹
Baixo peso, gramas	n (%)	n (%)		<0,0001 ²
≥ 2500	118 (27,6%)	327 (46,4%)	1,0	
< 2500	309 (72,4%)	378 (53,6%)	2,27 (1,75-2,94)	<0,0001 ¹
Apgar do 5º minuto				<0,0001 ¹
n	385	652		
Mediana (amplitude)	7,0 (0,0-10,0)	8,0 (1,0-10,0)		
Asfixia,	n (%)	n (%)		<0,0001 ²
Apgar ≥ 7	229 (59,5%)	528 (81,0%)	1,0	
Apgar < 7	156 (40,5%)	124 (19,0%)	2,94 (2,17-3,84)	<0,0001 ¹

IG – idade gestacional; PN – peso ao nascimento; IRAS - infecção relacionada à assistência à saúde;
¹Kruskal-Wallis p-value; ²Chi-Square p-value

Tabela 10. Distribuição de casos e controles e respectivos *Odds Ratio* e IC 95% das variáveis relacionadas aos procedimentos utilizados durante o internamento e o óbito.

IRAS tardias				
	Casos (n=427)	Controles (n=705)	OR (IC 95)	Valor de p
Uso de ventilação mecânica	n (%)	n (%)		<0,0001 ²
Não	76 (17,8%)	426 (60,4%)	1,0	
Sim	351 (82,2%)	279 (39,6%)	7,14 (5,26-9,09)	<0,0001 ¹
Tempo de ventilação			1,15 (1,11-1,20)	<0,0001 ¹
N	351	279		
Mediana	9 (1-88)	4 (1-45)		
Uso de nutrição parenteral	n (%)	n (%)		<0,0001 ²
Não	117 (27,4%)	484 (68,7%)	1,0	
Sim	310 (72,6%)	221 (31,3%)	5,88 (4,54-7,69)	<0,0001 ¹
Tempo de nutrição parenteral			1,08 (1,05-1,12)	0,0008 ¹
n	310	221		
Mediana	6 (1-59)	6 (1-27)		
Uso de cateter central	n (%)	n (%)		<0,0001 ²
Não	21 (4,9%)	246 (34,9%)	1,0	
Sim	406 (95,1%)	459 (65,1%)	10,00 (6,66-16,66)	<0,0001 ¹
Tempo de cateter central			1,09 (1,07-1,11)	<0,0001 ¹
n	406	459		
Mediana	10 (1-93)	7 (1-34)		
Número de cateteres			3,93 (3,02-5,12)	<0,0001 ¹
n	406	459		
Mediana	2 (1-5)	1 (1-3)		
Cirurgia	n (%)	n (%)		<0,0001 ²
Não	386 (90,4%)	687 (97,4%)	1,0	
Sim	41 (9,6%)	18 (2,6%)	4,00 (2,27-7,14)	<0,0001 ¹
Tempo total de internamento			1,06 (1,05-1,07)	<0,0001 ¹
n	427	705		
Mediana	50 (3-198)	14 (2-100)		
Óbito por diferentes causas	n (%)	n (%)		<0,0001 ²
Não	368 (86,2%)	690 (97,9%)	1,0	
Sim	59 (13,8%)	15 (2,1%)	7,14 (4,16-12,50)	<0,0001 ¹

IRAS - infecção relacionada à assistência à saúde; ¹Kruskal-Wallis p-value; ²Chi-Square p-value

Por fim, cada dia a mais de tempo total de internamento elevou em 6% as chances de IRAS tardias (OR=1,06; IC 95%: 1,05-1,07). No momento de alta/ transferência para outro hospital ou óbito, foi verificado que o óbito por diferentes causas se associou sete

vezes com IRAS tardias (OR=7,14; IC 95%: 4,16-12,50) (Tabela 10).

Após a análise bivariada entre casos e controles das variáveis clínicas e dos procedimentos, foram para análise multivariada as variáveis que apresentaram valores de $p \leq 0,05$ (Tabela 11) as quais foram incluídas no modelo logístico para análise multivariada hierarquizada por meio de *backward stepwise* conforme modelo teórico.

Neste modelo hierarquizado, primeiro o grupo de variáveis dos dados relacionados ao RN (grupo 1) foram analisadas e a seguir, as variáveis relacionadas aos procedimentos (grupo 2) com ajustes primeiro entre si e a seguir entre variáveis de grupos diferentes, método de seleção de variáveis por meio de *backward stepwise*, a fim de evitar colinearidade.

No primeiro passo, após ajustes entre as variáveis do grupo 1 (sexo, IG, PN e presença de asfixia) permaneceram para análise no segundo passo as seguintes variáveis: IG, com maiores associações a IG < 30 semanas (valor de $p=0,000$; OR=5,84; IC 95%: 2,41-14,15); o PN < 1500g (OR=2,87; IC 95%: 1,50-5,51) e a presença de asfixia (OR=0,36; IC 95%: 0,26-0,49); o sexo não permaneceu com associação significativa (OR=1,15; IC 95%: 0,88-1,52).

No segundo passo, ao serem ajustadas as variáveis do grupo 1 com as do grupo 2 (uso de ventilação mecânica, uso de nutrição parenteral, uso de CVC, realização de cirurgia e tempo de internamento), a variável IG < 30 semanas (OR=5,62; IC 95%: 1,83-17,28) permaneceu e as demais variáveis do grupo 1 não permaneceram com associação significativa após ajustes: PN < 1500g (OR=0,63; IC 95%: 0,28-1,44) e asfixia (valor de $p=0,92$; OR=0,98; IC 95%: 0,65-1,47).

Dentre as variáveis do grupo 2, permaneceram com associação significativa após análise multivariada: uso de ventilação mecânica (OR=1,84; IC 95%: 1,26-2,68); uso de CVC (OR=2,48; IC 95%: 1,40-4,37) e tempo de internamento (OR=1,06; IC 95%: 1,05-1,07).

Foram considerados como significantes valores de $p \leq 0,01$ no modelo final. Do grupo 2, não permaneceram com associação significativa conforme os critérios pré-estabelecidos: uso de nutrição parenteral (OR=1,42; IC 95%: 0,96-2,09) e realização de cirurgia (OR=1,54; IC 95%: 0,68-3,47).

Tabela 11. Análise bivariada entre casos e controles das variáveis clínicas e dos procedimentos utilizados durante o internamento, com respectivos *Odds Ratio*, IC 95%.

	IRAS	
	Casos e controles <i>OR</i> (IC 95%)	Valor de p
Sexo		0,0066 ²
Feminino	0,71 (0,56-0,90)	0,0066 ¹
Masculino	1,0	
Classes de IG, semanas		<.0001 ²
≥37	1,0	
≥ 34 e < 37	0,48 (0,30-0,75)	0,0012 ¹
≥ 30 e < 34	1,93 (1,45-2,57)	<.0001 ¹
< 30	18,61 (9,84-35,22)	<.0001 ¹
Classes de PN, em gramas		<.0001 ²
≥ 2500	1,0	
1500g – 2499	0,96 (0,69-1,34)	0,8131 ¹
< 1500	4,18 (3,12-5,61)	<.0001 ¹
Baixo peso, em gramas		<.0001 ²
≥2500	1,0	
< 2500	2,27 (1,75-2,94)	<.0001 ¹
Asfixia		<.0001 ²
Apgar ≥ 7	1,0	
Apgar < 7	2,94 (2,17-3,84)	<.0001 ¹
Uso de ventilação mecânica		<.0001 ²
Não	1,0	
Sim	7,14 (5,26-9,09)	<.0001 ¹
Tempo de ventilação	1,15 (1,11-1,20)	<.0001 ¹
Uso de nutrição parenteral		<.0001 ²
Não	1,0	
Sim	5,88 (4,54-7,69)	<.0001 ¹
Tempo de nutrição parenteral	1,08 (1,05-1,12)	<.0001 ¹
Uso de cateter central		<.0001 ²
Não	1,0	
Sim	10,00 (6,66-16,66)	<.0001 ¹
Tempo de cateter central	1,09 (1,07-1,11)	<.0001 ¹
Número de cateteres	3,93 (3,02-5,12)	<.0001 ¹
Cirurgia		<.0001 ²
Não	1,0	
Sim	4,00 (2,27-7,14)	<.0001 ¹
Tempo total de internamento	1,06 (1,05-1,07)	<.0001 ¹

IRAS - infecção relacionada à assistência à saúde; ¹Covariate Wald p-value; ²Type 3 Wald p-value

A análise multivariada hierarquizada para o desfecho evidenciou associações significativas no modelo final: IG < 30 semanas (OR=5,62; IC 95%: 1,83-17,28); uso de ventilação mecânica (OR=1,84; IC 95%: 1,26-2,68); uso de CVC (OR=2,48; IC 95%:

1,40-4,37) e tempo de internamento (OR=1,06; IC 95%: 1,05-1,07) (Tabela 12).

Tabela 12. Modelo final de acordo com as variáveis clínicas e dos procedimentos utilizados durante o internamento, com respectivos *Odds Ratio*, IC 95%.

Modelo final após análise multivariada		
	OR (IC 95%)	Valor de p
IG menor do que 30 semanas	5,62 (1,83-17,28)	0,003 ¹
Uso de ventilação mecânica	1,84 (1,26-2,68)	0,001 ²
Uso de cateter central	2,48 (1,40-4,37)	0,002 ²
Tempo total de internamento	1,06 (1,05-1,07)	<0,0001 ¹

IG – idade gestacional; ¹Covariate Wald p-value; ²Type 3 Wald p-value

A média da taxa de incidência de IRAS tardias foi de 10,7% e a densidade de incidência de IRAS tardias foi de 10,6 por 1.000 pacientes/dia (Tabela 13, Figuras 5 e 6).

Tabela 13. Taxas médias de incidência de IRAS tardias e densidade de incidência de IRAS tardias na UTI neonatal pública.

Ano	2013	2014	2015	2016	2017	Média
Taxa de incidência de IRAS tardias na UTI neonatal % (média)	9,9	9,5	15,9	10,8	7,3	10,7
Densidade de incidência de IRAS tardias (por 1.000 pacientes/dia) na UTI neonatal (média)	12,5	10,8	11,9	10,3	7,6	10,6

IRAS - infecção relacionada à assistência à saúde; UTI – unidade de terapia intensiva

Fonte: CCIH

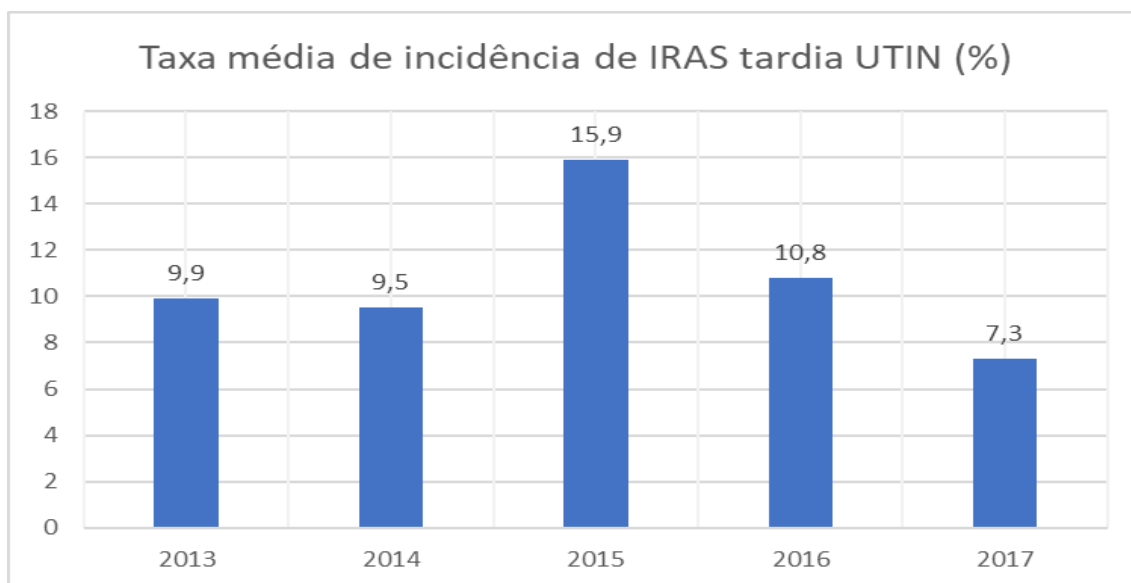


Figura 5. Taxa média de incidência de IRAS tardias em UTI neonatal pública. Ceará, Brasil, 2013 a 2017.

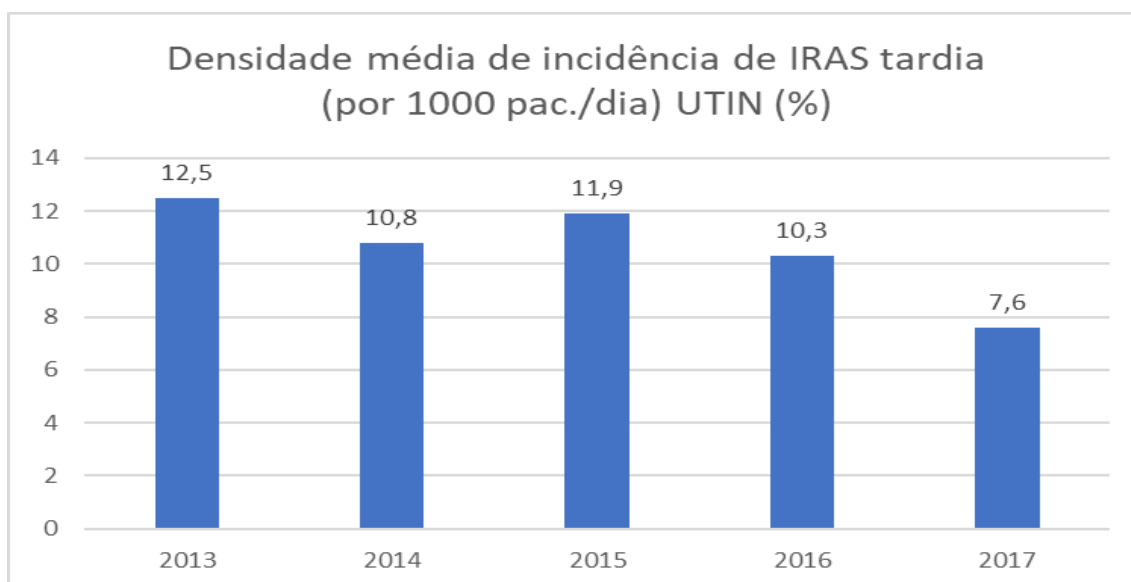


Figura 6. Densidade média de incidência de IRAS tardias (por 1.000 pacientes/dia) em UTI neonatal pública. Ceará, Brasil, 2013 a 2017.

Para este estudo, foram incluídas todas as infecções com repercussões sistêmicas, inicialmente diagnosticadas como sepse clínica até serem confirmadas laboratorialmente por hemocultura ou não. Inicialmente as infecções não apresentaram um foco definido e foram classificadas como sepse clínica, a seguir, foram reclassificadas pela CCIH se houve o aparecimento dos achados clínicos e/ou laboratoriais de localização. Em relação a topografia das infecções, a CCIH classificou as IRAS tardias que foram distribuídos em: sepses com ou sem confirmação laboratorial; infecções do sistema nervoso central (SNC); pneumonias; infecções urinárias; infecções relacionadas ao acesso central; infecções de partes moles; infecções respiratórias baixas (exceto pneumonias); enterocolite necrosante e outras. As figuras a seguir demonstram os achados em cada ano (Figuras 7 a 12).

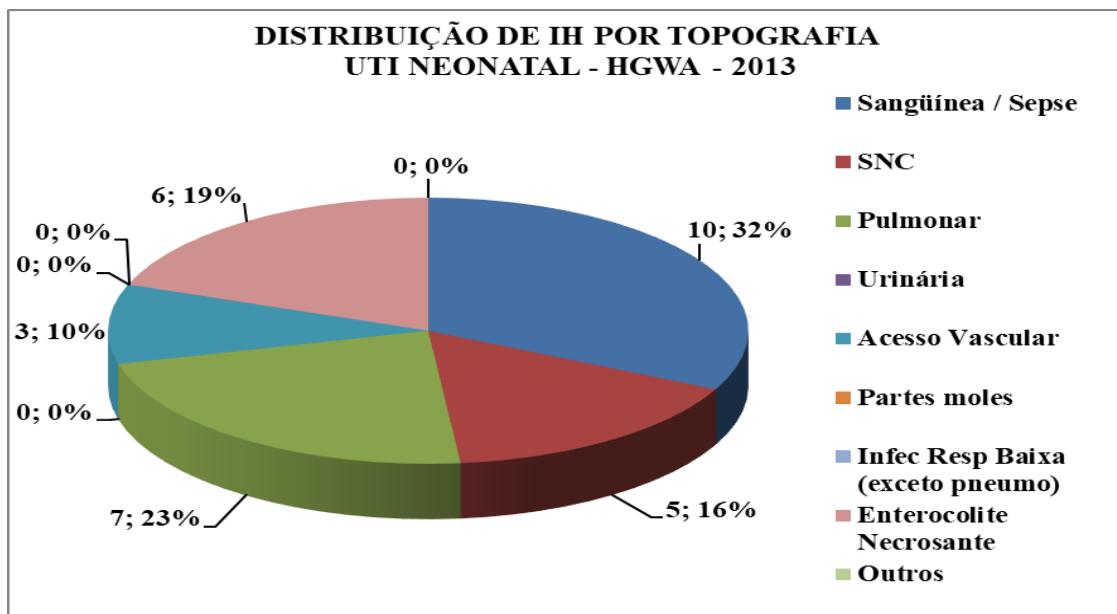


Figura 7. Distribuição de IH (Infecção Hospitalar) por topografia em UTI neonatal do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara no ano de 2013.

Fonte: CCIH, Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara.

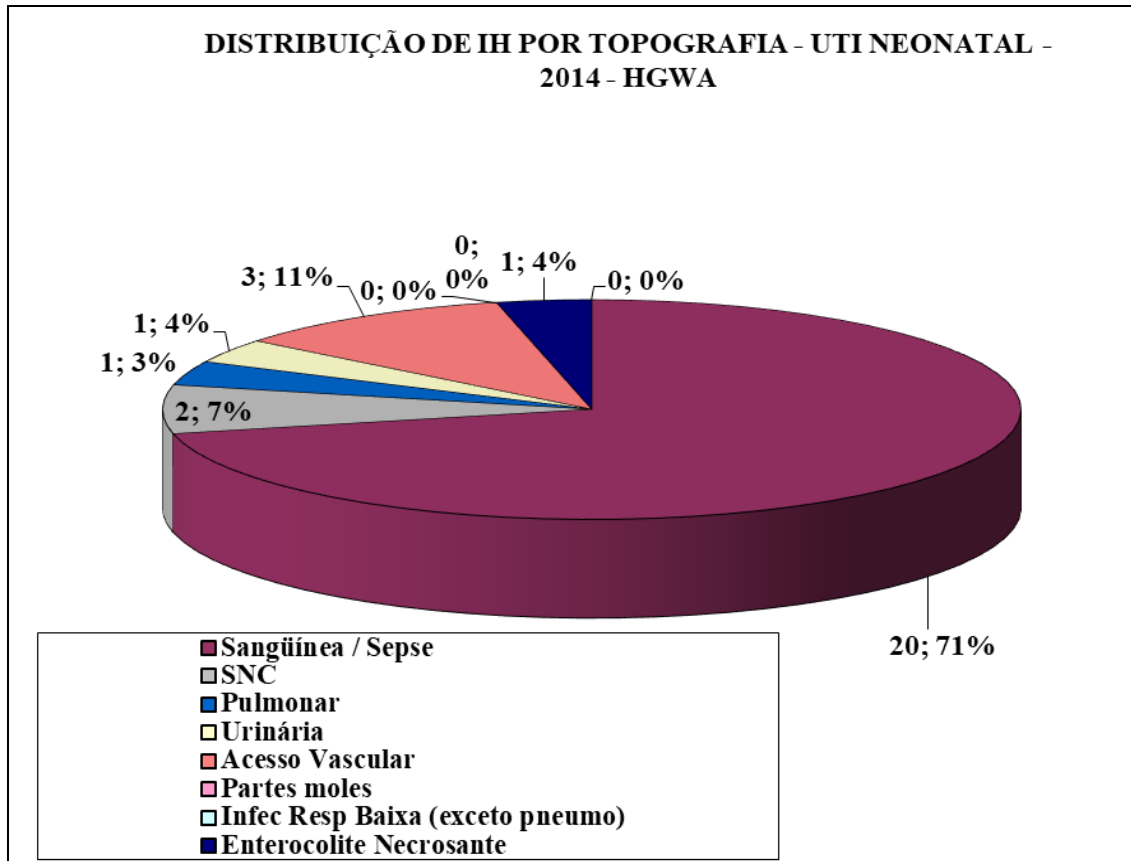


Figura 8. Distribuição de IH (Infecção Hospitalar) por topografia em UTI neonatal do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara no ano de 2014.

Fonte: CCIH, Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara.

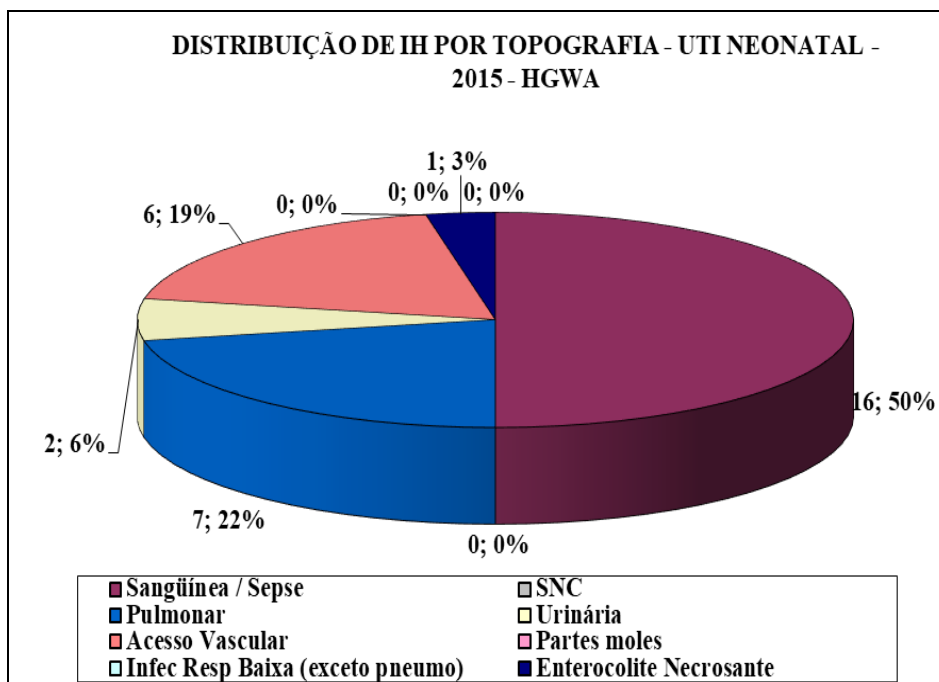


Figura 9. Distribuição de IH (Infecção Hospitalar) por topografia em UTI neonatal do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara no ano de 2015. Ceará.

Fonte: CCIH, Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara.

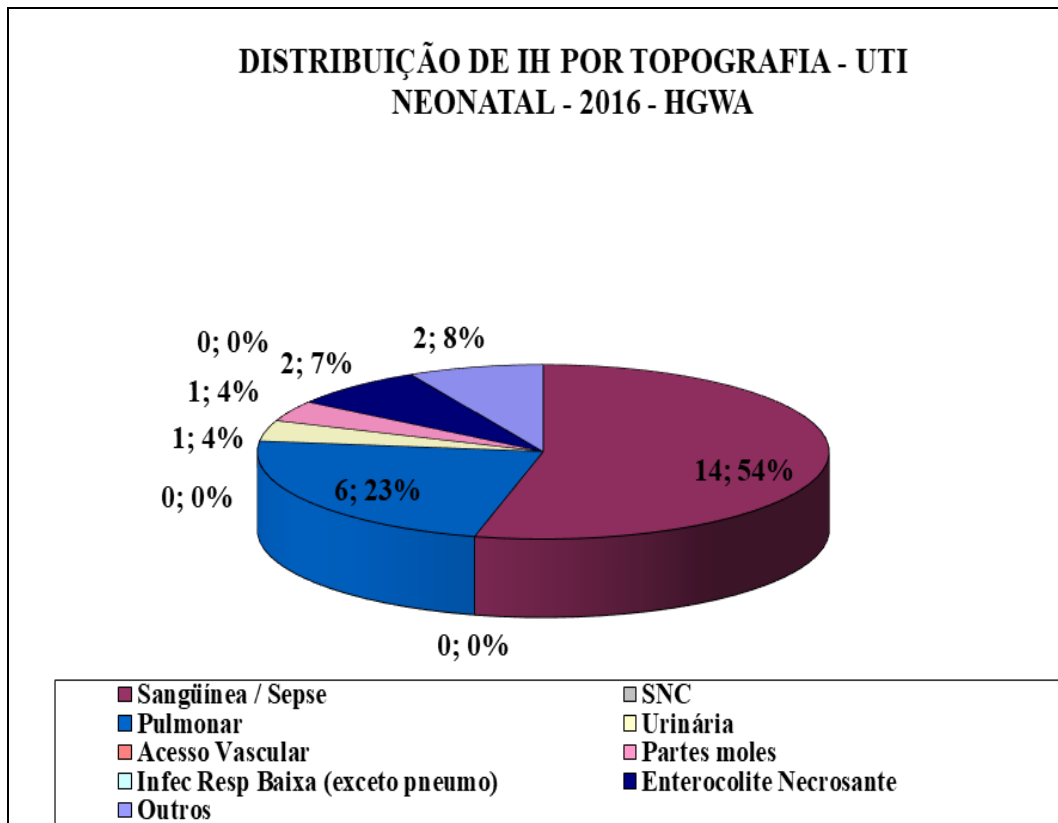


Figura 10. Distribuição de IH (Infecção Hospitalar) por topografia em UTI neonatal do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara no ano de 2016.

Fonte: CCIH, Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara.

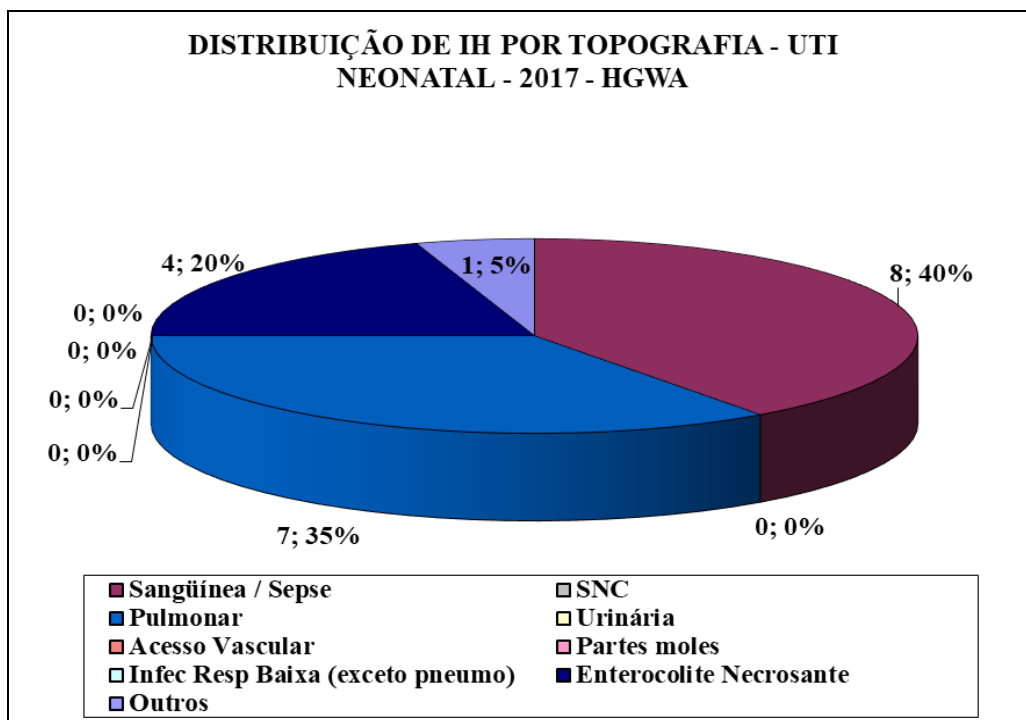


Figura 11. Distribuição de IH (Infecção Hospitalar) por topografia em UTI neonatal do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara no ano de 2017.

Fonte: CCIH, Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara.

Foram compilados os dados em relação a topografia das infecções durante todo o período (2013 a 2017), e as IRAS tardias foram distribuídas: 49,0% foram sepse com ou sem confirmação laboratorial; 25,0%, pneumonias; 12,0% casos de enterocolite necrosante e 3,0% de infecções relacionadas ao acesso central; entre as principais (Figura 12).

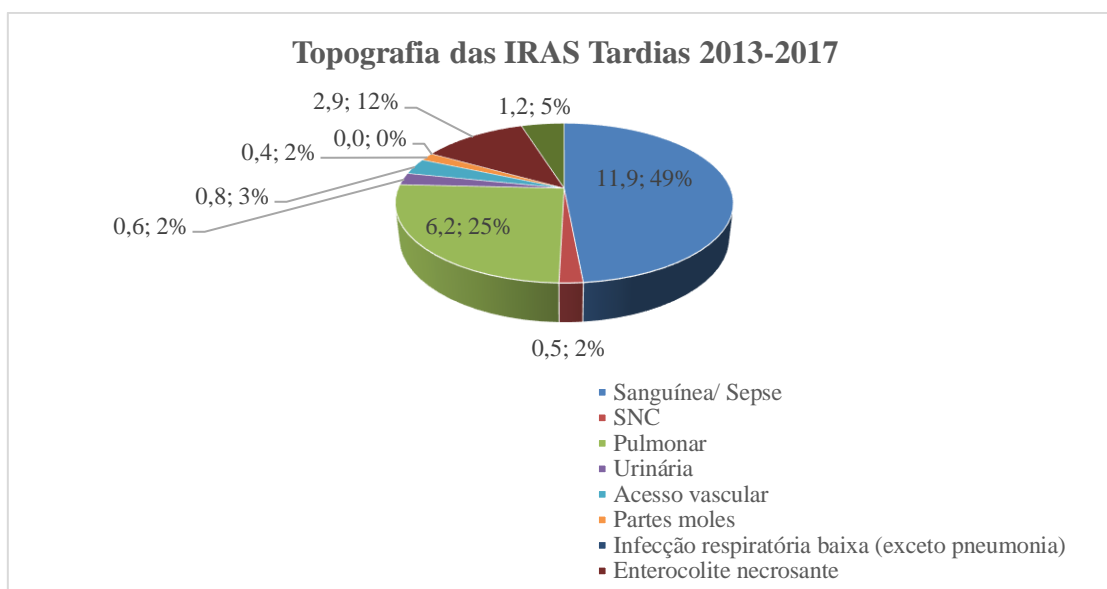


Figura 12. Distribuição de IH (Infecção Hospitalar) por topografia em UTI neonatal do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara nos anos de 2013 a 2017.

Fonte: CCIH, Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara.

Estudo II

A amostra contou com 47 participantes (hemoculturas positivas para bactérias) do hospital público e 13 do hospital privado.

No hospital público (HGWA), para o estudo da resposta microbiana aos fármacos, foram excluídas as 7 infecções fúngicas da análise, permanecendo as 47 hemoculturas positivas para bactérias. Em relação ao estudo sobre as espécies bacterianas isoladas em hemocultura foram observados os seguintes resultados: dentre as 26 bactérias Gram-negativas, 8 espécies foram isoladas: *Klebsiella pneumoniae* (23,4% [n=11]),

Pseudomonas aeruginosa (10,6% [n=5]), *Escherichia coli* (8,5% [n=4]), *Enterobacter cloacae* (4,3% [n=2]), *Proteus mirabilis* (2,1% [n=1]), *Serratia marcescens* (2,1% [n=1]), *Acinetobacter baumannii* (2,1% [n=1]), *Enterobacter asburiae* (2,1% [n=1]); dentre as 21 bactérias Gram-positivas, 4 espécies foram isoladas: *Staphylococcus epidermidis* (21,3% [n=10]), *Staphylococcus haemolyticus* (10,6% [n=5]), *Enterococcus faecalis* (10,6% [n=5]), *Staphylococcus aureus* (2,1% [n=1]) (Tabela 14).

Tabela 14. Distribuição dos microrganismos bacterianos isolados em hemoculturas, de acordo com a classificação Gram, em UTI neonatal pública.

Espécie bacteriana	Gram-positivo (G+) ou	
	Gram-negativo (G-)	n (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	G-	11 (23,4)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	G+	10 (21,3)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	G+	5 (10,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	G-	5 (10,6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	G+	5 (10,6)
<i>Escherichia coli</i>	G-	4 (8,5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	G-	2 (4,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	G+	1 (2,1)
<i>Proteus mirabilis</i>	G-	1 (2,1)
<i>Serratia marcescens</i>	G-	1 (2,1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	G-	1 (2,1)
<i>Enterobacter asburiae</i>	G-	1(2,1)
Total		47 (100,0)

Para as bactérias Gram-negativas, foi estudada a susceptibilidade às amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, colistina, gentamicina, piperacilina-tazobactam, cefalosporinas de segunda a quarta gerações e aos antimicrobianos carbapanêmicos (ertapenem, imipenem e meropenem), além de aztreonam, ciprofloxacina e tigeciclina (estes três últimos não são rotineiramente prescritos para RN, porém foram mantidos na análise por fazerem parte dos antimicrobianos testados para avaliar multirresistência).

Foram mantidas na tabela somente as bactérias que foram testadas aos respectivos fármacos. Primeiro foram listadas o número absoluto de bactérias testadas com respectivas respostas *in vitro* proporcionalmente por cada espécie de bactéria testada para cada antimicrobiano de uso rotineiro, a seguir as bactérias Gram-negativas foram agrupadas para análise da resposta em geral para cada antimicrobiano.

Em relação aos antimicrobianos: amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, colistina, gentamicina, piperacilina-tazobactam os achados estão especificados na tabela 15.

Avaliando a resposta aos antimicrobianos em grupo dentre todas as bactérias Gram-negativas testadas: a não-susceptibilidade a amicacina foi de 8,6%, excetuando-se *Pseudomonas aeruginosa* com resistência de 60,0%. Em relação a ampicilina, a resistência foi de 81,2%, com aumento de resposta à associação com sulbactam (resistência de 58,0%). Quanto à colistina, 25,0% das bactérias Gram-negativas são resistentes, entre as *Pseudomonas* testadas, 100,0% foram sensíveis. A resistência a gentamicina foi de 19,4%, e de 17,2% em relação à Piperacilina/Tazobactam (Tabela 16).

Em relação às cefalosporinas de segunda a quarta gerações, foi feita uma avaliação inicial de cada antimicrobiano (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepima e cefuroxima) para cada espécie bacteriana isolada (Tabela 17). Posteriormente, as cefalosporinas foram agrupadas para análise (excluídas as não-testadas). Foram avaliadas as respostas aos antimicrobianos do grupo das cefalosporinas individualmente para cada espécie bacteriana e em grupo dentre todas as bactérias Gram-negativas testadas. As maiores resistências foram à cefotaxima (68,2%) e cefuroxima (63,1%), seguidas por: ceftriaxona (38,1%), ceftazidima e cefepima (33,1% ambas) (Tabela 16).

Tabela 15. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas aos antimicrobianos amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, colistina, gentamicina e piperacilina/tazobactam em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal pública.

		Espécie bacteriana testada para Amicacina							
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Enterobacter asburiae</i>
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S		10 (90,9)	4 (100,0)	1 (100,0)	2 (40,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
R		1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
		Espécie bacteriana testada para Ampicilina							
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S		0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
R		11 (100,0)	2 (50,0)	1 (100,0)	5 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
		Espécie bacteriana testada para Ampicilina/Sulbactam (*)							
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S		4 (36,4)	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
R		7 (63,6)	0 (0,0)	1 (100,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
		Espécie bacteriana testada para Colistina (*)							
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S		11 (100,0)	4 (100)	0 (0,0)	4 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
R		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
		Espécie bacteriana testada para Gentamicina							
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S		6 (54,5)	4 (100)	1 (100,0)	2 (40,0)	1 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
R		5/ 45,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
		Espécie bacteriana testada para Piperacilina/Tazobactam							
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S		8 (72,7)	4 (100,0)	1 (100,0)	2 (40,0)	1 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
R		3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

S- Sensibilidade; R- Resistência microbiana; (*) *Pseudomonas aeruginosa* não testada

Tabela 16. Sensibilidade (S) e Resistência (R) microbiana das bactérias Gram-negativas à amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, colistina, gentamicina, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepima e cefuroxima em hemoculturas em UTI neonatal pública.

Espécie bacteriana	amicacina		ampicilina		ampicilina/sulbactam		colistina		gentamicina		piperacilina/tazobactam		ceftazidima		ceftazidima		ceftriaxona		cefepima		cefuroxima		
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	90,9	9,1	0,0	100,0	36,4	63,6	100,0	0,0	54,5	45,5	72,7	27,3	54,5	45,5	45,5	54,5	45,5	54,5	45,5	54,5	45,5	54,5	54,5
<i>Escherichia coli</i>	100,0	0,0	50,0	50,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	
<i>Serratia marcescens</i>	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40,0	60,0	0,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0	40,0	60,0	40,0	60,0	0,0	100,0	40,0	60,0	0,0	100,0	40,0	60,0	0,0	100,0	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	
<i>Enterobacter cloacae</i>	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0	50,0	50,0	50,0	50,0	0,0	100,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	
<i>Proteus mirabilis</i>	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	
<i>Enterobacter asburiae</i>	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	
Média	91,4	8,6	18,8	81,2	42,0	58,0	75,0	25,0	80,6	19,4	82,8	17,2	31,8	68,2	66,9	33,1	61,9	38,1	66,9	33,1	36,9	63,1	

S- Sensibilidade; R- Resistência microbiana;

Tabela 17. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas às cefalosporinas de segunda a quarta gerações em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal pública.

Espécie bacteriana	cefotaxima		ceftazidima		ceftriaxona		cefepima		cefuroxima	
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	5	5	6	5	6	5	6	5	6
	54,5	45,5	45,5	54,5	45,5	54,5	45,5	54,5	45,5	54,5
<i>Escherichia coli</i>	4	0	4	0	4	0	4	0	4	0
	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
<i>Serratia marcescens</i>	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1
	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (*)	0	4	2	3	0	4	2	3	0	4
	0,0	100,0	40,0	60,0	0,0	100,0	40,0	60,0	0,0	100,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1
	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	0,0	100,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
<i>Enterobacter asburiae</i>	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0

S- Sensibilidade; R- Resistência microbiana; (*) *Pseudomonas aeruginosa* não testada

Em relação aos carbapenêmicos, a análise seguiu a mesma metodologia dos demais fármacos, inicialmente as respostas por cada espécie bacteriana. O grupo dos carbapenêmicos também foram agrupados para análise. Em relação ao ertapenem, 100,0% das bactérias *Pseudomonas aeruginosa* (n=5) e *Acinetobacter baumannii* (n=1) não foram testadas (por isso os dados não estão registrados na tabela) e foram excluídas da análise (Tabela 18). As demais bactérias testadas para o fármaco ertapenem apresentaram resistência de apenas 3,0%. Todas as outras bactérias foram testadas para imipenem e meropenem. A resposta *in vitro* ao imipenem e ao meropenem são similares, com resistência de 9,8% (Tabela 20).

Tabela 18. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas aos antimicrobianos carbapenêmicos em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal pública.

Espécie bacteriana	ertapenem (*)		imipenem		meropenem	
	n S (%)	n R (%)	n S (%)	n R (%)	N S (%)	n R (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 81,8	2 18,2	9 81,8	2 18,2	9 81,8	2 18,2
<i>Escherichia coli</i>	4 100,0	0 0,0	4 100,0	0 0,0	4 100,0	0 0,0
<i>Serratia marcescens</i>	1 100,0	0 0,0	1 100,0	0 0,0	1 100,0	0 0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	2 40,0	3 60,0	2 40,0	3 60,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	1 100,0	0 0,0	1 100,0	0 0,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 100,0	0 0,0	2 100,0	0 0,0	2 100,0	0 0,0
<i>Proteus mirabilis</i>	1 100,0	0 0,0	1 100,0	0 0,0	1 100,0	0 0,0
<i>Enterobacter asburiae</i>	1 100,0	0 0,0	1 100,0	0 0,0	1 100,0	0 0,0

S- Sensibilidade; R- Resistência microbiana; (*) 5 *Pseudomonas aeruginosa* e 1 *Acinetobacter baumannii* não testadas

Como a referência internacional adotada pela Organização Panamericana de Saúde (Pearson *et al.*, 2019) sobre a multirresistência das bactérias Gram-negativas avalia as resistências da *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* ao aztreonam, as mesmas foram avaliadas para a classificação das bactérias, embora não seja um antimicrobiano rotineiramente utilizado na prática dos cuidados neonatais. Em relação ao aztreonam, foi constatado que somente uma bactéria *Pseudomonas aeruginosa* foi testada e era resistente. Foram também avaliados, pela mesma justificativa, os antimicrobianos ciprofloxacino e tigeciclina, os quais foram representados pelo número de bactérias testadas e suas respostas pelo TSA (Tabela 19).

Todas as bactérias Gram-negativas foram testadas para a ciprofloxacina e foram avaliadas, apesar de não ser utilizado no período neonatal, porém faz parte do grupo de antimicrobiano do instrumento de avaliação. Excluindo as bactérias que não foram

testadas para tigeciclina (três bactérias *Pseudomonas aeruginosa* e uma *Acinetobacter baumannii*), as demais foram analisadas para avaliar multirresistência pelos critérios pré-definidos. Foi observada uma resistência de 12,0% ao ciprofloxacino e de 53,9% à tigeciclina (Tabela 20).

Tabela 19. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas ao ciprofloxacina e tigeciclina em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal pública.

		Espécie bacteriana testada para ciprofloxacina							
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Enterobacter asburiae</i>
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S		7 (63,6)	4 (100,0)	1 (100,0)	2 (40,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
R		4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
		Espécie bacteriana testada para tigeciclina (*)							
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S		8 (72,7)	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
R		3 (27,3)	0 (0,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	-	1 (50,0)	1 (100,0)	0 (0,0)

S- Sensibilidade; R- Resistência microbiana; (*) 3 *Pseudomonas aeruginosa* e 1 *Acinetobacter baumannii* não foram testadas

Em relação à multirresistência, foram avaliados todos os antimicrobianos testados e listados no estudo publicado pela OPAS (Pearson *et al.*, 2019). Entre as seis bactérias Gram-negativas multirresistentes, três foram *Klebsiella pneumoniae* e três *Pseudomonas aeruginosa*, reclassificadas como duas MDR e uma XDR e três XDR, respectivamente.

Entre as bactérias *Klebsiella pneumoniae*, as resistências encontradas aos antimicrobianos utilizados em UTI neonatal foram, por ordem decrescente: 100,0% resistentes à ampicilina; 63,6% à ampicilina/sulbactam; 52,7% ao grupo das cefalosporinas somadas proporcionalmente; 45,5% à gentamicina; 27,3% à piperacilina/tazobactam; 18,2% ao grupo dos carbapenêmicos (ertapenem, imipenem e meropenem) e 9,1% à amicacina. Não foi encontrada *Klebsiella pneumoniae* resistente à colistina.

Tabela 20. Sensibilidade (S) e Resistência (R) microbiana das bactérias Gram-negativas ao ertapenem, imipenem, meropenem, ciprofloxacina e tigeciclina em hemoculturas em UTI neonatal pública.

Espécie bacteriana	ertapenem		imipenem		meropenem		ciprofloxacina		tigeciclina	
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	81,8	18,2	81,8	18,2	81,8	18,2	63,6	36,4	72,7	27,3
<i>Escherichia coli</i>	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
<i>Serratia marcescens</i>	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	40,0	60,0	40,0	60,0	40,0	60,0	0,0	100,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	50,0	50,0
<i>Proteus mirabilis</i>	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0
<i>Enterobacter asburiae</i>	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
Média	97,0	3,0	90,2	9,8	90,2	9,8	88,0	12,0	46,1	53,9

S- Sensibilidade; R- Resistência microbiana; as bactérias *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* não foram testadas ao ertapenem

Entre *Pseudomonas aeruginosa*, as resistências foram de 60% a todos os antimicrobianos testados da lista do protocolo (piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, imipenem, meropenem, gentamicina, ampicacina, ciprofloxacino), exceto à colistina que não foi encontrada resistência entre as testadas.

Em relação ao *Acinetobacter*, suas resistências aos antimicrobianos testados que fazem parte do protocolo de multirresistência (ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, ceftazidima ou cefepima, imipenem ou meropenem, gentamicina, ampicacina, ciprofloxacino e colistina) foram negativas (0,0%), exceto à tigeciclina cuja avaliação foi prejudicada por não ter sido testado, não configurando ainda assim critério para multirresistência.

Entre as demais espécies Gram-negativas isoladas, duas (*Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*) foram não-susceptíveis a um antimicrobiano; uma (*Acinetobacter baumannii*) foi não-susceptível a dois antimicrobianos; *Serratia marcescens* à quatro; *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter asburiae* a quatro e três, respectivamente (tabela 16).

Para as bactérias Gram-positivas, foi estudada a susceptibilidade a linezolida, oxacilina, penicilina, vancomicina, teicoplanina. Foram excluídos na análise e discussão os fármacos: clindamicina, eritromicina, ciprofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, rifampicina, sulfametoxazol/trimetoprima e tigeciclina que não são utilizados rotineiramente em RNs, além da gentamicina que não é primeira escolha para germes Gram-positivos.

A seguir são descritos os números de bactérias Gram-positivas isoladas e suas respectivas respostas *in vitro* para cada antimicrobiano (Tabela 21).

Tabela 21. Distribuição das bactérias Gram-positivas testadas à linezolida, oxacilina, penicilina, vancomicina e teicoplanina em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal pública.

Espécie bacteriana testada para a Linezolida				
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S	0 (0,0)	10 (100,0)	5 (100,0)	5 (100,0)
R	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Espécie bacteriana testada para a Oxacilina				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S	0 (0,0)	5 (50,0)	5 (100,0)	3 (60,0)
R	1 (100,0)	5 (50,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Espécie bacteriana testada para a Penicilina				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
R	1 (100,0)	10 (100,0)	1 (20,0)	5 (100,0)
Espécie bacteriana testada para a Vancomicina				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S	1 (100,0)	9 (90,0)	5 (100,0)	5 (100,0)
R	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Espécie bacteriana testada para a Teicoplanina				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S	0 (0,0)	10 (100,0)	5 (100,0)	5 (100,0)
R	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

S- Sensibilidade; R- Resistência microbiana

Foi encontrada não-susceptibilidade similar entre a linezolida e teicoplanina (25,0%) às bactérias Gram-positivas testadas, com cerca de metade das cepas resistentes a oxacilina (47,5%) e alta resistência a penicilina (80,0%). A susceptibilidade é alta à vancomicina (97,5%), com resistência de 2,5%. Uma bactéria foi considerada multirresistente pela não susceptibilidade às oxacilina e vancomicina (Tabela 22).

Tabela 22. Sensibilidade (S) e Resistência (R) microbiana das bactérias Gram-positivas aos antimicrobianos de uso rotineiro de hemoculturas em UTI neonatal pública.

Espécie bacteriana	linezolida		oxacilina		penicilina		vancomicina		teicoplanina	
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0	0,0	100,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100,0	0,0	50,0	50,0	0,0	100,0	90,0	10,0	100,0	0,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	100,0	0,0	100,0	0,0	80,0	20,0	100,0	0,0	100,0	0,0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	100,0	0,0	60,0	40,0	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0
Média	75,0	25,0	52,5	47,5	20,0	80,0	97,5	2,5	75,0	25,0

S- Sensibilidade; R- Resistência microbiana

Em relação à multirresistência, seis foram entre as bactérias Gram-negativas e uma Gram-positiva (*Staphylococcus epidermidis*). Entre as sete infecções causadas por bactérias multirresistentes no hospital público, foi observado que: quatro foram em RN do sexo feminino (57,1%) e três do sexo masculino (42,9%); quatro tiveram PN < 1500g (57,1%) e três entre 1500g e 2499g (42,9%); um RN < 30 semanas de IG (14,3%), cinco maiores ou iguais a 30 semanas de IG e menores do que 34 semanas (71,4%) e um maior ou igual a 34 semanas e menor do que 37 semanas de IG (14,3%); dentre os valores válidos, metade dos RN (n=3) tiveram valores de Apgar menores de 7 no 5º minuto de vida e a outra metade (n=3) com valores maiores do que 7. Em relação aos procedimentos: nenhum caso realizou cirurgia; 85,7% usaram ventilação mecânica (n=6) e 14,3% não utilizaram (n=1); quanto ao tempo de ventilação entre os que usaram: um RN (16,7%) utilizou 4 dias, um tempo menor do que a mediana de todos os casos e controles (5 dias), os demais que fizeram uso (83,3%) utilizaram por um período de 8 a 53 dias (Tabela 23). Em relação ao uso de CVC: 85,8% usaram CVC (n=6) e 14,2% não utilizou (n=1); quanto ao tempo de uso de CVC: 2 RN (28,4%) utilizaram até 8 dias (tempo igual a mediana entre todos os casos e controles), os demais que fizeram uso (57,1%) utilizaram por um período de 15 a 41 dias (Tabela 23).

Relativamente ao uso de CVC verificou-se que um caso não utilizou (14,2%). Dos que utilizaram (n=6), quanto ao número de cateteres utilizados: 57,1% (n=4) utilizaram entre 1 e 2 cateteres e os demais casos (n=2) que fizeram uso (28,4%) foram entre 3 a 5 cateteres (Tabela 23).

Em relação ao uso de NPT: 85,8% usaram (n=6) e 14,2% não utilizou (n=1); quanto ao tempo de uso, analisado entre os que usaram: dois RN (28,4%) utilizaram até 5 dias (tempo menor do que a mediana entre todos os casos e controles que foi de 6 dias), os demais quatro RN que fizeram uso (57,1%) utilizaram por um período de 13 a 22 dias (Tabela 23).

Tabela 23. Duração do uso de ventilação mecânica, de cateteres centrais e número e duração de nutrição parenteral entre infecções por bactérias multirresistentes em UTI neonatal pública.

Dias de ventilação	Frequência (n)	Porcentagem (%)
0	1	14,2
4-8	3	42,9
>18-53	3	42,9
Dias de CVC		
0	1	14,2
7-8	2	28,4
15-41	4	57,1
Número de CVC		
0	1	14,2
1-2	4	57,1
3-5	2	28,4
Dias de NPT		
0	1	14,3
4-5	2	28,4
13-22	4	57,1

CVC – cateter venoso central; NPT – nutrição parenteral total

Em relação ao desfecho, entre as sete infecções por bactérias multirresistentes, um RN de 31 semanas de IG, PN de 1985g, evoluiu a óbito (14,3% dos multirresistentes). Foi iniciado tratamento no 23º dia de vida com meropenem e vancomicina, após tratamento prévio com piperacilina+tazobactam. Ao ser identificado *Pseudomonas aeruginosa*, a bactéria era sensível apenas à polimixina-B. O óbito ocorreu com 34 dias de vida e a causa declarada foi sepse neonatal.

Em relação ao objetivo de comparar a epidemiologia das infecções bacterianas e a sensibilidade aos antimicrobianos entre dois hospitais, foi observado que, no hospital

privado, no período de cinco anos (2014-2018) foram isolados 13 microrganismos assim distribuídos (Tabela 24).

Tabela 24. Resultados das hemoculturas positivas nas IRAS tardias em UTI neonatal privada.

Hemocultura	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Bactéria Gram-negativa	6	46,2
Bactéria Gram-positiva	6	46,2
Fungo	1	7,6
Total	13	100,0

Foram excluídos os fungos (n=1) da análise. A avaliação da resistência bacteriana aos antimicrobianos foi realizada de acordo com os mesmos procedimentos do hospital público e foram identificadas as seguintes espécies bacterianas (Tabela 25).

Tabela 25. Microrganismos isolados em hemoculturas em UTI neonatal privada.

Espécie bacteriana	Frequência (n)	Porcentagem (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	16,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	25,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	8,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	8,3
<i>Escherichia coli</i>	1	8,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	8,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	16,7
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	8,3
Total	12	100,0

Assim como no hospital público, no privado também foi estudada a susceptibilidade das bactérias Gram-negativas aos antimicrobianos: amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, colistina, gentamicina, piperacilina-tazobactam, cefalosporinas de segunda a quarta gerações e antimicrobianos carbapanêmicos (ertapenem, imipenem e meropenem). Aztreonam, ciprofloxacina, sulfametoxazol/trimetoprim e tigeciclina foram mantidos na análise por fazerem parte do protocolo de multirresistência.

Como o número absoluto de bactérias foi muito pequeno, com isolamento na grande maioria dos casos de apenas uma bactéria por espécie, as respostas *in vitro* foram agrupadas para cada antimicrobiano de uso rotineiro, depois foi avaliada individualmente

a multirresistência entre *Klebsiella pneumoniae* (n=2), *Pseudomonas aeruginosa* (n=1) e *Acinetobacter* (n=1).

Dentre todos os Gram-negativos (n=6), a não-susceptibilidade a amicacina foi de 16,7% (*versus* 8,6% no hospital público), em relação a ampicilina, a resistência foi de 100% (81,2% no público), com resistência de 66,6% na associação com sulbactam (resistência de 58,0% no público). Quanto à colistina, não foi encontrada resistência (25,0% das bactérias Gram-negativas são resistentes no público), embora duas bactérias não foram testadas. A resistência à gentamicina e à piperacilina/tazobactam foi de 33,3% (19,4% e 17,2% no público, respectivamente) (Tabela 26).

Tabela 26. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas e não testadas à amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, colistina, gentamicina e piperacilina/tazobactam em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal privada.

	Ampicilina/ Sulbactam			Piperacilina/ Tazobactam		
	Amicacina n (%)	Ampicilina n (%)	Sulbactam n (%)	Colistina n (%)	Gentamicina n (%)	Tazobactam n (%)
S	5 (83,3)	0 (0,0)	2 (33,3)	4 (100)	4 (66,7)	4 (66,7)
R	1 (16,7)	5 (100,0)	4 (66,7)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (33,3)
NT	0	1	0	2	0	0

S- Sensibilidade; R- Resistência microbiana; NT- não testadas

As cefalosporinas foram agrupados para análise, as maiores resistências foram à cefoxitina, de 66,7% (*versus* 68,2% no caso-controlo) e cefuroxima de 50% (*versus* 63,1% no caso-controlo), embora tivemos 2 bactérias não-testadas em uma amostra reduzida o que prejudica a análise. As respostas foram de 33,3% de resistência para cefepima, ceftazidima (33,1% ambas no caso-controlo) e para ceftriaxona (38,1% no caso-controlo). Em relação às cefalosporinas, o número de bactérias testadas e o percentual de resposta aos antimicrobianos estão especificados a seguir (Tabela 27).

Tabela 27. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas e não testadas (NT) às cefalosporinas de segunda a quarta gerações em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal privada.

	Cefepima	Cefoxitina	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefuroxima
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S	4 (66,7)	2 (33,3)	4 (66,7)	4 (66,7)	2 (50,0)
R	2 (33,3)	4 (66,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (50,0)
NT	0	0	0	0	2

S- Sensibilidade; R- Resistência microbiana; NT- não testadas

O grupo dos carbapenêmicos também foram agrupados e em relação ao ertapenem, 100,0% das bactérias Gram-negativas testadas eram sensíveis (n=4), sendo encontrado no hospital público resistência de 3,0% entre as bactérias testadas. A resposta *in vitro* ao imipenem e ao meropenem são similares, com resistência de 16,7% (9,8% no hospital público) (Tabela 28).

Tabela 28. Distribuição das bactérias Gram-negativas testadas e não testadas aos carbapenêmicos, à ciprofloxacina e tigeciclina em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal privada.

	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacina	Tigeciclina
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S	4 (100,0)	5 (83,3)	5 (83,3)	5 (83,3)	2 (66,7)
R	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (33,3)
NT	2	0	0	0	3

S- Sensibilidade; R- Resistência microbiana; NT- não testadas

Como a referência internacional segundo a classificação publicada pela OPAS (Pearson et al., 2019) sobre a multirresistência das bactérias Gram-negativas, avalia a resistência aos antimicrobianos aztreonam, ciprofloxacino, sulfametoxazol/trimetoprim e tigeciclina, os mesmos foram avaliados somente para a classificação das bactérias, embora não sejam rotineiramente utilizados na prática dos cuidados neonatais. O aztreonam não foi testado para nenhuma bactéria, o ciprofloxacino apresentou uma resistência de 16,7% e a

tigeciclina de 33,3% dentre os testados (foi observado uma resistência de 12,0% ao ciprofloxacino e de 53,9% à tigeciclina no hospital público) (Tabela 28).

Em relação à multirresistência segundo a classificação publicada pela OPAS (Pearson *et al.*, 2019), foi identificada uma bactéria *Klebsiella pneumoniae* multirresistente (8,3% de todas as hemoculturas positivas bacterianas) produtora de ESBL classificada como MDR. Era resistente à amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefepime, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, gentamicina, piperacilina/tazobactam. Era sensível à ciprofloxacina, colistina, ertapenem, imipenem, meropenem e tigeciclina.

Para as bactérias Gram-positivas, foi estudada a susceptibilidade a linezolida, oxacilina, penicilina, vancomicina, teicoplanina. Foram excluídos na análise e discussão os fármacos: clindamicina, eritromicina, ciprofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, rifampicina, sulfametoxazol/trimetoprima e tigeciclina que não são utilizados rotineiramente em RNs, além da gentamicina que não é primeira escolha para germes Gram-positivos.

Entre as maiores resistências: 83,3% à penicilina (80,0% no público) e de 80% à oxacilina (47,5% no público). 20% não responde à teicoplanina (25,0% no público). Não foi encontrada resistência à linezolida e nem a vancomicina (25,0% de resistência no público à linezolida e 2,5% à vancomicina). A seguir os números de bactérias isoladas e suas respectivas respostas *in vitro* para cada antimicrobiano (Tabela 29).

Tabela 29. Distribuição das bactérias Gram-positivas testadas e não testadas à linezolida, oxacilina, penicilina e vancomicina em função da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hemoculturas em UTI neonatal privada.

	Linezolida	Oxacilina	Penicilina	Vancomicina	Teicoplanina
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S	6 (100,0)	1 (20,0)	1 (16,7)	6 (100,0)	4 (80,0)
R	0 (0,0)	4 (80,0)	5 (83,3)	0 (0,0)	1 (20,0)
NT	0	1	0	0	1

S- Sensibilidade; R- Resistência microbiana; NT- não testadas

Estudo III

A amostra contou com 54 participantes (hemoculturas positivas para bactérias e fungos) do hospital público.

Em relação às infecções fúngicas, entre as sete infecções causadas por estes agentes, o tipo predominante foi *Candida parapsilosis* (n=3; 42,9%), seguido por *Candida albicans* (n=2; 28,5%), *Candida guilliermondii* e *Candida tropicalis* (n=1 e 14,3% cada).

Em relação às infecções fúngicas: quatro RN eram do sexo feminino e três do sexo masculino; todos os sete RN tiveram PN <2500g: cinco <1500g (71,4%) e dois com peso entre 1500g e 2499g; seis RN tinham ≥ 30 semanas e < 34 semanas de IG (85,7%) e um RN era ≥ 34 semanas e < 37 semanas; dois RN tiveram Apgar < 7 (33,3%) e quatro foram valores ≥ 7 (66,7%), dentre os valores válidos (Tabela 30).

Em relação aos procedimentos: cinco utilizaram ventilação mecânica (71,4%), quanto ao tempo de uso, quatro utilizaram até 12 dias (80,0%) e um utilizou 38 dias; todos utilizaram NP e quanto ao tempo, cinco até 15 dias (71,4%), um utilizou 28 dias e outro, 39 dias (14,3%, cada); todos utilizaram CVC: cinco utilizaram até 2 cateteres (71,4%), um utilizou 3 cateteres e um utilizou 4 cateteres; quanto ao tempo de CVC: cinco utilizaram até 18 dias (71,4%), um utilizou 37 dias e outro 75 dias (14,3%, cada); apenas um RN com infecção fúngica foi submetido a cirurgia (Tabela 31).

Tabela 30. Distribuição de casos com hemoculturas positivas para fungos e bactérias relativamente a variáveis demográficas e clínicas.

	Sepse fúngica (n=7)	Sepse bacteriana (n=47)
Sexo	n (%)	n (%)
Feminino	4 (57,1%)	21 (44,7%)
Masculino	3 (42,9%)	26 (55,3%)
Idade gestacional, em semanas		
Média	32,0	33,0
Mediana (amplitude)	31,0 (30-35)	31,0 (26-41)
Classes de idade gestacional, semanas		
	n (%)	n (%)
≥ 37	0 (0,0 %)	16 (34,0 %)
≥ 34 e < 37	1 (14,3%)	3 (6,4%)
≥ a 30 e < 34	6 (85,7%)	18 (38,3%)
< 30	0 (0,0%)	10 (21,3%)
Peso ao nascimento, em gramas		
Média	1284,0	1886,0
Mediana (amplitude)	1340 (855-1735)	1420 (550-5085)
Classificação de peso ao nascimento, gramas		
	n (%)	n (%)
≥ a 2500	0 (0,0%)	14 (29,8%)
1500g–2499	2 (28,6%)	8 (17,0%)
< 1500	5 (71,4%)	25 (53,2%)
Apgar do 5º minuto (registros)		
n	6	43
Média	7,0	7,0
Mediana (amplitude)	8,0 (4-9)	6,0 (2-10)
Asfixia		
	n (%)	n (%)
Valores omissos	1	4
Apgar ≥ a 7	4 (66,7%)	21 (48,8%)
Apgar < 7	2 (33,3%)	22 (51,2%)

Tabela 31. Distribuição de casos com hemoculturas positivas para fungos e bactérias relativamente aos procedimentos utilizados durante o internamento.

	Sepse fúngica (n=7)	Sepse bacteriana (n=47)
Uso de ventilação mecânica	n (%)	n (%)
Não	2 (28,6%)	10 (21,3%)
Sim	5 (71,4%)	37 (78,7%)
Tempo de ventilação mecânica, dias		
Média	10,1	13,0
Mediana (amplitude)	8,0 (0-38)	9,0 (0-53)
Uso de nutrição parenteral	n (%)	n (%)
Não	0 (0,0%)	12 (25,5%)
Sim	7 (100,0%)	35 (74,5%)
Tempo de nutrição parenteral, dias		
Média	16,1	10,0
Mediana (amplitude)	12,0 (3-39)	5,0 (0-38)
Uso de cateter central	n (%)	n (%)
Não	0 (0,0%)	3 (6,4%)
Sim	7 (100,0%)	44 (93,6%)
Tempo de cateter central, em dias		
Média	24,0	18,0
Mediana (amplitude)	16,0 (2-75)	12,0 (0-57)
Número de cateteres		
Média	2,0	2,0
Mediana (amplitude)	2,0 (1-4)	2,0 (0-5)
Número de cirurgias	n (%)	n (%)
0	6 (85,7%)	41 (87,2%)
1	1 (14,3%)	4 (8,5%)
2	0 (0,0%)	2 (4,3%)
Tempo total de internamento, dias		
Média	73,7	59,0
Mediana (amplitude)	57,0 (16-198)	56,0 (9-132)
Óbito	n (%)	n (%)
Não	5 (71,4%)	43 (91,5%)
Sim	2 (28,6%)	4 (8,5%)

Quanto ao óbito, dois casos evoluíram a óbito (um com 16 dias de vida e outro com 42 dias). Estes óbitos foram sepse causadas pela *Candida parapsilosis*. As infecções bacterianas também foram classificadas com os mesmos critérios e descritas em tabela com as fúngicas.

VI. DISCUSSÃO

Neste estudo, identificou-se que a ocorrência de IRAS tardias foi de 37,7%, e o risco aumentou com a prematuridade, o uso de ventilação mecânica, o uso de CVC e o tempo de internamento.

A frequência de IRAS tardias neste estudo foi semelhante à de outras investigações, realizadas em diferentes locais: numa egípcia foi de 38,5% (Rangelova, Kevorkyan e Krasteva, 2020); numa brasileira de 34% (Távora *et al.*, 2008) e em uma indiana foi de 31% (Dhaneria *et al.*, 2018). Porém bem maior do que em Taiwan, 11,4% (Su *et al.*, 2007) e em um estudo multicêntrico europeu, 10,7% (Rangelova, Kevorkyan e Krasteva, 2020).

Os agentes infecciosos predominantes no presente estudo foram as bactérias Gram-negativas (48,1%), seguidas das bactérias Gram-positivas (38,9%) e, por fim, os fungos (13,0%). Esta distribuição foi semelhante à observada no estudo iraniano: bactérias Gram-negativas (40,0%), bactérias Gram-positivas (20,7%) e fungos (6,7%) (Ertugrul *et al.*, 2016) e no estudo jordano: por bactérias Gram-negativas (62%), bactérias Gram-positivas (31%), e fungos (7%) (Yusef *et al.*, 2018). Apresentando estes estudos quase metade do número de infecções fúngicas encontradas na presente investigação. O mesmo aconteceu numa investigação multicêntrica, realizada no Brasil e em Itália (Folgori *et al.*, 2016), que incluía UTI neonatal e pediátrica, que observou que dos patógenos isolados, 55% eram bactérias Gram-negativas, 32% bactérias Gram-positivas e 7% fungos.

Em um estudo de 164 infecções de corrente sanguínea com confirmação laboratorial de Kung *et al.* (2016), no qual foram incluídas todas as hemoculturas positivas, tanto em infecções precoces como tardias, os patógenos mais comuns foram os estafilococos coagulase-negativa (28,7%), *Staphylococcus aureus* (16,5%), *Klebsiella pneumoniae* (14,6%) e *Candida spp.* em 11 casos (6,7%). Em outro estudo brasileiro realizado no sul do país, dentre as 59 hemoculturas positivas em IRAS tardias, os microrganismos mais frequentes foram os estafilococos coagulase-negativa (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus* e *S. haemolyticus*), encontrados em 35,71% das hemoculturas analisadas, porém, não há descrição na metodologia se a coleta foi de uma ou duas amostras de hemocultura para estes casos. Achado significativo foi a confirmação laboratorial por hemocultura, que

ocorreu em 47,97% dos casos suspeitos de IRAS tardias (Feil *et al.*, 2018). As infecções por estafilococos coagulase-negativa são de difícil diagnóstico em IRAS no período neonatal por necessitarem de critérios bem definidos para confirmação por fazerem parte da microbiota da pele do RN, necessitando em algumas situações da coleta de duas amostras de hemocultura a fim de notificação de infecção (BRASIL, 2017), o que pode explicar a sua presença frequente em infecções tanto de origem precoce como tardias nalgumas insvestigações.

Em uma metanálise brasileira sobre IRAS no período neonatal (Freitas, Viegas e Romero, 2021), os patógenos bacterianos mais prevalentes foram: estafilococos coagulase-negativos (32,1%), *Staphylococcus aureus* (13,8%) e *Klebsiella spp.* (12,4%). No presente estudo, a ocorrência de hemocultura positiva em geral, entre isolamentos de bactérias ou fungos, foi de 12,6% e identificou-se que a ocorrência de IRAS tardias bacteriana com confirmação laboratorial foi de 11,0% (47 infecções bacterianas). Os agentes infecciosos bacterianos predominantes neste estudo foram as bactérias Gram-negativas (55,3%) e, dentre as 26 bactérias isoladas, 8 espécies foram identificadas sendo as principais: *Klebsiella pneumoniae* (23,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,6%) e *Escherichia coli* (8,5%). Dentre as 21 Gram-positivas (44,7% das culturas positivas para bactérias), 4 espécies foram isoladas, as mais frequentes: *Staphylococcus epidermidis* (21,3%), *Staphylococcus haemolyticus* (10,6%) e *Enterococcus faecalis* (10,6%). Desde 1990, em revisão sobre epidemiologia de IRAS tardias iniciada neste período até 2004, 28% dos casos foram por *Klebsiella pneumoniae* (441/1563), *Staphylococcus aureus* em 14,3%, *Escherichia coli*, 9,9% e outros Gram-negativos, 8,8% (Zaidi, Huskins, Thaver, 2005, *cit.in* Kabwe *et al.*, 2016), achados similares ao estudo atual entre os Gram-negativos, exceto entre as bactérias Gram-positivas.

Comparando os dados com outra pesquisa de 230 hemoculturas positivas para bactérias Gram-negativas (Patel *et al.*, 2017), dentre as espécies isoladas, as mais comuns foram: *Klebsiella pneumoniae* (23,4% [n=11]) com resultado proporcional similar ao estudo citado (23,0% [n=53]); *Pseudomonas aeruginosa* (10,6% [n=5]), em proporção maior do que o mesmo estudo (6,5%, [n=15]). Apenas em relação à *Escherichia coli*, os achados foram divergentes em relação ao atual, que contou com apenas 8,5% dos casos e por ter sido o principal agente Gram-negativo daquele estudo (Patel *et al.*, 2017) com isolamento de 70 bactérias (30,4%).

Considerando apenas as infecções bacterianas em geral, independente da espécie, os resultados são bem parecidos com um estudo indiano com predomínio de bactérias Gram-negativas (61%) seguidos por Gram-positivas (39%) (Dhaneria *et al.*, 2018). Em um estudo brasileiro com 50 hemoculturas, número muito parecido com o estudo atual, foram identificadas as bactérias Gram-negativas como agentes causadoras de 42,0% das IRAS tardias (Romanelli *et al.*, 2013), predomínio observado também neste estudo, embora em proporções maiores. Neste último estudo (Romanelli *et al.*, 2013), também foram identificadas sete infecções por fungos, mesmo número do estudo atual.

Em relação à resistência a fármacos, em estudo realizado na Jordânia, foi observada alta multirresistência bacteriana, cerca de 39% (Yusef *et al.*, 2018), bem maior do que a observada neste estudo que foi de 14,9%. Em um estudo multicêntrico realizado no Brasil e Itália foi encontrado 45% de bactérias multirresistentes, porém incluiu pacientes pediátricos (Folgori *et al.*, 2016), justificando a necessidade de estudos mais específicos no período neonatal como o actual.

Em estudo de Patel *et al.* (2017), em que se isolaram 230 bactérias Gram-negativas, 23,0% foram não-susceptíveis, em geral, a no mínimo a um dos antimicrobianos testados, proporção bem menor do que neste estudo que somadas as resistências entre todas as bactérias Gram-negativas, 92,3% apresentaram resistência a mais de um antimicrobiano. Comparando os resultados, a resistência à gentamicina foi de 19,4% *versus* 14,8% no estudo anteriormente citado (Patel *et al.*, 2017). Bem maiores foram as resistências à piperacilina/tazobactam de 17,2% *versus* 9,9%; das cefalosporinas, em geral, variou de 33,1% a 68,2% *versus* os achados de 7,0% nas cefalosporinas de terceira geração no estudo citado; e dos três agentes carbapenêmicos foi em média de 7,5% *versus* 4,5% (Patel *et al.*, 2017).

Entre as bactérias Gram-negativas, as resistências mais comuns foram à ampicilina (81,2%), cefoxitina (68,2%) e cefuroxima (63,1%), seguidas por: ampicilina/sulbactam (58,0%), ceftriaxona (38,1%), ceftazidima e cefepima (33,1% ambas). Uma das resistências mais baixas foi à amicacina (8,6%), excetuando-se a *Pseudomonas aeruginosa* com resistência de 60,0%.

No hospital em estudo, a primeira escolha em tratamento empírico para IRAS tardias é piperacilina/tazobactam, enquanto se aguardam os resultados das culturas e acompanha a

evolução clínica do RN. Neste estudo, a resistência encontrada ao antimicrobiano piperacilina/tazobactam (17,2%), referenda o seu uso empírico como uma boa opção terapêutica ante às cefalosporinas. Em caso de falha terapêutica ou resistência evidenciada na cultura, o antimicrobiano de escolha no serviço é o meropenem, isolado ou associado a vancomicina. Este último, será iniciado a depender das culturas ou se há suspeita de foco infeccioso em pele ou associado aos dispositivos invasivos. A resistência aos carbapenêmicos variou de 3,0% a 9,8%, considerada uma boa opção terapêutica caso haja necessidade de escalonamento terapêutico, maior foi a resistência à colistina, de 25,0%.

A IRAS tardias foi relatada em dois estudos de revisão sistemática em UTI neonatal, onde a *Klebsiella*, *Acinetobacter* e a *Pseudomonas* foram os principais patógenos, com 61,1% a 85,6% de resistência a ceftriaxone e cefotaxime, bem maiores do que os resultados deste estudo. Ao serem comparados, os resultados foram um pouco aproximados neste estudo sobre a resistência a piperacilina/tazobactam pela *Klebsiella* (18,6%), exceto em relação à *Pseudomonas*. A resistência do *Acinetobacter* a piperacilina/tazobactam foi de 11,0% e 4,2% ao imipenem, *versus* nenhuma resistência no estudo atual para os dois antimicrobianos (embora tenha sido apenas uma bactéria isolada) (Le Doare *et al.*, 2016).

Em estudo realizado na Bahia, de 143 pacientes avaliados, 28,7% tiveram infecções causadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes, principalmente causadas por *K. pneumoniae* (Leal *et al.*, 2019), bem maior do que neste estudo que dentre 14,9% das infecções por microorganismos multiresistentes, seis eram bactérias Gram-negativas multirresistentes (12,8% das infecções) e uma era bactéria Gram-positiva (2,1% das infecções multirresistentes), que foi considerada multirresistente por não responder às oxacilina e vancomicina.

Entre as bactérias *Klebsiella pneumoniae* as resistências encontradas foram: ampicilina de 100,0%, cefalosporinas de terceira e quartas gerações de 54,5%, gentamicina de 45,5%, piperacilina/tazobactam de 27,3% e, em relação ao imipenem e meropenem, de 18,2%. Em relação ao estudo de Le Doare *et al.* (2016), a resistência de *Klebsiella pneumoniae* ao imipenem foi de apenas 0,4%. *Klebsiella pneumoniae* neste estudo demonstrou um perfil mais resistente em relação às demais bactérias Gram-negativas, exceto se comparando à *Pseudomonas aeruginosa*, este com resistência a 60% dos antimicrobianos do protocolo adotado pela OPAS (Pearson *et al.*, 2019). Em estudo

africano as resistências foram bem maiores em relação a *Klebsiella spp.* que apresentou resistência que variou de 96-99% para gentamicina, ampicilina e penicilina e 94-97% para cefalosporinas de terceira geração, sendo que uma *Klebsiella pneumoniae* foi também resistente ao imipenem (Kabwe *et al.*, 2016).

Em estudo que utilizou dados eletrônicos entre 2014 e 2017 sobre infecções causadas por bactérias multirresistentes em UTI neonatal e UTI pediátrica realizado na cidade do Rio de Janeiro (Oliveira *et al.*, 2019), foram relatadas 949 infecções sendo 405 destas, em UTI neonatal e Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos foram identificados em 9,9% dos RNs. Dentre as bactérias multirresistentes isoladas em UTI neonatal em estudo de Oliveira *et al.* (2019), *Klebsiella sp* e *E. coli* produtoras de ESBL foram responsáveis por 35,9% das infecções, comparando a este estudo, foram identificadas seis bactérias Gram-negativas multirresistentes, três foram *Klebsiella pneumoniae* e três *Pseudomonas aeruginosa*, reclassificadas segundo protocolo de OPAS (Pearson *et al.* 2019) como duas MDR e uma XDR, e três XDR, respectivamente. Portanto, metade das infecções multirresistentes por Gram-negativos neste estudo foram causadas por *Klebsiella pneumoniae*, valores maiores do que no estudo citado de Oliveira *et al.*, com destaque para o perfil mais resistente de *Pseudomonas aeruginosa* neste estudo.

Em relação às bactérias Gram-positivas, em um estudo de revisão sistemática sobre IRAS de vinte anos realizado no Brasil, sete estudos relataram resistência antimicrobiana, quatro destes, relataram MRSA, com resistência variando de 1,2% a 28,3%; e apenas um estudo relatou uma amostra de VRE (Freitas, 2017). Em outro estudo brasileiro, a resistência à oxacilina foi muito frequente entre os estafilococos coagulase-negativa (n=23, resistência de 88%) e em dois casos (15%) dentre as infecções por *S. aureus* (MRSA), sem resistência à vancomicina entre os Gram-positivos estudados (Rodrigues, 2019).

Neste estudo, a resistência das bactérias Gram-positivas a penicilina foi a resistência mais comum (80,0%), seguida pela oxacilina (47,5%). A susceptibilidade é alta à vancomicina (97,5%), embora já achado resistência mesmo que baixa (2,5%). O achado de uma bactéria Gram-positiva resistente à oxacilina e vancomicina é um sinal de alerta para o risco aos RNs, representando 2,1% das infecções multirresistentes.

Observou-se que as infecções causadas por bactérias multirresistentes acometeram RN

dos grupos de baixo PN e prematuros (85,7% menores do que 34 semanas de IG), sem diferença significativa entre os sexos, embora tenham ocorrido com mais frequência no sexo feminino.

Neste estudo, foi evidenciado associação significativa entre IRAS tardias e IG, evidenciando que, nos mais prematuros, na análise bivariada, IRAS tardias teve chance dezoito vezes maior em menores do que 30 semanas (OR=18,61; IC95%: 9,84-35,22), permanecendo no modelo final após ajustes com outras variáveis (OR=5,62; IC95%: 1,83-17,28). O RN já é naturalmente susceptível às infecções pela imaturidade de suas defesas imunológicas (Paula, Salge e Palos, 2017), quando existem outros fatores como prematuridade e/ou baixo peso, o risco de complicações aumenta e, portanto, a necessidade de mais procedimentos invasivos e maior tempo de internamento.

O prematuro apresenta frequentemente imaturidade pulmonar caracterizada como SDR ou doença da membrana hialina, decorrente da deficiência da surfactante alveolar (Miyoshi, 2015). Devido à SDR, o uso da ventilação mecânica é comum a fim de auxiliar os pulmões na manutenção das trocas gasosas (Miyoshi, 2015). Quanto mais prematuro, independente do peso, maior a gravidade da SDR e da necessidade de procedimentos invasivos, com aumento do risco de IRAS tardias.

Como frequentemente há relação direta entre peso mais baixo à nascença e prematuridade, estas variáveis podem-se confundir na análise estatística. Não foi evidenciado associação significativa no modelo final com o peso, provavelmente por confundimento com a IG, o que não ocorreu em outro estudo brasileiro de 2003, onde foram associados a IRAS tardias e o peso <1000g (OR=1,99) e entre 1001-1500g (OR=2,24) (Távora *et al.*, 2008) e em metanálise que permaneceram peso <2500g (RR=3,44) e prematuridade (RR=3,85) (Wang *et al.*, 2019). Em outro estudo, de Yadav *et al.* (2019), o peso ao nascer ≤ 1500 g permaneceu com associação significativa à IRAS tardia (OR= 54,6; IC95%: 0,002–0,147)

Em metanálise de 22 estudos (2270 RN com infecção e 21605 sem infecção) publicada em 2019 (Wang *et al.*, 2019), foram associados como risco para IRAS tardias: peso <2500g (RR=3,44, IC95%: 2,31–5,11), prematuridade (RR=3,85, IC95%: 1,87–7,92), uso de ventilação mecânica (RR=3,16, IC95%: 2,21–4,50), e asfixia (RR=1,68, IC95%: 1,04–2,71); destes, o estudo atual associou-se também com prematuridade e ventilação

mecânica desde a análise bivariada até o modelo final. Neste estudo, a asfixia associou-se com chance cerca de três vezes maior de IRAS (OR=2,94; IC95%: 2,17-3,84) porém não permaneceu no modelo final.

Em uma investigação indiana, houve associação de IRAS e prematuridade (OR=3,05; IC95%: 1,94-9,88) (Dhaneria *et al.*, 2018), como também foram encontrados dados semelhantes ao estudo atual em análise bivariada, de quase duas vezes maior no prematuro maior ou igual a 30 semanas e menor do que 34 semanas (OR=1,93; IC95%: 1,45-2,57). Posteriormente, após ajustes entre variáveis, permaneceu no modelo final associado à IRAS tardia o prematuro menor do que 30 semanas (OR=5,62; IC95%: 1,83-17,28).

Também em estudo de Dhaneria *et al.* (2018) foram associados à IRAS: CVC (OR=15,11; IC95%: 3,40-67,01); ventilação mecânica (OR=8,94; IC95%: 1,32-60,31) e tempo de permanência em UTI neonatal maior do que 10 dias (OR=4,09; IC95%: 1,05-16,70) (Dhaneria *et al.*, 2018).

Neste estudo, na análise bivariada, o uso de CVC associou-se com chance dez vezes maior de IRAS tardias (OR=10,00; IC95%: 6,66-16,66) e o uso de ventilação mecânica com chance sete vezes maior de IRAS tardias (OR=7,14; IC95%: 5,26-9,09), achados muito parecidos com o estudo de Dhaneria *et al.* (2018). Embora os valores finais permanecessem bem menores após ajustes com as demais variáveis. Estes achados também foram encontrados em outro estudo mais antigo, na análise final: uso de CVC (OR= 4,32; IC95%: 1,95-9,56) e uso de ventilação mecânica (OR= 3,42; IC95%: 2,17-5,41) (Távora *et al.*, 2008). Em estudo de Garcia *et al.* (2015), houve associação de IRAS com CVC (OR=7,3; IC 95%: 2,3-22,8) e ventilação mecânica > 7 dias (OR=2,1; IC 95%: 1,1-4,2). Neste estudo, no modelo final, embora com valores menores, permaneceram as associações entre IRAS tardias e o uso de CVC (OR= 2,48; IC95%: 1,40-4,37) e o uso de ventilação mecânica (OR= 1,84; IC95%: 1,26-2,68).

Em um estudo iraniano, permaneceram o índice de Apgar do 5º minuto OR=1,42 (1,03–1,96), porém o uso de ventilação mecânica OR=0,42 (0,14–1,24) e de cateter central OR=0,40 (0,11–1,47) não atingiram significância estatística após ajustes com outras variáveis (Ertugrul *et al.*, 2016), resultados muito divergentes dos encontrados no estudo atual.

O tempo de internamento está intrinsecamente ligado, além de causas relacionadas ao RN como IG, peso ou presença de asfixia grave ao nascer, às complicações do internamento como prolongamento de tempo de ventilação mecânica, cirurgias ou infecções. Quanto maior o tempo de internação e mais procedimentos forem necessários para assistência ao RN, principalmente o uso mais prolongado de dispositivos invasivos como ventilação mecânica e cateteres centrais por exemplo, maior o manuseio e risco de IRAS. Na análise bivariada do estudo atual, cada dia a mais de ventilação mecânica aumentou em 15% as chances de IRAS tardias (OR=1,15; IC95%: 1,11-1,20) e cada dia a mais de cateter aumentou em 9% essa chance (OR=1,09; IC95%: 1,07-1,11), também foi identificado que o aumento do número de CVC utilizados eleva a chance (OR=3,93; IC95%: 3,02-5,12). Além disso, cada dia a mais de tempo total de internamento elevou em 6% as chances de IRAS tardias (OR=1,06; IC95%: 1,05-1,07). Em estudo de Dhaneria *et al.* (2018), o tempo de permanência em UTI neonatal superior a 10 dias foi significativo (OR=4,09; IC95%: 1,05-16,70) e outro estudo com o tempo de internamento por mais de um mês ($p=0,001$) (Feil *et al.*, 2018).

Neste estudo, o tempo de internamento permaneceu no modelo final, com valores de $p<0,00011$ (OR=1,06; IC95%: 1,05-1,07), o que demonstra que mesmo com possíveis fatores de confundimento minimizados pela análise hierarquizada, ainda assim associa-se com IRAS tardias, conforme verificado em outros estudos (Dhaneria *et al.*, 2018; Feil *et al.*, 2018).

Em um estudo brasileiro, realizado entre 2013 a 2015 no Rio Grande do Sul, com uma amostra de 59 pacientes com IRAS tardias e hemocultura positiva (47,97% dos infectados), houve associação estatística com o uso de ventilação mecânica ($p=0,005$), a realização de cirurgia ($p=0,019$) e o tempo de internamento por mais de um mês ($p=0,001$) (Feil *et al.*, 2018). Os resultados do estudo de Feil *et al.* (2018) associados ao uso de ventilação mecânica (OR=2,861; IC95%: 1,345-6,086) foram um pouco mais aproximados do estudo atual no modelo final após ajustes (OR= 1,84; IC95%: 1,26-2,68). Em estudo de Yadav *et al.* (2019), ventilação mecânica permaneceu no modelo final com associação estatística significativa à IRAS tardias (OR= 74,9; IC95%: 8,47–663,9).

Em outro estudo brasileiro permaneceram significativamente associados à IRAS tardias após análise multivariada a realização de cirurgia ($p = 0,006$; OR: 4,47) e o uso de CVC ($p = 0,047$; OR=8.99) (Romanelli *et al.*, 2013). Em relação à cirurgia, neste estudo,

associou-se com chance quatro vezes maior de IRAS tardias (OR=4,00; IC95%: 2,27-7,14) porém não permaneceu no modelo final após ajustes com outras variáveis. Comparando os dados com estudo de Romanelli *et al.* (2013), onde foram realizadas 26 cirurgias distribuídas entre cirurgias digestivas, cardiovasculares, neurológicas, torácicas, dentre outras, neste estudo foram realizadas 59 cirurgias, porém por se tratar de um hospital secundário, as cirurgias não eram consideradas complexas e incluíam na grande maioria procedimentos de urgência como toracocenteses para drenagem de líquidos ou ar no espaço pleural, traqueostomias ou gastrostomias. Devido à complexidade das cirurgias, provavelmente mais procedimentos invasivos foram realizados e o manuseio foi maior, incluindo o uso de CVC que também permaneceu na análise multivariada, o que pode ter contribuído para a permanência de associação significativa entre cirurgias e IRAS no estudo citado (Romanelli *et al.*, 2013) em relação ao atual. Em estudo de Garcia *et al.* (2015), serviço de referência para cirurgias cardíacas e do trato gastrointestinal, cirurgia foi associada à IRAS em relação à quantidade, a saber, número de cirurgias ≥ 2 (OR= 3; IC 95%: 1.1-7.9).

Pouco mudou nos últimos anos, um estudo brasileiro para avaliar fatores de risco para infecção realizado em UTI neonatal entre 1993 e 1997 (Kawagoe *et al.*, 2001) apresentou como resultados, dentre outros: PN, ventilação mecânica, CVC, NPT e tempo de permanência na análise bivariada. Na análise multivariada, permaneceram, como neste estudo, ventilação mecânica e CVC (Kawagoe *et al.*, 2001). Em outro estudo brasileiro realizado entre janeiro de 2006 a dezembro de 2009, foram incluídos 1443 pacientes dos quais foram registrados 293 episódios de IRAS, sendo 203 infecções de corrente sanguínea (69,3%). Na análise de regressão logística múltipla, a ventilação mecânica e o uso de CVC foram fatores de risco independentes ($p \leq 0,05$) (Brito *et al.*, 2010), similar ao que ocorreu com o estudo atual.

Apesar dos protocolos de prevenção de IRAS, que incluem *bundles* de prevenção de infecção associada ao cateter, uso de clorexidina na antisepsia da pele, uso de cateter pelo menor tempo possível, protocolos de lavagem das mãos (Pina, 2010) as infecções ainda continuam frequentes em UTI neonatal, sendo necessários mais treinamentos da equipe.

Vários estudos já citados previamente evidenciaram o aumento crescente de infecções por bactérias multirresistentes em RNs. Por esse motivo, em maio de 2015, a Organização

Mundial da Saúde elaborou um plano de ação global para enfrentar a resistência antimicrobiana aos antibióticos (World Health Organization, 2015). A meta deste plano de ação global é a de garantir tratamento eficaz e prevenção das doenças infecciosas com boas práticas, seguras, efetivas e usadas de forma responsável e acessível. Para atingir esta meta, foram estabelecidos cinco objetivos estratégicos: aprimorar a educação e a conscientização sobre a resistência antimicrobiana; incentivar vigilância e pesquisa; reduzir as infecções; otimizar o uso de antimicrobianos na saúde humana e animal; e investir globalmente de forma sustentável em novas técnicas de tratamento, diagnóstico, vacinas e outras intervenções (World Health Organization, 2015).

Em outros estudos, recomendam-se políticas institucionais de estudo epidemiológico, protocolos multidisciplinares atualizados de prevenção e tratamento adequados das infecções nosocomiais, com ênfase a lavagem das mãos, proteção da pele do RN (Paim e Lorenzini, 2014; Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Ponce, Madrid e Pineda, 2016), estímulo ao uso de leite materno (Ferreira, Abdallah e Camelo Júnior, 2020; Nunes, 2020; Ponce, Madrid e Pineda, 2016).

Devem ser seguidos os princípios de “Precauções Padrão”, evitar a disseminação das secreções no ambiente hospitalar e a transmissão de microrganismos pelas mãos dos profissionais de saúde, que é o principal meio de contágio, treinando continuamente os momentos e métodos adequados da higienização das mãos (Paim e Lorenzini, 2014; Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; World Health Organization, 2017), além do adequado isolamento de contato quando indicado (Paim e Lorenzini, 2014; World Health Organization, 2017). Medidas adicionais devem ser adotadas em pacientes com infecção por bactérias multirresistentes como: isolamento adequado dos casos suspeitos ou confirmados, limitar transporte dos pacientes isolados, uso de equipamentos de proteção individual, priorizar limpeza e desinfecção de leitos de isolamento, dentre outros (World Health Organization, 2017).

A contaminação de superfícies e objetos considerados limpos, associada ao manuseio pela equipe de saúde e visitantes no contato com pacientes, aumenta o risco de disseminação de patógenos se não observadas precauções-padrão, em especial a higienização das mãos (Oliveira, Damasceno, 2010; World Health Organization, 2017). Foi observado em um estudo sobre contaminação por bactérias resistentes em superfícies inanimadas, que após reforço nos protocolos de higienização, houve diminuição da contaminação bacteriana

em telefones, torneiras e bomba de infusão (Oliveira, Damasceno, 2010), o que reforça a importância de assegurar que as normas de qualidade sejam revisadas e cumpridas. Foi concluído que a higienização adequada das mãos antes e após o contato com os pacientes pode reduzir a contaminação das superfícies (Oliveira, Damasceno, 2010). Outro estudo realizado no Brasil após um surto de infecção por *Klebsiella pneumoniae* ESBL positiva, identificou a presença de bactérias multirresistentes (*Pseudomonas* e *S. aureus*) e de fungos em exame de fragmentos de unhas de funcionários. Após várias intervenções com medidas preventivas e tratamento das infecções fúngicas de funcionários, houve redução efetiva de casos de infecção na UTI neonatal (Lima *et al.*, 2014).

Para a área física da UTI neonatal, a limpeza deve ser rigorosa, a fim de evitar a presença de fluidos corporais, secreções, poeira e umidade que podem ocasionar a proliferação bacteriana. A limpeza é a remoção de sujeira de um artigo ou superfície reduzindo sua carga microbiana e a desinfecção é o processo aplicado a um artigo ou superfície visando à eliminação de microrganismos (exceto esporos), para ambas, deve-se utilizar a técnica correta para as superfícies, incluindo paredes, teto, piso e mobiliário; equipamentos e artigos médicos (estetoscópio, termômetro e manguito de pressão não invasiva deverão ser, preferencialmente, de uso individual). Para o uso individual, manter também a rotina de desinfecção diária no mínimo uma vez por turno de plantão. Materiais de assistência ventilatória são classificados como críticos, quando entram em contato com lesões de mucosas, ou semicríticos se o contato é com mucosa íntegra ou fluídos corpóreos, necessitam, respectivamente, de esterilização e desinfecção de alto nível (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016).

As estratégias para a prevenção de IRAS abrangem medidas administrativas (dispor de recursos humanos qualificados, com equipe treinada e em número suficiente; exigir boas práticas de fornecedores; obediência à legislação sanitária; entre outras); medidas gerais e específicas de prevenção e controle, incluindo a rotina de limpeza e desinfecção do ambiente, materiais e equipamentos utilizados no cuidado com o RN; o incentivo ao aleitamento materno; a padronização de rotinas da assistência; dentre outras (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016).

Entre outras boas práticas podemos citar os cuidados relacionados à inserção do CVC e manutenção, devido ao fato do uso de acesso central estar associado a uma das principais causas de IRAS tardias em UTI neonatal conforme descrito anteriormente e comprovado

neste estudo. Quando possível, preferir o uso de acesso central apenas quando o tratamento endovenoso for de longa duração, já que o mesmo aumenta o risco de IRAS (Lopes *et al.*, 2008; Pina *et al.*, 2010; Ponce, Madrid e Pineda, 2016; BRASIL, 2019), referendado por este estudo.

Além disso, investir em cuidados na assistência ventilatória (antisepsia adequada na intubação traqueal, preferir método de ventilação não invasiva, evitar extubação acidental) e extubar o mais precocemente possível (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016), como foi observado neste estudo que a cada dia a mais de ventilação mecânica aumentou em 15% as chances de IRAS tardias (OR=1,15; IC95%: 1,11-1,20), valores de $p < 0,0001$. Provou-se o que outros estudos já sinalizaram, de que é necessário a redução dos dias de intubação já que o aumento do tempo de uso de ventilação se associa ao aumento do risco de infecção (Lopes *et al.*, 2008; Nascimento, 2009; Ponce, Madrid e Pineda, 2016; BRASIL, 2017).

Ambos, uso de CVC e uso de ventilação mecânica permaneceram no modelo final após ajustes com outras variáveis, com valor de $p = 0,0012$ (OR=1,84; IC95%: 1,26-2,68) e valor de $p = 0,0022$ (OR=2,48; IC95%: 1,40-4,37); respectivamente.

Ao tratar-se de infecções suspeitas (ou aguardando resultado de cultura de vigilância para investigação de colonização) ou confirmadas por microrganismos multirresistentes, tais como MRSA, VRE, VISA/VRSA, enterobactérias ESBL e outros de acordo com as definições da CCIH local, reavaliar os métodos de isolamento e de precauções (Paim e Lorenzini, 2014; World Health Organization, 2017; Calil, Fontes, 2021). Na UTI neonatal, utilizar incubadora com sinalização visível de “Precauções de Contato”, seguir as orientações de precauções de contato sob orientação da CCIH local, manter distância mínima de 1 metro entre leitos e evitar compartilhamento inadvertido de materiais (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Calil, Fontes, 2021). Realizar a pesquisa de colonização ou infecção por bactérias multirresistentes de acordo com a situação epidemiológica orientada pela CCIH local, principalmente em pacientes de maior risco, em internamento ou uso de antibioticoterapia prolongados, uso de ventilação mecânica ou procedimentos invasivos (World Health Organization, 2017; Calil, Fontes, 2021), é importante investir nas rotinas de vigilância microbiológica (World Health Organization, 2017; Paim e Lorenzini, 2014). Infecções cruzadas transmitidas pelas mãos representam 2 a 40% das infecções hospitalares. A organização espacial da unidade de saúde pode

reduzir IRAS, além dos métodos efetivos de descontaminação de leitos, superfícies e equipamentos. Técnicas de higiene, desinfecção, antisepsia e organização de processos de trabalho em hospitais devem ser muito bem conhecidas e implementadas, assim como esterilização de equipamentos e instrumentos cirúrgicos. Embora os antibióticos salvem a vida de pacientes, eles também frequentemente aumentam a resistência dos patógenos (Lemiech-Mirowska *et al.*, 2021).

Os antimicrobianos são fármacos utilizados para cessar a multiplicação de microrganismos ou destruí-los, modificando o curso natural da infecção (Paim e Lorenzini, 2014). A administração de medicamentos tem a característica de ser um processo multidisciplinar, composto de atividades como: uso de tecnologia; controle de qualidade dos fármacos e dos equipamentos; preparo técnico e políticas institucionais. Os medicamentos necessitam ser puros e livres de agentes contaminantes físicos e biológicos, portanto, necessitam de práticas seguras desde a produção dos fármacos até sua administração. Nesse contexto, a Organização Mundial de Saúde e a OPAS alertam sobre a necessidade de vigilância contínua da segurança e da eficácia de produtos farmacêuticos a fim de tornar os processos mais seguros e efetivos. Antes de administrar qualquer medicamento, checar os critérios dos 9 certos, em especial neste contexto: medicamento certo na dose certa e avaliar compatibilidade com outros medicamentos (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016).

Cuidados com a administração de soluções parenterais em sistema fechado, além da inspeção antes de sua administração em relação à integridade, presença de corpos estranhos e validade, dentre outros critérios de qualidade. A administração de solução de parenteral somente após verificada a permeabilidade da via de acesso, central ou periférico, além de cumprir com os requisitos de segurança estipulados pela CCIH (Organização Pan-Americana da Saúde, 2016). Estas práticas devem ser adotadas para diminuir os riscos de infecção neonatal associada ao uso de nutrição parenteral.

Neste estudo, o uso de nutrição parenteral elevou quase seis vezes a chance de IRAS tardias (OR=5,88; IC95%: 4,54-7,69); bem como em relação ao tempo em dias de uso de nutrição parenteral (p=0,0008), cada dia a mais aumentou em 8,0% essa chance (OR=1,08; IC95%: 1,05-1,12), embora não permaneceu no modelo final. Neste estudo não houve associação entre o uso de nutrição parenteral e IRAS tardias após ajustes, o que também não foi evidenciado no estudo de Feil *et al.* (2018), (OR= 1,978; IC95%:

0,949-4,120), resultado diferente de outro estudo que evidenciou associação significativa entre 164 casos com hemoculturas positivas (OR=6,07; IC95%: 1,14-32,32) (Kung *et al.*, 2016).

Há um consenso na literatura em relação aos benefícios do uso do leite materno como fonte não somente nutricional, mas como imunoterapia natural. Seu uso precoce o mais rápido possível nas primeiras horas de vida, valoriza os benefícios do colostro, expondo o RN a fatores biológicos protetores que promovem a maturação do seu sistema imunológico contra sepse tardias (Ferreira, Abdallah e Camelo Júnior, 2020; Nunes, 2020). A alimentação trófica iniciada nos primeiros dias de vida, em volumes até 24 mL/Kg/dia, mostram benefícios na prevenção de infecção nosocomial sem aumento de complicações intestinais. Deve ser oferecido de preferência o leite humano, devido aos benefícios na promoção do desenvolvimento das funções imunes do RN. O leite humano, além de todos os nutrientes, contém anticorpos, células imunes, lactoferrina e prebióticos que podem estimular o crescimento de flora intestinal protetora. Foi demonstrado que a dieta com leite humano iniciada nas primeiras 72 horas de vida foi associada com uma redução de cerca de três vezes do risco de desenvolver IRAS tardias (Dong, Speer, 2015). O aumento progressivo da dieta enteral conforme a tolerância do RN, permite a redução do uso de NPT até a sua suspensão, diminuindo os riscos associados ao uso da mesma.

Neste estudo foi constatado que 55,4% dos óbitos (n=41) foram causados por IRAS tardias. Em estudo realizado por Lima (2011) entre os anos de 2006 a 2010, neste mesmo hospital, a infecção foi a principal causa de óbitos em geral (44,0%), realidade que ainda persiste. A taxa de mortalidade em estudo brasileiro de revisão de quatro anos sobre infecções hospitalares (Brito *et al.*, 2010) foi de 11,9% entre os infectados, resultado inferior ao deste estudo que foi de 13,8%. Além disso, considerando que a taxa de mortalidade em geral entre pacientes infectados ou não deste estudo foi de 6,5%, os pacientes infectados tem o risco dobrado de evoluir a óbito; versus 8,5% de mortalidade em geral naquele estudo (30,0% de risco de óbito entre os infectados, evidenciando uma taxa bem menor). Em outro estudo, a mortalidade geral foi de 23,9% (n = 91/380) (Garcia *et al.*, 2015), porém deve ser considerado o perfil do RN admitido na UTI neonatal onde foi realizada a pesquisa, cujos diagnósticos de ingressos mais frequentes foram as cardiopatias congênitas, seguidas pelas malformações do tubo digestivo, porém não foram comparadas as complexidades dos casos entre os dois hospitais, o fato de mais

cirurgias terem sido realizadas poderia explicar a taxa bem maior do que 6,5% do estudo atual. Isto explica a dificuldade de comparação de TMN entre serviços sem uma análise mais acurada, não sendo o objetivo deste estudo. Em relação especificamente aos RNs que tiveram IRAS e faleceram, no estudo de Garcia *et al.* a taxa de mortalidade entre estes foi de 35,1% (n = 66/188), bem maior do que neste estudo que foi de 13,8%, também pode ter sido influenciada por infecções associadas aos procedimentos cirúrgicos ou a maior complexidade dos casos, justificando assim, a dificuldade de comparação deste dado isolado entre estudos. Já o óbito relacionado com a infecção, a letalidade, foi de 54,9% (Garcia et al., 2015), muito similar ao encontrado de 55,4% neste estudo.

Neste estudo, foi descrito o óbito por IRAS tardias através da causa registrada na declaração de óbito, alguns registros declararam outra causa para o óbito mesmo em pacientes infectados. Diferente de outros estudos, como o de Romanelli *et al.* (2013), no qual o falecimento foi associado à infecção quando o mesmo ocorreu durante o tratamento, provavelmente mais óbitos seriam associados à infecção caso esta metodologia fosse adotada no estudo atual. Portanto, medidas urgentes e adicionais de boas práticas devem ser tomadas para modificar esta realidade.

Importante o diagnóstico precoce e reconhecimento de sinais de sepse, pois toda sepse é considerada grave. Caso inicie tratamento empírico para IRAS tardias neste serviço por bactérias Gram-positivas, as recomendações são de uso de antibióticos que induzam menos resistência considerando a microbiota institucional. Como neste estudo a resistência à oxacilina foi de 47,5%, outra opção seria o uso de linezolida ou teicoplanina, com 25,0% de resistência ambas. No serviço, é adotado o uso de vancomicina na suspeita de infecção por bactéria Gram-positiva, enquanto aguarda os resultados das culturas. Propõe-se reservar o uso de vancomicina como uma segunda opção. Em caso de falha terapêutica ou em casos mais complexos, a resistência é baixa à vancomicina (2,5%). Embora seja baixa esta resistência, é preocupante devido a existência de poucas opções terapêuticas aprovadas para uso em RNs.

Para Gram-negativos, a amicacina torna-se uma opção inicial devido à baixa indução de resistência e alta sensibilidade dos Gram-negativos como foi observado, porém seu uso não é adotado no serviço como tratamento empírico em casos suspeitos de IRAS tardias. Com o achado de não-susceptibilidade das bactérias Gram-negativas à gentamicina de 19,4%, a amicacina torna-se uma melhor opção por apresentar resistência menor, de 8,6%

(excetuando para *Pseudomonas aeruginosa* cuja resistência foi de 60,0%). Em estudo retrospectivo de quatro anos sobre infecções neonatais causadas por bactérias multirresistentes na Jordânia, cepas de *Enterobacteriaceae* também eram mais resistentes a gentamicina do que a amicacina (taxas de resistências de 76% vs. 38%) (Yusef *et al.*, 2018).

A baixa resistência à amicacina não foi observada para *Pseudomonas aeruginosa*, cuja resistência foi de 60,0%. Este fato pode justificar o fato deste antimicrobiano não ser usado como primeira escolha para IRAS tardias no serviço, onde foi identificado esta espécie bacteriana como a segunda bactéria Gram-negativa mais frequente, mesmo em um número reduzido de hemoculturas positivas. Este fato pode justificar o uso de antimicrobianos de maior espectro em relação a amicacina, principalmente em casos mais graves, o que aumenta também o risco de multirresistência. Porém, a resistência encontrada para este agente foi de 60% entre as bactérias testadas, para todos os antimicrobianos, exceto para a colistina, que não foi encontrada resistência.

A baixa resistência aos carbapenêmicos (3,0% a 9,8%) torna a droga uma boa opção terapêutica em caso de falha de resposta terapêutica para as outras bactérias Gram-negativas. Em revisão sistemática brasileira realizada por Freitas (2017), não houve relatos de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, o que corrobora a indicação desta droga em casos mais complexos. Estes resultados foram similares ao do estudo retrospectivo realizado na Jordânia, no qual cepas de *Enterobacteriaceae* foram mais susceptíveis a carbapenêmicos, seguidas por amicacina, piperacilina/tazobactam, e gentamicina (Yusef *et al.*, 2018). Embora a resistência à colistina foi de 25,0%, este fato deveu-se a uma bactéria *Serratia marcescens* e um *Proteus mirabilis* resistentes, sendo encontrada sensibilidade de 100,0% às outras espécies avaliadas, o que torna ainda também uma boa opção para os casos que não responderam à terapia empírica iniciada.

A ampicilina, cefoxitina, cefuroxima, ampicilina/sulbactam não são boas opções terapêuticas empíricas devido às altas resistências observadas entre todas as bactérias Gram-negativas (variando de 58,0% a 81,2%). A maior resistência encontrada da ampicilina em relação à espécie bacteriana isolada, foi de 100% à *Klebsiella pneumoniae*. A ampicilina também mostrou resistência principalmente em relação à *E.coli* de 85,7% em estudo de Grillo *et al.* (2013) onde 25,0% das culturas foram identificadas por este agente (46,7% foram amostras de culturas de urina).

Em relação às cefalosporinas, em estudo de Grillo *et al.* (2013) foi encontrada resistência de 50,0% a 61,5%; dados divergentes deste estudo onde foi constatada 50,0% de resistência da *Escherichia coli* à ampicilina e sem resistência às cefalosporinas para este agente. Quanto ao *Enterobacter*, foi encontrado 41,7% a 75,0% de resistência às cefalosporinas de segunda e terceira gerações (Grillo *et al.*, 2013), comparando a este estudo, foram encontradas 60,0% de resistência do *Enterobacter cloacae* às cefalosporinas e 100,0% em relação ao *Enterobacter asburiae* (embora tenha sido isolado apenas uma bactéria desta espécie). Resistências crescentes às cefalosporinas vem sendo observadas em vários estudos já citados anteriormente (Abreu *et al.*, 2016; Le Doare *et al.*, 2016; Kabwe *et al.*, 2016; Aracil-Garcia *et al.*, 2017). Em estudo de revisão sistemática brasileiro, foi observado que a resistência às cefalosporinas de terceira geração por *Enterobacteriaceae* variou de 23,3% a 36,6% entre as enterobactérias isoladas, mais comum entre *Klebsiella*, o que demonstra um perfil de risco maior de resistência quando a infecção é causada por este agente, como também demonstrado neste estudo (Freitas, 2017).

Outro agente reportado neste estudo como um dos principais multirresistentes foi *Pseudomonas aeruginosa*. Em relação ao *Pseudomonas*, este apresentou resistência a 60% dos antimicrobianos do protocolo adotado pela OPAS, indicando atenção redobrada quando um caso é confirmado na instituição de saúde pela dificuldade de tratamento para este agente, individualizando a escolha do antimicrobiano tão logo seja identificado a sua sensibilidade *in vitro*. Esta resistência foi observada também em mais de 90% das culturas positivas para *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à cefotaxima e ceftriaxone em outro estudo (Grillo *et al.*, 2013). A resposta *in vitro* à colistina pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa* foi de 100% entre as testadas, droga esta que deve ser reservada para os casos suspeitos que não respondem aos antimicrobianos iniciados previamente.

Os resultados deste estudo reforçam o que já foi recomendado na literatura, como evitar o uso amplo de cefalosporinas de terceira geração que tem sido associado à emergência preocupante de enterobactérias produtoras de ESBL, capazes de hidrolisar a cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima e o aztreonam (Calil, Caldas, 2012; Grillo *et al.*, 2013), além do uso indiscriminado de vancomicina pelo risco de surgimento de VRE e *Staphylococcus aureus* com sensibilidade intermediária à vancomicina (VISA) ou VRSA (Calil, Caldas, 2012).

De acordo com a literatura, tratar somente na presença de infecção e descontinuar o uso de antibióticos em 48-72 horas nos casos em que for descartada a hipótese de infecção baseado na evolução clínica e exames de triagem infecciosa (hemograma, PCR, hemoculturas, cultura de LCR) (Calil, Caldas, 2012; Organização Pan-Americana da Saúde, 2016; Batheu, Bahr, 2022). Comparando o uso contínuo de antimicrobianos durante sete dias com o uso descontinuado no terceiro dia, em RN de extremo baixo PN (<1000 g) com hemoculturas negativas, houve aumento no tempo de hospitalização, porém sem efeitos na sobrevivência (Saini *et al.*, 2011, *cit.in* Zea-Vera, Ochoa, 2015). Portanto, avaliar de forma individualizada cada caso suspeito de IRAS, com foco na manutenção ou não do uso de antimicrobiano após os resultados de culturas.

O uso criterioso de antimicrobianos a fim de evitar aparecimento de bactérias multirresistentes também é ação prioritária, considerando que há poucas opções terapêuticas liberadas para uso neonatal devido a poucos estudos clínicos nesta faixa etária devido a dificuldades éticas. Além disto, o uso prévio de antimicrobianos de largo espectro é fator de risco para o aparecimento de infecções fúngicas como já exposto.

A prevalência de sepse fúngica neste estudo foi de 13,0%, aproximada a de estudo de Hassan *et al.* (2019) que foi de 15,0% e maior do que a de Chermont *et al.* (2015) que foi de 9,52%, porém este último foi realizado somente no grupo de menores do que 1500g. No estudo de caso-controle de Hassan *et al.* (2019) esta foi bem menor, de 3,89%.

Entre as infecções fúngicas, o agente etiológico predominante foi a *Candida parapsilosis* (42,9%), seguida por *C. albicans* (28,5%), o mesmo ocorreu em estudo de Hassan *et al.* (2019) no qual a *C. tropicalis* foi a mais frequente isolada (43,8%), seguida por *C. albicans* (25,0%). No estudo de Chermont *et al.* (2015), a *C. parapsilosis* foi a mais frequente, acometendo 54% dos RNs menores do que 1500g.

Quanto aos estudos de Charsizadeh *et al.* (2015), a *C. albicans* foi a principal espécie isolada em 57,1% dos casos e em caso-controle de Liu *et al.* (2015), em 52,6% dos casos, dados divergentes do estudo atual. Em estudo de Silva e Freitas (2021), *C. albicans* foi isolada em 26,0% dos casos, embora neste último na maioria de todos os casos foram isolados *Candida* não-*albicans*. Foi observado que *Candida parapsilosis* vem frequentemente sendo isolada também nos estudos de Charsizadeh *et al.* (2015) em 24,4% dos casos e de Menezes *et al.* (2015) observou seis infecções por este agente (46,1%),

entre as 13 hemoculturas positivas por *Candida*.

Em relação ao sexo, entre as fúngicas a frequência foi ligeiramente superior no sexo feminino. No estudo de Hassan *et al.* (2019) entre todas as sepses, 65% dos pacientes eram do sexo feminino. E no estudo de Silva e Freitas (2021), em 38 casos de candidíase, 50,0% eram do sexo masculino.

No estudo de Menezes *et al.* (2015), todos os casos de infecções fúngicas foram em prematuros e com PN <1500 g, dados parecidos com este estudo que observou a totalidade dos casos em prematuros, principalmente em <1500g (71,4% dos casos). Em estudo de Chermont *et al.* (2015) que foi realizado somente em prematuros <1500g com sepse fúngica, a IG média foi de 30,42 semanas, muito parecida com a média de 32 semanas deste estudo. Nas sepses bacterianas no estudo atual, os casos em prematuros ocorreram em uma frequência menor (66,0%). No presente estudo, incluindo todos os casos de IRAS tardias causadas por fungos ou bactérias, com ou sem hemocultura positiva, observou-se no modelo final a associação quase seis vezes maior de IRAS tardias em prematuros < 30 semanas de IG.

Neste estudo, comparando a mediana de PN, esta era um pouco menor (5,6%) nas sepses fúngicas em relação às bacterianas, com a totalidade dos casos em <2500g nas primeiras. Comparando com o estudo de Silva e Freitas (2021), observou-se que a mediana da IG naquele foi de duas semanas a mais (33 semanas) e a mediana do PN foi de 1405g, mais aproximado da mediana das sepses bacterianas deste estudo. Nas bacterianas, 70,2% eram <2500g e 53,2% <1500g. Em estudo de Hassan *et al.* (2019) os achados em sepses fúngicas foram de IG e peso médio maiores do que neste estudo, que foram de 34 semanas de IG e PN médio de 2,25 kg.

O elevado índice de asfíxiados ocorreu nos dois grupos, sendo 53,8% mais frequente nas infecções bacterianas em relação às fúngicas, porém observado sub-registro em ambos.

Parece não haver diferenças quanto ao uso e tempo de ventilação mecânica entre os grupos. Nas sepses fúngicas, 71,4% dos casos utilizaram ventilação, em estudo de Silva e Freitas (2021) 92% fizeram uso, com a mediana da duração de 7,5 dias, similar a este estudo que foi de 8 dias. Em um estudo caso-controle de Liu *et al.* (2015), realizado com 19 pacientes com sepse fúngica (e 21 controles), tanto precoce quanto tardias, a intubação traqueal de repetição apresentou associação na análise univariada ($p=0,0027$), embora não

tenha permanecido no modelo multivariado final. Achado semelhante ocorreu em estudo de Sankar, Daniel e Philip (2020), no qual a ventilação esteve associada com sepse fúngica na análise univariada ($p < 0,001$) porém não permaneceu com associação estatisticamente significativa após regressão logística.

Em relação ao uso de CVC, todos os casos de infecções fúngicas utilizaram (*versus* 93,6% das bacterianas), com um tempo de uso 33,3% maior, o que pode ser explicado pelo prolongamento do tratamento na maioria dos casos após término de tratamento de foco anterior de etiologia bacteriana. Em estudo de Silva e Freitas (2021), observou-se que todos os casos utilizaram CVC, a mediana de uso foi de 19 dias, um pouco maior do que neste estudo que foi de 16 dias. Em estudo caso-controle de Liu *et al.* (2015), a presença de CVC foi um achado estatisticamente significativo ($p < 0,0001$), e o uso de NPT por mais de duas semanas ($p < 0,0001$), embora não tenham permanecido no modelo multivariado final. Em estudo de Charsizadeh *et al.* (2015), os fatores de risco incluíram a presença de CVC (89,1%), ventilação mecânica (55,8%) e NP (51,3%).

Quanto ao uso de NPT, todos os casos de sepses fúngicas fizeram uso em relação à 74,5% das bacterianas, com a mediana do tempo de uso 140,0% maior nas primeiras. Em estudo de Silva e Freitas (2021) todos os casos também receberam NPT; porém a mediana da duração do uso prévio foi de 17,5 dias, maior do que este estudo que foi de 12 dias. Este achado pode ser explicado em estudo de Silva e Freitas (2021) devido a 63,2% dos pacientes terem realizado cirurgia abdominal prévia, o que pode causar o prolongamento de uso de NPT, justificado pelos autores pelo fato do serviço ser referência em cirurgia neonatal para RN com malformações abdominais e enterocolite.

A grande maioria, em ambos os grupos, neste estudo não realizou cirurgia justificando-se este achado pelo fato de que o hospital não realiza cirurgias de alta complexidade.

A mediana do tempo de internamento foi aproximadamente igual nos dois grupos. Nas fúngicas, a mediana do tempo de internamento foi de 57 dias, aproximado ao dos estudos de Silva e Freitas (2021), e de Chermont *et al.* (2015) que foi de 52,5 dias em ambos. Bem menor foi a mediana de internamento do estudo de Liu *et al.* (2015) que foi de 28 dias.

Em relação ao desfecho, o óbito ocorreu com maior frequência entre os casos de infecções fúngicas, nestas, encontrado uma letalidade de 28,6%, *versus* 8,5% nas bacterianas. Em relação ao agente etiológico, os dois óbitos (100,0%) foram em sepses por *Candida*

parapsilosis: o primeiro, do sexo feminino, nasceu com 1735g e o óbito ocorreu aos 16 dias de vida; o segundo, do sexo masculino, apresentou PN de 1415g e faleceu aos 42 dias de vida; ambos não apresentaram asfixia ao nascer. Em estudo caso-controle de Sankar, Daniel e Philip (2020), no qual 89,4% dos casos de sepses fúngicas ocorreram em <2500g, a mortalidade foi de 18,1%. Neste último, foram fatores de risco para óbito, entre outros: IG <32 semanas, PN <1500g, uso de ventilação mecânica e cirurgia abdominal. Quanto ao desfecho clínico do estudo de Chermont *et al.* (2015), observou-se que 68,2% dos infectados por fungos <1500g evoluíram para óbito. Em estudo de Liu *et al.* (2015) a letalidade foi de 26,3%, observando que, neste último, cerca de metade das infecções foram causadas por *C. albicans*, dados divergentes do estudo atual.

Apesar dos resultados encontrados neste estudo serem consistentes com a literatura nacional e internacional, existem limitações dignas de nota. O uso de dados secundários retrospectivamente pode levar a registros incompletos no prontuário em relação principalmente aos dados do RN e ao tempo de uso dos procedimentos invasivos. Isso foi contornado através de revisão de todo o internamento através dos registros de declaração de nascido vivo e/ou de relatório de transferência inter-hospitalar e das evoluções diárias de toda a equipe multiprofissional. Em relação às hemoculturas, foram solicitados resultados que faltavam ao laboratório ou ao serviço de arquivo de prontuários do hospital, embora no hospital privado não foram acessíveis os dados do ano de 2013.

Entre as limitações do *estudo II*, os reduzidos números de hemoculturas positivas para bactérias no hospital privado (n=13) para serem comparados com o número no hospital público (n=47), limitaram uma análise mais acurada e portanto, foram discutidas. Registro na discussão como um achado significativo na comparação de IPCSL entre os dois hospitais, a evidência de uma bactéria multirresistente (8,3%) no hospital privado apesar do número reduzido de hemoculturas positivas.

Entre as limitações do *estudo III*, citamos o fato de ser um número pequeno de sepses fúngicas, do risco de ter havido sub-registro por ser um estudo retrospectivo, além de não ter tido o propósito de avaliar os fatores de risco.

Além disso, temos um baixo número de isolamento bacteriano, possivelmente causado pela prática de coleta de apenas uma amostra de hemocultura em RNs, o que poderia prejudicar a interpretação dos dados analisados. Foi observado que, apesar do baixo

número de hemoculturas, os dados foram bastante parecidos em relação aos estudos com um número maior de amostras, exceto em relação às bactérias Gram-positivas, mas principalmente em relação às Gram-negativas envolvidas na multirresistência bacteriana, que é o que preocupa a saúde pública pois elevam o risco de óbito ao neonato internado.

Os riscos maternos associados à prematuridade e à asfixia são conhecidos através de estudos e muitos podem ser preveníveis através de um seguimento pré-natal de qualidade e assistência ao parto de risco com equipes qualificadas e treinadas como na gravidez e parto em adolescentes, gestação múltipla, doenças maternas como infecções, hipertensão e/ou diabetes, uso de drogas ilícitas pela mãe, dentre outros (Lee, 2008; Almeida, Guinsburg, 2016). O uso de estratégias de neuroproteção fetal melhoram o desfecho dos prematuros, em especial o uso antenatal de corticosteroide pela gestante de risco para prematuridade, que também reduz a frequência de SDR em 44% (risco relativo [RR]=0,66; IC 95% 0,56-0,77); reduz a gravidade da SDR em 41% (risco relativo [RR]=0,59; IC 95% 0,38-0,91) e reduz a necessidade de ventilação mecânica em 32% (risco relativo [RR]=0,68; IC 95% 0,56-0,84) (Roberts, Brown, Medley e Dalziel, 2017, *cit.in* Caldas, Bicalho, 2020).

Após o nascimento, ainda que em cuidados intensivos, estimular o uso do leite materno como alimento apropriado ao RN o mais precocemente possível, além de ser nutricionalmente equilibrado, por suas propriedades anti-infecciosas e anti-inflamatórias já conhecidas e que reduzem o risco de doenças infecciosas (Ferreira, Abdallah e Camelo Júnior, 2020; Nunes, 2020; Prell, Koletzko, 2016 *cit.in* Fernandes, Aniceto e França, 2021; Kurul *et al.*, 2022). Frequentemente a dieta é iniciada após 24h de vida pela instabilidade clínica do RN em UTI neonatal e nem sempre há disponibilidade de uso de leite materno, sendo utilizadas fórmulas artificiais. Em uma revisão sistemática com evidência considerada de qualidade moderada em três estudos observacionais, que avaliou o uso de leite materno exclusivo ou parcial (com complemento) associado com mortalidade neonatal por infecção, o aleitamento parcial teve um risco significativamente maior de mortalidade associada à infecção do que no uso exclusivo de leite materno (OR 3,81, 95 % CI 2,19–6,64) (Khan *et al.*, 2015). No Brasil já há projetos que estimulam o início precoce da alimentação e de preferência com leite materno/humano (BRASIL, 2019), em situações clínicas nas quais o RN possa iniciar a dieta precoce, principalmente os prematuros extremos.

No Brasil, o Ministério da Saúde lançou a “Estratégia QualiNEO (EQN)”, com objetivo de reduzir o componente neonatal dos óbitos infantis através da qualificação das práticas assistenciais e de gestão, oferecendo apoio técnico e interação com trocas de experiências e conhecimento (BRASIL, 2018). Através do trabalho integrado entre consultores que atuam na Estratégia QualiNEO e especialistas do Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente (IFF/Fiocruz/MS), foi elaborada uma lista com os 10 passos para a melhoria do cuidado neonatal, entre eles, o de alimentar o RN o mais precocemente possível e de preferência com o leite materno/ humano (BRASIL, 2019).

Esta lista recomenda outras boas práticas a fim de qualificar a atenção ao RN, a saber: seguir as normas de reanimação neonatal e de prevenção à hipotermia; usar ventilação por pressão positiva contínua em vias aéreas precoce evitando intubar o RN; controlar o uso de oxigênio; higienizar as mãos e evitar o uso de antibióticos desnecessários; usar de forma criteriosa os medicamentos quando indicados (aminas, analgésicos e sedativos); praticar o Método Canguru e integrar a equipe multiprofissional no cuidado individualizado; seguir as normas de segurança do paciente; utilizar de forma racional os recursos existentes e praticar o gerenciamento de leitos e utilizar indicadores assistenciais como fonte de melhorias (BRASIL, 2019).

Nos últimos anos outras estratégias visam a prevenção de pneumonias associadas à ventilação mecânica, entre elas uma denominada *Ventilator Bundle* proposta pelo *Institute for Healthcare Improvement* como uma das *Bundles of Care* lançadas em 2007 como medidas preventivas para salvarem vidas, que não é mais do que um conjunto de 4 cuidados práticos baseados em evidência, dos quais dois podem ser mais empregados em UTI neonatal quando as condições clínicas permitirem: elevação da cabeceira a 30-45° e extubação o mais precoce possível (Pina *et al.*, 2010).

Além desta estratégia, a de prevenção de infecção da corrente sanguínea associada a CVC (Pina *et al.*, 2010, Kurul *et al.*, 2022), que visam a redução da colonização do local de inserção do cateter e das linhas de infusão, já que a colonização da porção endovascular do cateter precede sempre a infecção e a migração de microrganismos da pele desde o local da inserção até a ponta do cateter é a causa mais comum de infecção nos cateteres de curta duração (menos de 15 dias). A estratégia, descrita pelo *Institute for Healthcare Improvement*, “*Central line bundle*”, compreende 5 componentes: higiene das mãos, uso de barreiras de proteção máximas quando da colocação do cateter central, utilização de

clorohexidina na anti-sepsia da pele, escolha ideal do local de inserção do cateter e a revisão diária da necessidade de cateter para a sua remoção o mais rápido possível (Pina *et al.*, 2010).

Estratégias adicionais como para reduzir infecções fúngicas incluem seis principais: profilaxia antifúngica em prematuros <1000 gramas ou < 28 semanas de IG enquanto em uso de acesso central; screening materno para candidíase vaginal e descolonização; evitar o uso de antibióticos de largo espectro, especialmente cefalosporinas de terceira e quarta gerações, e de carbapenêmicos, preferindo aminoglicosídeos, além de evitar uso de antiácidos e corticóides em prematuros; início precoce de alimentação enteral até três dias de vida, que promove desenvolvimento de microflora benéfica (Kaur, Chakrabarti, 2017); uso de lactoferrina e probióticos (*Saccharomyces boulardii*) em prematuros <1500 g em casos selecionados; intensificação da higiene das mãos (Kaur, Chakrabarti, 2017; Kurul *et al.*, 2022). Atualmente, o uso profilático do fluconazol está indicado para <1000g de PN e/ou em <28 semanas de IG em UTI neonatal que apresentem elevadas taxas de incidência (maiores que 5%), entretanto, a necessidade de profilaxia deve ser avaliada individualmente pela instituição (Luz, Schneider e Carmo, 2021). O cuidado deve ser centrado aos grupos de maior risco. Além destas, importante medida adicional consiste em remover o CVC em uso no momento do diagnóstico e início de tratamento (Kelly, Benjamin e Smith, 2015; Kaur, Chakrabarti, 2017; Luz, Schneider e Carmo, 2021).

Alguns dos fatores que contribuem negativamente para a ocorrência de IRAS tardias incluem as políticas inefetivas de vigilância de infecções, não-cumprimento das técnicas adequadas de higienização e desinfecção das mãos pela equipe médica, uso abusivo de antibióticos e aumento de bactérias multirresistentes na flora hospitalar (Lemiech-Mirowska *et al.*, 2021).

VII. CONCLUSÃO

Neste estudo a ocorrência de IRAS tardias com, ou sem, confirmação laboratorial foi de 37,7%, e o risco aumentou com a prematuridade, o uso de ventilação mecânica, o uso de CVC e o tempo de internamento. Este dado evidencia que os prematuros são um grupo de risco vulnerável à infecção e que os procedimentos invasivos, que são essenciais para a grande maioria dos RNs criticamente doentes, devem ser criteriosamente indicados.

Os prematuros extremos (menores do que 30 semanas de IG), por serem de alto risco devido aos fatores amplamente citados em todo este estudo, comprovadamente apresentaram forte associação a IRAS tardias após análise multivariada. Observou-se também que as infecções causadas por bactérias multirresistentes acometeram RN dos grupos de baixo PN e prematuros menores do que 34 semanas de IG, bem como as infecções fúngicas. Estes dados reforçam a importância da vigilância contínua do RN prematuro e/ou de baixo peso, que mais frequentemente são submetidos a procedimentos invasivos e/ou permanência prolongada em UTI neonatal. Para a prematuridade, a melhor estratégia é prevenir a ocorrência de partos prematuros, a fim de diminuir as complicações associadas a este grupo de alto risco. O meio intrauterino, na grande maioria das vezes, com o seguimento pré-natal adequado, é o mais seguro para a permanência do feto o maior tempo possível até próximo ou atingir a IG de termo.

Na presença do risco associado ao parto prematuro, medidas de intervenção pré-natal favorecem um melhor desfecho neonatal por reduzirem asfixia perinatal e por favorecerem que o RN utilize menos procedimentos invasivos e, portanto, possam diminuir também o risco de sepse associada aos cuidados de saúde.

Importante o diagnóstico precoce e reconhecimento de sinais de sepse, pois toda sepse é considerada grave: hipotensão, hipoxemia com aumento da necessidade de oxigênio ou de suporte ventilatório, hipoatividade, aumento de lactato, entre os principais. Na presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida tais pacientes necessitam ser precocemente reconhecidos e tratados. Para isso, devem ser elaborados treinamentos e programas de melhoria da qualidade e segurança do paciente e com os recursos

disponíveis em cada serviço deve-se identificar precocemente os pacientes de risco para sepse a fim de iniciar tratamento oportuno, eficaz e eficiente, diminuindo a morbidade e o risco de óbito. Neste estudo, o óbito associado à IRAS correspondeu à cerca da metade dos RNs acometidos por infecção nosocomial.

Os agentes infecciosos predominantes no presente estudo foram as bactérias Gram-negativas, seguidas das bactérias Gram-positivas e, por fim, os fungos, o que é condizente com a literatura em vários estudos embora alguns estudos brasileiros evidenciem predomínio de Gram-positivas. Destacou-se o achado de 14,9% de bactérias multirresistentes e que na presença de *Klebsiella pneumoniae* ou *Pseudomonas aeruginosa*, faz-se necessária observação mais rigorosa em relação aos resultados de culturas e evolução clínica do RN, devido às maiores resistências antimicrobianas observadas nesta instituição. Foi observada resistência de *Klebsiella pneumoniae* aos carbapenêmicos de 18,2% e *Pseudomonas aeruginosa* apresentou resistência a 60% para todos os antimicrobianos, exceto para a colistina que não foi encontrada resistência. Observou-se também que no hospital privado, embora com número reduzido de hemoculturas positivas, foi evidenciado uma bactéria multirresistente (8,3% de todas as hemoculturas positivas bacterianas), que era *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL.

O achado de multirresistência bacteriana, inclusive de bactérias classificadas como de resistência estendida, reforça o planejamento de estratégias de prevenção de IRAS tardias e o uso racional de antimicrobianos, a fim de melhorar a eficácia e contribuir para diminuir a mortalidade associada à IRAS tardias. Bactérias multirresistentes, em especial as produtoras de carbapenemase vem se destacando como emergência de saúde pública devido ao potencial de transmissão de genes de resistência e alta mortalidade, com impacto em aumento nas taxas de insucesso terapêutico no período neonatal e pior prognóstico. Observou-se o óbito de um RN por IRAS tardias confirmada por *Pseudomonas aeruginosa*, sensível apenas à polimixina-B, o que ratifica a urgência da implementação de novas estratégias.

Apesar do número limitado de hemoculturas positivas, o conhecimento da flora bacteriana e sua resposta aos antimicrobianos permite o uso racional dos mesmos, evitando o uso desnecessário ou em excesso de vários agentes antimicrobianos simultaneamente, ou mesmo a escolha inadequada levando a falha terapêutica e/ou indução de multirresistência. A baixa positividade das hemoculturas poderia melhorar

com a coleta de duas amostras de sangue em RNs, que não é prática rotineira em alguns serviços como verificado neste estudo. Sugerimos aos serviços de UTI neonatal avaliarem a possibilidade de coleta de duas amostras de sangue para hemocultura sempre que as condições clínicas do paciente permitirem.

Foi observado que uma das resistências mais baixas no hospital público foi à amicacina (8,6%), excetuando-se ao *Pseudomonas aeruginosa*. E em relação às bactérias Gram-positivas, a resistência à oxacilina de 47,5% limita o seu uso em casos mais graves, preferindo outras opções terapêuticas. Embora seja baixa a resistência das bactérias Gram-positivas à vancomicina (2,5%), é preocupante já ter sido encontrada resistência, devido ao fato de existirem poucas opções terapêuticas e seu uso deve ser criterioso. Há poucos fármacos que podem ser utilizados no período neonatal por limitações éticas e dificuldades de pesquisa nesta faixa etária.

Sugerimos a elaboração, pelas autoridades competentes, de uma classificação específica de multirresistência para o período neonatal visto que alguns antimicrobianos listados no consenso publicado pela OPAS como: aztreonam, ciprofloxacina, fosfomicina, sulfametoxazol/trimetoprim e tigeciclina, não são rotineiramente utilizados em RN.

Após o diagnóstico clínico ou com confirmação microbiológica, o tratamento correto inclui o uso oportuno com a escolha individualizada do antimicrobiano ou combinação deles de acordo com a flora bacteriana da instituição ou com os resultados das culturas, na concentração, dose, via de administração e duração apropriados. Em qualquer momento do tratamento, com a identificação do patógeno por cultura, deve-se substituir o antimicrobiano em uso pelo indicado pelo TSA, principalmente quando se usa uma cefalosporina de terceira geração, um carbapenêmico ou a vancomicina, a fim de evitar resistências. Sempre que possível optar por monoterapia e drogas menos tóxicas e/ou indutoras de resistência.

Importante ressaltar que, se a infecção é descartada e o antibiótico foi iniciado empiricamente, deve-se suspender o uso e acompanhar clinicamente a evolução do paciente, evitando o uso desnecessário de antimicrobiano, por vezes mais de um em uso, pela terapia combinada iniciada empiricamente com frequência em neonatologia.

Devido aos achados em relação à presença de infecções fúngicas em 13% dos casos, que pode ser considerada maior do que alguns estudos em UTI neonatal de referência, o uso

de profilaxia antifúngica em prematuros é recomendado. A emergência de infecções causadas por *Candida parapsilosis* como neste estudo, que vem sendo descrita como de alta morbimortalidade, e foram identificadas como causas associadas a dois óbitos neonatais, também representa um alerta para maior vigilância.

Outras medidas de prevenção e boas práticas baseadas em evidências bem acessíveis incluem: uso precoce de leite materno devido aos benefícios do colostro, expondo o RN a fatores biológicos protetores que promovem a maturação do seu sistema imunológico contra sepse tardia; elaboração de protocolos relacionados à prevenção de transmissão cruzada de microrganismos no ambiente hospitalar (higienização das mãos e normas de precaução), boas práticas em procedimentos invasivos com gerenciamento de indicadores de assistência bem como uso racional de antibióticos (incluindo antibioticoterapia profilática em cirurgias potencialmente contaminadas quando indicado), entre outras já citadas. Estas são medidas para prevenir IRAS acessíveis com mudanças nas práticas institucionais e culturais da população envolvida.

É necessária a conscientização dos médicos prescritores em UTI neonatal, otimizando o uso de fármacos de forma racional, a depender da flora bacteriana isolada em cada instituição hospitalar, evitando o consumo desnecessário principalmente de cefalosporinas de terceira e quarta gerações, vancomicina e carbapenêmicos. Importante aderir ao programa de uso racional de antimicrobiano (*Stewardship*) que inclui a prevenção e controle das infecções, uso apropriado de antibióticos somente quando necessário e em doses adequadas, adesão à curtos períodos de uso de antibióticos se possível e revisão da terapia após os resultados das culturas. Portanto, investir em educação continuada e treinamento da equipe médica e multidisciplinar, esta última, fundamental para um trabalho em equipe coeso e eficaz.

Embora não seja possível evitar procedimentos invasivos em RNs críticos, as práticas de inserção, instalação e manutenção destes dispositivos devem ser rigorosamente revisadas junto às comissões de controle de infecção hospitalar e de segurança na assistência, baseadas em protocolos atualizados e vigilantes e sendo obedecidas por toda a equipe multidisciplinar. Importante o comprometimento da gestão com monitoramento de eventos adversos e estudo crítico de indicadores assistenciais a fim de melhorar as práticas baseadas em suas reais necessidades, de maneira contínua.

Investimentos em educação permanente são importantes tanto para a equipe de saúde, bem como aos familiares dos pacientes internados, a fim de evitar infecções e disseminação destas, inclusive por bactérias multirresistentes. Estas medidas contribuem para evitar a multirresistência bacteriana e suas consequências para o RN e para a instituição hospitalar, bem como para a sociedade. Além disso, na presença de bactérias multirresistentes, as consequências podem ir além dos edifícios hospitalares, envolvendo o meio ambiente como um todo, integrados que somos com o mesmo.

Concluimos que, a vigilância epidemiológica atuante em UTI neonatal deve ser uma das ações prioritárias de segurança, evitando além de infecções e morbimortalidade associadas em pacientes de risco como RNs, a contaminação interpessoal e propagação de bactérias nocivas multirresistentes no ambiente hospitalar e no meio ambiente.

Todos devem se envolver no processo e entenderem que não estamos isolados em nossos muros, mas fazemos parte de uma grande comunidade interligada através de nossas escolhas e de nossas ações enquanto inseridos em um meio coletivo e social.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abreu, M., *et al.* (2016). Infecções Por Bactérias Multirresistentes em Idade Pediátrica: Estudo Retrospectivo de Sete Anos de um Hospital de Nível I. *Acta Pediatr Port.*, 47, pp. 130-8. DOI: <https://doi.org/10.25754/pjp.2016.7316>.

Adcock, L.M.; Papile, L.A. In Clohert, J.P., Eichenwald, E.C., Stark, A.R. Manual of Neonatal Care. Perinatal Asphyxia: chapter 27C, pp. 518-528. 6th ed., Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Aguiar, I.F. de V.P., Krebs, V.L.J. In Vaz, F.A.C., *et al.* Sepsis Neonatal. Neonatologia. Capítulo 31, pp. 396-401. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2011.

Almeida, M.F.B.de, Guinsburg, R. (2016). Reanimação do recém-nascido ≥ 34 semanas em sala de parto: Diretrizes 2016 da Sociedade Brasileira de Pediatria. [Em linha]. Disponível em: www.sbp.com.br/reatimacao. [Consultado em 06/04/2021].

Almeida, M.F.B.de, *et al.* (2008). Fatores perinatais associados ao óbito precoce em prematuros nascidos nos centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. *J Pediatr.*, 84(4), pp. 300-307.

Alves, J. B., *et al.* (2018). Sepsis neonatal: mortalidade em município do sul do Brasil, 2000 a 2013. *Rev Paul Pediatr.*, 36(2):132–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2018.36.2.00001>.

Apgar, V. (1953). A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg.*, (32), pp. 250-259.

Aracil-García, B., *et al.* e Grupo espanhol da European Antimicrobial Resistance Surveillance network (EARS-Net) (2017). Rápido aumento de la resistencia a cefalosporinas de 3a generación, imipenem y de la corresponsencia en 7.140 aislados de

Klebsiella pneumoniae en hemocultivos (2010-2014) según datos de EARS-Net en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 35(8), pp. 478–484. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.06.007.

Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) (2018). Instituto Latino Americano de Sepse. Diagnóstico do agente infeccioso. Sepse. 1ª Ed. AMIB, São Paulo, SP; 7:49-54.

Ballard, J.L., *et al.* (1991). New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*, 119(3), pp. 417-23.

Baptista, A.B., *et al.* (2015). Diversidade de bactérias ambientais e de pacientes no Hospital Geral de Palmas – TO. *J. Bioen. Food Sci.*, 2(4), pp. 160-164. DOI: <http://dx.doi.org/10.18067/jbfs.v2i4.63>.

Barrios, R.L.A., Sierra, C.A.S. e Morales, J.D.C.J. (2015). Bacterias resistentes a antibióticos en ecosistemas acuáticos. *Producción + Limpia*, 10(2), pp. 160-172.

Bernabé, KJ, *et al.* (2017). Antimicrobial resistance in West Africa: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50, pp. 629–639. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.07.002.

Bernardino, F.B.S, Gonçalves, T.N., Pereira, T.I.D., Xavier, J.S., Freitas, B.H.B.M., Gaíva, M.A.M. (2022). Tendência da mortalidade neonatal no Brasil de 2007 a 2017. *Ciência & Saúde Coletiva*, 27(2): pp. 567-578. DOI: 10.1590/1413-81232022272.41192020.

Bethou, A., Bhat, B.V. (2022). Neonatal Sepsis - Newer Insights. *Indian Journal of Pediatrics*, 89(3): pp. 267-273. DOI: 10.1007/s12098-021-03852-z.

Blyth, C.C., Chen, S.C., Slavin, M.A., Serena, C., Marriot, D., Ellis, D., *et al.* (2009). Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*, 123(5): pp. 1360-8.

Bogaard, A.E.V.D, Stobberingh, E.E. (2000). Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents*, 14 (4), pp. 327–35. DOI: 10.1016/s0924-8579(00)00145-x.

Braga, P.R., Cruz, I.L., Ortiz, I., Barreiros, G., Nouér, S.A., Nucci, M. (2018). Secular trends of candidemia at a Brazilian tertiary care teaching hospital. *Braz J Infect Dis*, 22:273–2775.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2019). Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Nota Técnica nº 03/2019. Brasília: ANVISA. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>> [Consultado em 05/05/2021].

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2017). Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Neonatologia. Brasília: ANVISA. Citações e Referências de Documentos Eletrônicos. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>> [Consultado em 05/05/2021].

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2017). Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: ANVISA. Citações e Referências de Documentos Eletrônicos. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>> [Consultado em 05/05/2021].

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2013). Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes. Nota Técnica nº 01/2013, ANVISA, Brasília. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>> [Consultado em 05/05/2021].

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2021). Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA, Brasília. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>> [Consultado

em 15/12/2022].

BRASIL. Ministério da Saúde (1996). Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP. Resolução 196/96. Decreto nº. 93.933 de janeiro de 1987. Dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.conselho.saude.gov.br>> [Consultado em 05/05/2018].

BRASIL. Ministério da Saúde (2018). Estratégia QualiNeo. Qualificação da Assistência ao Recém-Nascido de Risco. Brasília: Ministério da Saúde. Citações e Referências de Documentos Eletrônicos. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>> [Consultado em 27/11/2021].

BRASIL. Ministério da Saúde (2019). Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. 10 Passos para a Melhoria do Cuidado Neonatal. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e Instituto Nacional Fernandes Figueira (IFF). Citações e Referências de Documentos Eletrônicos. [Em linha]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-recem-nascido/10-passos-para-a-melhoria-do-cuidado-neonatal/> [Consultado em 27/11/2021].

BRASIL. Ministério da Saúde (2022). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 5. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Citações e Referências de Documentos Eletrônicos. [Em linha]. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br> [Consultado em 27/02/2023].

Brito, D.V.D., *et al.* (2010). Infecções hospitalares em uma unidade de terapia intensiva neonatal brasileira: vigilância de quatro anos. *Rev Soc Bras Med Trop.*, 43(6, nov-dez), pp. 633-637.

Caldas, J.P.S., Bicalho, G.G. Neuroproteção antenatal e seus efeitos sobre o recém-nascido. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Procianoy R.S., Leone, C.R., organizadores. PRORN, Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 18, pp. 125-

51. Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2020. (Sistema de Educação Continuada a Distância).

Calil, R., Caldas, J.P.D.S. (2012). Uso racional e seguro de antibióticos em neonatologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. [Em linha]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br>. [Consultado em 05/05/2021].

Calil, R., Fontes, S.S.V. (2021). Como prevenir infecção em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. In Sociedade Brasileira de Pediatria; Procianoy R.S., Leone C.R., organizadores. PRORN, Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 18. Porto Alegre: Artmed Panamericana. pp. 91-157 (Sistema de Educação Continuada a Distância, v.3).

Capurro, H., *et al.* (1978). Método simplificado para el diagnóstico de la edad gestacional em el recién nacido. *Pub Cient (CLAP)*, N° 732 (1016), pp. 168-172.

Carvalho, M.L., *et al.* (2014). Infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva neonatal. *R. Interd.*, 7(4), pp. 189-198.

Carvalho, W.B. de. In Carvalho, W.B. de. Suporte Ventilatório Invasivo no Recém-Nascido. Ventilação Pulmonar Mecânica em Neonatologia e Pediatria. Volume 2, Capítulo 5, pp. 117-45. São Paulo: Editora dos Editores, 2020.

Ceccon, M.E.J.R., Faleiros, M. da S.J. In Vaz F.A.C., *et al.* Asfixia Perinatal. Neonatologia. Capítulo 4, pp. 38-49. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2011.

Celik, I.H., Hanna, M., Canpolat, F.E. e Pammi, M. (2022). Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Past, Present and Future. *Pediatr Res.*, 91(2), pp. 337–350. DOI: 10.1038/s41390-021-01696-z.

Charsizadeh, A., Mirhendi, H., Nikmanesh, B., Eshaghi, H., Makimura, K. (2018). Microbial epidemiology of candidemia in neonatal and pediatric intensive care units at

the Children's Medical Center, Tehran. *Mycoses*, 61:22–292.

Chermont, A.G., Rodrigues, R.A.A., Praxedes, F.B., Monma, C.A., Pinheiro, R.E.T., Nascimento, L.C.C. (2015). Candidemia em unidade materno infantil de referência: aspectos clínico-epidemiológicos e fatores de risco em prematuros com peso inferior a 1.500 g. *Rev Pan-Amaz Saude*, 6(4):35-38. DOI: 10.5123/S2176-62232015000400005.

Costa, H.de P.F. In Costa, H. de P.F., Marba, S.T. *Nutrição Parenteral. O Recém-nascido de Muito Baixo Peso*. Capítulo 10, pp. 165-184. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.

Cuenca, A.G., Wynn, J.L., Moldawer, L.L., Levy, O. (2013) Role of innate immunity in neonatal infection. *Am J Perinatol.*,30(2), pp. 105-112. DOI:10.1055/s-0032-1333412.

Dhaneria, M., *et al.* (2018). Incidence and Determinants of Health Care-Associated Blood Stream Infection at a Neonatal Intensive Care Unit in Ujjain, India: A Prospective Cohort Study. *Diseases*, 6(1), pp.14. DOI: 10.3390/diseases6010014.

Dal-Bó, K., Silva, R.M. e Sakae, T.M. (2012). Infecção hospitalar em uma unidade de terapia intensiva neonatal do Sul do Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva*, 24(4), pp. 381-385.

Delaney, R.M., Frazer, L.C., Lane, M., Bauserman, M.S. The immune system. In: Jnah AJ, Trembath AN, eds. *Fetal and Neonatal Physiology for the Advanced Practice Nurse*, pp. 267-306. New York, NY: Springer Publishing Company, 2019.

Diniz, E.M.de A., Vaz, F.A.C. In Vaz, F.A.C., *et al.* *Síndrome do Desconforto Respiratório. Neonatologia*. Capítulo 10, pp. 127-45. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2011.

Dong, Y., Sperr, C.P. (2015). Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 100, pp. 257-263. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306213.

Ehrenkranz, R.A. (2007). Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? *Semin Perinatol.*, 31(2), pp. 48-55. DOI:

10.1053/j.semperi.2007.02.001

Eichenwald, E.C. In Clohert J.P., Eichenwald E.C., Stark A.R. Manual of Neonatal Care. Mechanical Ventilation: chapter 24B, pp. 331-342. 6th, ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Embleton, N.D., Simmer, K. (2014). Practice of Parenteral Nutrition in VLBW and ELBW Infants. *World Rev Nutr Diet.*, 110, pp. 177-189. DOI: <https://doi.org/10.1159/000358466>.

Ertugrul, S., *et al.* (2016). Risk factors for health care-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Iran J Pediatr.*, 26(5). DOI: 10.5812/ijp.5213.

Eschborn, S., Weitkamp, J-H. (2019). Procalcitonin Versus C-Reactive Protein: Review of Kinetics and Performance for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *J Perinatol.*, 39 (7), pp. 893–903. DOI: 10.1038/s41372-019-0363-4.

Feil, A.C., *et al.* (2018). Sepses tardias em Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal. *Rev Epidemiol e Control Infecção*, 8(4), pp. 450–6. DOI: <https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11581>.

Fernandes, T.F., Aniceto, R.R., França, N.P. dos S. In Solé, D., *et al.* Guia prático da alimentação da criança de 0 a 5 anos. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nutrologia e Pediatria Ambulatorial. Aleitamento materno: cap. 1, pp. 19-21. São Paulo: SBP, 2021. ISBN: 978-65-992921-3-2.

Ferreira, A.M., *et al.* (2013). Superfícies do ambiente hospitalar: um possível reservatório de micro-organismos subestimado? – *Revisão integrativa. Rev. enferm. UFPE*, 7(esp), pp. 4171-4182.

Ferreira, D.M.L.M., Abdallah, V.O.S., Camelo Júnior, J.S. Colostroterapia em recém-nascidos pré-termo: uma visão atual. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Procianny

R.S., Leone, C.R., organizadores. PRORN, Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 18, pp. 33-56. Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2020. (Sistema de Educação Continuada a Distância).

Fleischmann, C., *et al.*, (2021). Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.*, 106, pp. 745-752. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320217.

Folgori, L., *et al.* (2016). Healthcare-Associated Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: Impact of Underlying Risk Factors and Antimicrobial Resistance on 30-Day Case-Fatality in Italy and Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 37(11), pp. 1302-1309. DOI: 10.1017/ice.2016.185.

França, E., Lansky, S. (2008). Mortalidade Infantil Neonatal no Brasil: Situação, Tendências e Perspectivas. Texto elaborado por solicitação da RIPSAs para o Informe de Situação e Tendências: Demografia e Saúde (Textos de Apoio, Texto 3).

Freitas, F.T.M. (2017). Impacto das infecções relacionadas à assistência à saúde em um serviço de neonatologia de referência do Distrito Federal. Universidade de Brasília. (Tese - Doutorado).

Freitas, F.T.M., Viegas, A.P.B., Romero, G.A.S. (2021). Neonatal healthcare-associated infections in Brazil: systematic review and meta-analysis. *Archives of Public Health*, 79(1), pp 89. DOI: 10.1186/s13690-021-00611-6.

Garcia, H., Torres-Gutierrez, J., Peregrino-Bejarano, L., Cruz-Castaneda, M.A. (2015). Factores de riesgo asociados a infección nosocomial (IN) en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de tercer nivel. *Gac Med Mex.*, (151), pp. 711-9.

Garcia, L.M., *et al.* (2013). Perfil epidemiológico das infecções hospitalares por bactérias multidrogarresistentes em um hospital do norte de Minas Gerais. *Rev Epidemiol Control Infect.*, 3(2), pp. 45-49. ISSN 2238-3360.

Giesinger, R.E., McNamara, P.J. (2016). Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Seminars in perinatology*, (40), pp. 174-188. [Em linha]. Disponível em: www.sciencedirect.com. [Consultado em: 07/09/2021].

Glaser, M.A., Hughes, L.M., Jnah, A., Newberry, D. (2020). Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Advances in Neonatal Care*, 00 (0), pp. 1–12.

Gomes, A.V. de O., Nascimento, M.A.de L. (2013). O processo de cateterismo venoso central em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica. *Rev Esc Enferm USP*, 47(4), pp. 794-800. DOI: 10.1590/S0080-623420130000400004.

Grillo, V.T.R.S., *et al.* (2013). Incidência bacteriana e perfil de resistência a antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital público de Rondônia, Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 34(1), pp. 117-23. ISSN 1808-4532.

Gumbo, T. Princípios gerais da terapia antimicrobiana. In: As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman/ Organizadores: Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R., Knollmann, B.C. (tradução: Langeloh, A., *et al.*), Capítulo 52, pp. 1179-93. 13. Ed., Porto Alegre: AMGH Ed. Ltda, 2019. ISBN 978-85-8055-614-8.

Hassan, D.M., Yousef, R.H.A., Elhamed, A.A., Ali, A.A., Madkour, L.A. (2019). Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: Insights on Epidemiology and Antifungal Drug Susceptibility Patterns. *Arch Pediatr Infect Dis.*, 7(1): e81090. DOI: 10.5812/pedinflect.81090.

Herek, T.C., Menegazzo, V.R., Ogaki, M.B., Perini, H.F., Maia, L.F., Furlaneto, M.C. (2019). Biofilm formation by blood isolates of *Candida parapsilosis* sensu stricto in the presence of a hyperglycemic solution at comparable concentrations of total parenteral nutrition. *Rev Soc Bras Med Trop.*, 52: e-20180182.

Ibidi, S.M., Cardoso, L.E.M.B. In Vaz, F.A.C., *et al.* Classificação do recém-nascido: cuidados com o RNPIG e RNGIG. Neonatologia. Capítulo 1, pp. 01-08. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2011.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brasil. Cidades@. [Em linha]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ce/panorama>. [Consultado em 07/09/2021].

Khan, J., *et al.* (2015). Timing of Breastfeeding Initiation and Exclusivity of Breastfeeding During the First Month of Life: Effects on Neonatal Mortality and Morbidity—A Systematic Review and Meta-analysis. *Matern Child Health J.*, 19 (3): 468-79. DOI: 10.1007/s10995-014-1526-8.

Kabwe, M., *et al.* (2016). Etiology, antibiotic resistance and risk factors for neonatal sepsis in a large referral center in Zambia. *Pediatr Infect Dis J.*, 35(7), e191-e198.

Kaur, H., Chakrabarti A. (2017). Strategies to Reduce Mortality in Adult and Neonatal Candidemia in Developing Countries. *J. Fungi*, 3 (41). DOI:10.3390/jof3030041 www.mdpi.com/journal/jof.

Kawagoe, J., *et al.* (2001). Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: A 5-year prospective cohort study. *American Journal of Infection Control*, 29(2), pp. 109-114.

Kelly, M.S., Benjamin, D.K.Jr., Smith, P.B. (2015). The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol.*, 42:105–117

Kim, F., Polin, R.A., Hooven, T.A. (2020). EASILY MISSED? Neonatal sepsis. *BMJ*, 371:m3672. DOI: 10.1136/bmj.m3672.

Kim, J.K., *et al.* (2018). Trends in the incidence and associated factors of late-onset sepsis associated with improved survival in extremely preterm infants born at 23–26 weeks' gestation: a retrospective study. *BMC Pediatrics*, (18), pp. 1-9. DOI:10.1186/s12887-

018-1130-y.

Korir, M.L., Manning, S.D., Davies, H.D. (2017) Intrinsic maturational neonatal immune deficiencies and susceptibility to group B streptococcus infection. *Clin Microbiol Rev.*, 30(4), pp. 973-989. DOI:10.1128/CMR.00019-17.

Kung, Y.H., *et al.* (2016). Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 49, pp. 430-435. DOI:10.1016/j.jmii.2013.10.001.

Kurul, S., *et al.* (2022). Review article. Knowledge gaps in late-onset neonatal sepsis in preterm neonates: a roadmap for future research. *Pediatric Research*, 91, pp. 368-379. DOI: 10.1038/s41390-021-01721-1.

Lawn, J.E., Cousens, S. e Zupan, J. (2005). 4 million neonatal deaths: when? where? why? *Lancet*, 365(9462/ mar), pp. 891-900.

Le Doare, K., *et al.* (2015). Systematic Review of Antibiotic Resistance Rates Among Gram-Negative Bacteria in Children with Sepsis in Resource-Limited Countries. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 4(1), pp. 11–20. DOI:10.1093/jpids/piu014.

Leal, H.F., *et al.* (2019). Bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: epidemiological, clinical and microbiological features. *BMC Infectious Diseases*, 19(1):609. DOI: 10.1186/s12879-019-4265-z.

Lee, K.G. In Clohert, J.P., Eichenwald, E.C., Stark, A.R. Manual of Neonatal Care. Identifying the high-risk newborn and evaluating gestational age, prematurity, postmaturity, large-for-gestational-age, and small-for-gestational-age infants: chapter 3B, pp. 331-342. 6th, ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Lemiech-Mirowska, E., Kiersnowska, Z.M., Michalkiewicz, M., Depta, A., Marczak, M. (2021). Nosocomial infections as one of the most important problems of the healthcare system. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 28(3), pp. 361-366. DOI:

10.26444/aaem/122629.

Leone, C.R. In Costa, H. de P.F., Marba, S.T. Epidemiologia, Desafios e Perspectivas. O Recém-nascido de Muito Baixo Peso. Capítulo 1, pp. 01-08. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.

Lima, C.S.S.D.C (2011). Fatores de risco para óbito infantil em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Estado do Ceará: estudo caso-controle. Universidade de Fortaleza - UNIFOR (Dissertação - Mestrado).

Lima, M.R.S., *et al.* (2014). Intervenção em surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro expandido (ESBL) em unidade de terapia intensiva neonatal em Teresina, Piauí, 2010-2011. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 23(1), pp. 177-182. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000100017>.

Liu, M., *et al.* (2015). Clinical features and risk factors for blood stream infections of *Candida* in neonates. *Experimental and therapeutic medicine*, 10: 1139-1144. DOI: 10.3892/etm.2015.2626.

Lopes, G.K., *et al.* (2008). Estudo epidemiológico das infecções neonatais no Hospital Universitário de Londrina, Estado do Paraná. *Acta. Sci. Health Sci.*, 30(1), pp. 55-63.

Loureiro, R.J., Roque, F., Rodrigues, A.T., Herdeiro, M.T., Ramalheira, E. (2016). O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Rev Port Saúde Pública*, 34 (1), pp. 77–84. DOI:10.1016/j.rpsp.2015.11.003.

Luz, G.A., Schneider, G.C., Carmo, M.S. (2021). Candidíase e candidemia neonatal: Revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 10 (4), e53710414326. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14326>

MacDougall, C. Aminoglicosídeos. In: As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman/ Organizadores: Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R., Knollmann, B.C. (tradução: Langeloh, A., *et al.*), Capítulo 58, pp. 1279-89. 13. Ed., Porto Alegre: AMGH

Ed. Ltda, 2019. ISBN 978-85-8055-614-8. (c)

MacDougall, C. Inibidores da síntese de proteínas e agentes antibacterianos diversos. In: *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman/ Organizadores: Brunton, L.L, Hilal-Dandan, R., Knollmann, B.C. (tradução: Langeloh, A., et al.), Capítulo 59, pp. 1291-1311. 13. Ed., Porto Alegre: AMGH Ed. Ltda, 2019. ISBN 978-85-8055-614-8. (b)*

MacDougall, C. Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos β -lactâmicos. In: *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman/ Organizadores: Brunton, Hilal-Dandan R., Knollmann, B.C. (tradução: Langeloh, A., et al.), Capítulo 57, pp. 1259-77. 13. Ed., Porto Alegre: AMGH Ed. Ltda, 2019. ISBN 978-85-8055-614-8. (a)*

Machado, F.R., *et al.* (2016). Chegando a um consenso: vantagens e desvantagens do Sepsis 3 considerando países de recursos limitados. *Rev Bras Ter Intensiva*, 28(4), pp. 361-365. DOI: 10.5935/0103-507X.20160068.

Magiorakos, A.P., *et al.* (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.*, 18(3), pp. 268-81.

Magobo, R.E., *et al.* (2017). Detection of neonatal unit clusters of *Candida parapsilosis* fungemia by microsatellite genotyping: results from laboratory-based sentinel surveillance, South Africa, 2009-2010. *Mycoses*, 60:320–327.

Margarido, C.A., Boas, T.M.V., Mota, V.S., Silva, C.K.M., Poveda, V.B. (2014). Contaminação microbiana de punhos de jalecos durante a assistência à saúde. *Rev Bras Enferm.*, 67 (1), pp 127-32. DOI: 10.5935/0034-7167.20140017.

Margotto, P.R., Rocha, M.D. Infecções bacterianas. In: *Assistência ao recém-nascido de risco/ Paulo Margotto Capítulo 12, pp. 448-60. 4. Ed., Brasília: HMIB/SES/DF, 2021. ISBN 85-8799-117-5.*

Medeiros, F.V.A., *et al.* (2016). A correlação entre procedimentos assistenciais invasivos

e a ocorrência de sepse neonatal. *Acta Paul Enferm.*, 29(5), pp. 573-8. DOI: 10.1590/1982.

Menezes, R.P., *et al.* (2015). Frequency of *Candida* species in a tertiary care hospital in Triangulo Mineiro, Minas Gerais state, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, (57), pp. 185–191.

Menezes, R.P., *et al.* (2022). Inanimate Surfaces and Air Contamination with Multidrug Resistant Species of *Staphylococcus* in the Neonatal Intensive Care Unit Environment. *Microorganisms*, 10(567). DOI: 10.3390/microorganisms10030567.

Miranda, L., *et al.* (2012). *Candida parapsilosis* candidaemia in a neonatal unit over 7 years: a case series study. *BMJ Open*, 2:e000992.

Miyoshi, M.H. (2015). Suporte ventilatório na síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido. Consenso Brasileiro Em Ventilação Mecânica. Sociedade Brasileira de Pediatria. [Em linha]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br//2015/02/SDR>. [Consultado em: 06/04/2020].

Mwaniki, M.K., Atieno, M., Lawn, J.E. e Newton, C.R.J.C. (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*, 379(9814), pp. 445–452. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61577-8.

Nascimento, L.F.C. (2009). Fatores de risco para óbito em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Revista paulista de pediatria*, 27(2/jun).

Nunes, B.M., Xavier, T.C. e Martins, R.R. (2017). Antimicrobial drug-related problems in a neonatal intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*, 29(3/sep), pp. 331-336. DOI: 10.5935/0103-507X.20170040.

Nunes, L.M. Uso do leite humano em unidades de tratamento intensivo neonatais. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Procianoy R.S., Leone, C.R., organizadores. PRORN, Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 18, pp. 57-85. Porto Alegre: Artmed

Panamericana, 2020. (Sistema de Educação Continuada a Distância).

Oliveira, A.C. de, Damasceno, Q.S. (2010). Superfícies do ambiente hospitalar como possíveis reservatórios de bactérias resistentes: uma revisão. *Rev. esc. enferm. USP*, 44 (4), pp. 1112-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342010000400038>.

Oliveira, P.M.N., *et al.* (2019). Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, (52), pp. 1-7. DOI: 10.1590/0037-8682-0205-2019.

Organização das Nações Unidas no Brasil (ONU) (2017). [Em linha]. Citações e Referências de Documentos Eletrônicos. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/onu.>>. [Consultado em 06/07/2018].

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) (2016). Centro Latino-Americano de Perinatologia, Saúde da Mulher e Reprodutiva. Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia. Montevideu: CLAP/SMR-OPS/OMS. (CLAP/SMR. Publicação Científica, 1613-03).

Paim, R.S.P, Lorenzini, E. (2014). Estratégias para prevenção da resistência bacteriana: contribuições para a segurança do paciente. *Rev Cuid.*, 5(2), pp. 757–64. DOI: dx.doi.org/10.15649/cuidarte.v5i2.88.

Patel, S. J., *et al.* (2017). Gram-Negative Bacilli in Infants Hospitalized in The Neonatal Intensive Care Unit. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 6(3), pp. 227–30. DOI: 10.1093/jpids/piw032.

Paula, A.O., Salge, A.K.M. e Palos, M.A.P. (2017). Infecções relacionadas à assistência em saúde em unidades de terapia intensiva neonatal: uma revisão integrativa. *Enfermeria Global*, (45), pp.523-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.6018/eglobal.16.1.238041>.

Pearson, M.A.J, *et al.* (2019). Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, com resistencia extendida o panresistente. *Rev*

Panam Salud Publica, (43). DOI: 10.26633/RPSP.2019.65.

Pina, E., *et al.* (2010). Infecções associadas aos cuidados de saúde e segurança do doente. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, (10), pp.27-39.

Pinhat, E.C., Borba, M.G.S., Ferreira, M.L., Ferreira, M.A., Fernandes, R.K., Nicolaou, S.K., *et al.* (2012). Colonização fúngica em recém-natos de muito baixo peso: um estudo de coorte. *J Pediatr.*, 88(3):211-6.

Ponce, C.F., Madrid, W.A. e Pineda, I.J. (2016). Agentes bacterianos en la sepsis neonatal. Cuidados Intensivos Neonatales Hospital Mario Catarino Rivas. *Acta Pediátrica Hondureña*, 6(2/mar), pp. 479-485.

Popescu, C.R., *et al.* (2020). Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention. [Em linha]. Citações e Referências de Documentos Eletrônicos. Disponível em: (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ierz20>. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. DOI: 10.1080/14787210.2020.1732818. [Consultado em 09/07/2023].

Procianoy, R.S., Silveira, R.C. (2020). The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr.*, 96(51), pp. 80-86. DOI: 10.1016/j.jpmed.2019.10.004.

Rang, H.P., *et al.*, traduzido por Voeux, P.L., Moreira, A.J.M.S. Princípios básicos da quimioterapia. In Rang, H.P., *et al.* *Pharmacology*, pp. 714-719. 5 th ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2004.

Rangelova, V., Kevorkyan, A. e Krasteva, M. (2020). Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Archives of the Balkan Medical Union*, 55(1), pp. 121-127. DOI: 10.31688/ABMU.2020.55.1.14.

Restrepo, J.L., Ospina, I.C.M. e Jamarillo, F.L.O. (2016). Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio*, 20(2), pp. 77-83.

DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.09.002>.

Rodrigues, V.H.B. (2019). Infecções Primárias de Corrente Sanguínea em UTI Neonatal: Análise de três anos. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu. (Dissertação - Mestrado).

Romanelli, R.M.C., *et al.* (2013). Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *J Pediatr.*, 89(2), pp. 189–196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.03.002>.

Sakai, A.M., *et al.* (2020). Colonization by multidrug-resistant microorganisms of hospitalized newborns and their mothers in the neonatal unit context. *J Infect Dev Ctries.*, 14(7), pp. 765-771. DOI: 10.3855/jidc.12091. (a)

Sakai AM, *et al.* (2020). Colonization profile and duration by multi-resistant organisms in a prospective cohort of newborns after hospital discharge. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 62:e22. DOI: 10.1590/S1678-9946202062022. (b)

Sánchez-García, A.M., *et al.* (2020). Adequacy of Parenteral Nutrition in Preterm Infants According to Current Recommendations: A Study in A Spanish Hospital. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17(2131). DOI:10.3390/ijerph17062131.

Sankar, J., Daniel, S., Philip, R.R. (2020). Neonatal Candidemia: Clinical Presentation, Laboratory Profile, Risk Factors and Immediate Outcome in a Tertiary Hospital in Kerala- A Case-Control Study. *Global Journal of Medical Research: F Diseases*, 20(6).

Santos, M.A., Paiva, I.C., Andrade, E.G.S. (2021). Enterococcus resistente a vancomicina (VRE): perfil geral. *Revista JRG de estudos acadêmicos*, 4(8). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4613828>.

Shane, A.L., Sánchez, P.J. e Stoll, B.J. (2017). Neonatal sepsis. *The Lancet*, 390 (10104), pp. 1770-80. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4).

Silva, A.R.A., *et al.* (2013). Infecções relacionadas à assistência à saúde por *Staphylococcus* coagulase negativa em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Bras Ter Intensiva*, 25(3), pp. 239-244.

Silva, H.Y.W., Freitas, F.T.M. (2021). Candidíase invasiva em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal brasileira. *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.*, 21 (2): 553-558. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042021000200011>.

Silva, R.L., *et al.* (2013). Outbreak of fungemia caused by *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: molecular investigation through microsatellite analysis. *Rev Iberoamer Micol*, 30:112-115.

Silva, S.M.R., *et al.* (2015). Sepses neonatal tardias em recém-nascidos pré-termo com peso ao nascer inferior a 1.500g. *Rev Gaúcha Enferm.*, 36(4), pp. 84-9. [Em linha]. Disponível em: www.seer.ufrgs.br/revistagauchadeenfermagem. [Consultado em 06/07/2020].

Simonsen, K.S., Anderson-Berry, A.L., Delair, S.F., Davies, H.D. (2014) Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.*, 27(1), pp. 21-47. DOI:10.1128/CMR.00031-13.

Singer, M., *et al.* (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), pp. 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

Smith, A., *et al.* (2010). Concordance of gastrointestinal tract colonization and subsequent bloodstream infections with Gram-negative bacilli in very low birthweight infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.*, (29), pp. 831-5.

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Nota Técnica Prematuridade (2019). [Em linha] Disponível em: www.sbp.com.br/Nota_Tecnica_2019_Prematuridade. [Consultado em 21/09/2020].

Souza, F.I.S.de, Teske, M., Sarni, R.O.S. (2008). Nutrição parenteral no recém-nascido pré-termo: proposta de protocolo prático. *Rev Paul Pediatr.*, 26(3), pp. 278-89.

Su, B.H., *et al.* (2007). Nosocomial infection in a neonatal intensive care unit: a prospective study in Taiwan. *Am J Infect Control*, 35(3), pp. 190-5.

Távora, A.C.V.F., *et al.* (2008). Risk Factors for Nosocomial Infection in a Brazilian Neonatal Intensive Care Unit. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 12(1), pp. 75-79. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-86702008000100016>.

Tragante, C.R., *et al.* (2008). Prevalência de sepse por bactérias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. *Revista Paulista de Pediatria*. 26(1), pp. 59-63. DOI: 10.1590/s0103-05822008000100010.

Trofa, D., Gácsér, A., Nosanchuk, J.D. (2008). Candida parapsilosis, an emerging fungal pathogen. *Clinical Microbiol Rev.*, 21(4), pp. 606-25.

United Nations Children's Fund (UNICEF) (2017). Citações e Referências de Documentos Eletrônicos. [Em linha]. Disponível em: <<https://data.unicef.org/resources/neonatal-mortality/>>. [Consultado em 06/07/2018].

Wang, L., *et al.* (2019). Risk factors of nosocomial infection for infants in neonatal intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit.*, (25), pp. 8213–20. DOI: 10.12659/MSM.917185.

World Health Organization (WHO) (2015). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*, pp. 1-28.

World Health Organization (WHO) (2017). Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*, pp. 1-76.

World Health Organization (WHO) (2020). Global Report on the Epidemiology and

Burden of Sepsis. Current evidence, identifying gaps and future directions. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*.

World Health Organization (WHO) (2022). Newborn mortality. Citações e Referências de Documentos Eletrônicos. [Em linha]. Disponível em: <<https://www.who.int/>>. [Consultado em 09/07/2023].

Yadav, S.K., *et al.* (2019). Nosocomial Sepsis and its Risk Factors: A Cross-Sectional Study in a Neonatal Intensive Care Unit. *JBPKIHS*, 2(1), pp. 52-59. DOI: 10.3126/jbpkihs.v2i1.24970.

Yadav, P., Yadav, S.K. (2022). Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. *J Nepal Med Assoc.*, 60(247), pp. 318-24. DOI:10.31729/jnma.7324.

Yusef, D., *et al.* (2018). Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review. *Pediatr Neonatol.*, 59(1), pp. 35–41. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.06.001.

Zhang, X., Zhivaki, D., Lo-Man, R. (2017). Unique aspects of the perinatal immune system. *Nat Rev Immunol.*, 17(8), pp. 495-507. DOI:10.1038/nri.2017.54.

Zea-Vera, A., Ochoa, T.J. (2015). Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics*, 61(1), pp. 1-13. DOI: 10.1093/tropej/fmu079. Epub 2015 Jan 20.

IX. ANEXOS

ANEXO I

Diagnóstico clínico de infecção em neonatologia

- Queda do estado geral – também relatada como hipoatividade pela equipe médica. Trata-se de um sinal inespecífico e subjetivo no quadro de sepse neonatal.
- Instabilidade térmica/Distúrmia - define-se distúrmia como sendo temperatura cutânea menor que 36,0°C (hipotermia) e maior que 37,5°C (hipertermia). A hipotermia é mais frequente em RN prematuros, enquanto que a hipertermia é observada com maior frequência em RN a termo.
- Hiperglicemia - é definida como concentrações de glicose superiores a 125mg/dL no sangue total ou 145mg/dL no plasma. Ocorre especialmente em RN prematuros, nos quadros sépticos.
- Apneia - pausa respiratória com duração superior a 20 segundos ou com duração menor associada à bradicardia (frequência cardíaca < 100bpm) ou cianose.
- Desconforto respiratório - Geralmente caracterizado por gemência, taquipnéia (aumento da frequência respiratória), retração do esterno e/ou subcostal, e cianose.
- Intolerância alimentar - é definida como a presença de um ou mais sinais: resíduo alimentar de 50% ou mais do volume administrado (para grandes volumes de leite) ou até 5mL por 2 a 3 vezes, resíduos biliosos, vômitos, distensão abdominal ou alças visíveis no abdômen.
- Sangramento, coagulação intravascular disseminada (CIVD) - Os sinais de sangramento localizados ou generalizados podem fazer parte do quadro clínico de infecção. Os casos de sepse grave podem evoluir com CIVD e nos casos de enterocolite necrosante a presença de sangue nas fezes é observada com frequência.
- Instabilidade hemodinâmica/Choque – é um estado de disfunção circulatória aguda que resulta em transporte de oxigênio e nutrientes insuficiente para satisfazer as necessidades teciduais. Além da taquicardia e hipotensão, o choque pode manifestar-se com palidez cutânea, má perfusão periférica, extremidades frias, redução do débito urinário e a letargia (BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017).

ANEXO II

Score hematológico

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

- Leucocitose ou leucopenia (considerar leucocitose ≥ 25.000 ao nascimento ou ≥ 30.000 entre 12 e 24 horas ou acima de 21.000 em ≥ 48 horas. Considerar leucopenia ≤ 5.000)
- Neutrofilia ou neutropenia;
- Elevação de neutrófilos imaturos;
- Índice neutrofílico aumentado;
- Razão dos neutrófilos imaturos sobre os segmentados $\geq 0,3$;
- Alterações degenerativas nos neutrófilos com vacuolização e granulação tóxica;
- Plaquetopenia ($<150.000/\text{mm}^3$).

Um *score* ≥ 3 oferece sensibilidade de 96% e especificidade de 78%, e um *score* de 0,1 ou 2 fornece valor preditivo negativo de 99%. Embora útil, não se constitui isoladamente ainda em um teste definitivo para o diagnóstico da sepse, uma vez que não identifica todos os neonatos sépticos (BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017).

ANEXO 3



FUNDAÇÃO EDSON QUEIROZ
UNIVERSIDADE DE FORTALEZA
ENSINANDO E APRENDENDO

UNIVERSIDADE DE FORTALEZA
VICE-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Comitê de Ética em Pesquisa – COÉTICA

PARECER N.º. 160/2011

Projeto de Pesquisa: Fatores de risco para infecção hospitalar neonatal em um hospital público do Ceará: estudo caso-controle.

Pesquisador Responsável: Carmen Sulinete Suliano da Costa Lima

Data de apresentação ao COÉTICA: 05/05/11

Registro no COÉTICA: 11-217

CAAE: 0211.0.037.000-11

Parecer: Aprovado na data 08/06/11

Obs.: O(a) pesquisador(a) deverá apresentar uma cópia do relatório final ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade de Fortaleza.

Marília Joffily Pereira da Costa Parahyba

Prof. Marília Joffily Pereira da Costa Parahyba
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFOR – COÉTICA

ANEXO 4



MEMORANDO

Nº 0. 61 / 2017 C.E.

Fortaleza (CE), 12 de Setembro de 2018.

DE: Comissão Interna de Pesquisa

PARA: Carmen Sulinete Suliano da Costa Lima – Pesquisadores

PARA: Prof. Hermano Alexandre Lima Rocha - Orientador

Cc: Jocélia Bringel – Coordenadora da Uti Neonatologia

Cc: Germana Neri Lopes – Coordenadora do Nac


REF.: PROJETO DE PESQUISA

Prezados,

Apresento o projeto intitulado “**FATORES DE RISCO AMBIENTAIS E PARA A SAÚDE ASSOCIADOS À INFECÇÃO HOSPITALAR EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DO CEARÁ, BRASIL: ESTUDO COMPARATIVO**” da Pesquisadora **Carmen Sulinete Suliano da Costa Lima** sob orientação de **Hermano Alexandre Lima Rocha**. O mesmo foi aprovado pela Plataforma Brasil através do Comitê de Ética em Pesquisa com o parecer aprovado número **160/2011**, sendo possível iniciar a coleta de dados no setor de **UTI NEONATAL/BMR e NAC** do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara.

A coleta de dados está autorizada por **90 (Noventa)** dias, a contar da presente deste memorando, ao término do prazo estipulado, o pesquisador deverá dirigir-se ao Centro de Estudos, não sendo mais possível o acesso às dependências do HGWA

Cordialmente,


Dr. Julimar Correia
Coordenador do Centro de Estudos - HGWA
Tel: 3116-8321
e-mail: cehgwa@hotmail.com