



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
CAMPUS DE SOBRAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE MACÊDO**

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES MICROBIANAS NAS UNIDADES DE TERAPIA  
INTENSIVA NEONATAL DE DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DA REGIÃO  
NORTE DO CEARÁ**

**ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dra. CAMILA GOMES VIRGINIO COELHO**

**SOBRAL  
2019**

ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE MACÊDO

PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES MICROBIANAS NAS UNIDADES DE TERAPIA  
INTENSIVA NEONATAL DE DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DA REGIÃO  
NORTE DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, *campus* Sobral, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de Concentração: Biologia Molecular e de Micro-organismos.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Camila Gomes Virginio Coelho.

SOBRAL  
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

M119p Macêdo, Antonia Jorgiane Rodrigues de.

Prevalência de Infecções Microbianas nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de dois Hospitais de Referência da Região Norte do Ceará / Antonia Jorgiane Rodrigues de Macêdo. – 2019.

94 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2019.

Orientação: Profa. Dra. Camila Gomes Virginio Coelho.

1. Infecção Nosocomial. 2. Resistência Antimicrobiana. 3. Neonato. 4. UTI. I. Título.

CDD 610

---

ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE MACÊDO

PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES MICROBIANAS NAS UNIDADES DE TERAPIA  
INTENSIVA NEONATAL DE DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DA REGIÃO  
NORTE DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, *campus* Sobral, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de Concentração: Biologia Molecular e de Micro-organismos.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Camila Gomes Virgínio Coelho.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Camila Gomes Virgínio Coelho (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Cynara Carvalho Parente (Examinadora Externa)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Francisco César Barroso Barbosa (Examinador Interno)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me permitir realizar mais um sonho.

A minha família, que é base em minha vida, pelo apoio e incentivo em todos os momentos, sem eles não seria possível.

A toda a equipe do NAC do hospital regional norte e do SAME do hospital santa casa de misericórdia de Sobral, pela colaboração, paciência e dedicação para a realização desse trabalho.

A minha orientadora, profa. Camila Gomes Virginio Coelho, pela caminhada junto a mim e dedicação para esta pesquisa.

Aos meus amigos de longas datas, Jailda de Araújo Chaves Campelo e Lucas Diogo Rosa, que sempre me incentivaram a não desanimar e forneceram energias positivas para a minha pesquisa.

A minha amiga e colega de mestrado, Maria Janaína de Paula Gomes, por todo apoio na escrita e desenvolvimento desse trabalho.

“As nuvens mudam sempre de posição, mas são sempre nuvens no céu. Assim devemos ser todo dia, mutantes, porém leais com o que pensamos e sonhamos; lembre-se, tudo se desmancha no ar, menos os pensamentos”. (Paulo Beleki)

## RESUMO

As diversas infecções associadas a área da saúde presentes em Unidades de Terapia Intensiva neonatais são as principais causas de morbidade e mortalidade nesses setores, afetando o custo da assistência médica, ao aumentar a duração do internamento juntamente com o consumo de recursos. Somado a isso, outro fator que tem contribuído para a emergência da resistência aos antibióticos, é a pressão seletiva, resultante do uso inadequado de antimicrobianos, principalmente, em UTIs. O objetivo da presente pesquisa é avaliar a frequência de infecções microbianas nas UTIs Neonatal de dois hospitais de referência da região Norte do Ceará. A coleta de dados aconteceu nas UTIs Neonatal 1 e 2 da Santa Casa de Misericórdia de Sobral e na UTI Neonatal do Hospital Regional Norte. Foram incluídos no estudo os neonatos que possuíam alguma infecção microbiana nosocomial no período de janeiro de 2014 a abril de 2018 no HRN, e no período de janeiro de 2016 a abril de 2018 na Santa Casa. Foram coletados os laudos de culturas positivas do sistema automatizado Vitek 2<sup>®</sup> (bioMérieux) dos pacientes das UTIs neonatal da Santa Casa e no HRN os laudos de cultura microbiológica fornecidos pelo sistema BD<sup>®</sup> (Becton Dickinson), como também foram realizadas as análises dos prontuários para correlacionar idade, sexo, co-morbidades e outros fatores com neonatos com infecções que foram a óbito. Os dados clínicos foram submetidos ao teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson e as variáveis com associação significativa ao óbito foram analisadas por modelo de regressão logística multinomial. Ocorreram um total de 79 infecções nosocomiais no HRN e 85 na Santa Casa confirmadas laboratorialmente. Os micro-organismos mais prevalentes foram, o *Staphylococcus epidermidis* seguido da *Klebsiella pneumoniae*. O tempo de internação < 30 dias, o uso da ventilação mecânica e a não utilização de OXI-HOOD foram fatores de risco para o óbito. Os micro-organismos isolados foram resistentes a antimicrobianos utilizados na clínica. Os resultados desse estudo, alertam para a importância de prevenir e tratar de forma adequada a disseminação de micro-organismos patogênicos nas UTIs neonatais, diminuindo os índices de mortalidade e resistência microbianas.

**Palavras-Chave:** Infecção nosocomial; Resistência antimicrobiana; Neonato; UTI.

## ABSTRACT

The diverse infections associated to the health sphere present in neonatal intensive care units (NICUs) are the main causes of morbidity and mortality in these sectors, affecting the cost of medical assistance, due to increased duration of stay together with the use of resources. Additionally, another factor which has contributed for the development of antibiotic resistance, is selective pressure, resulting from the inadequate use of antimicrobial agents, especially in ICUs. The objective of the present research is to evaluate prevalence of microbial infections in Neonatal ICUs of two reference hospitals in the Northern Region of Ceará. The data collection was carried out in the neonatal ICUs 1 and 2 of the *Santa Casa de Misericórdia de Sobral* and the neonatal ICU of the *Hospital Regional Norte (HRN)*. In this study, were included newborns with some nosocomial microbial infection in the period from January 2014 to April 2018 in the *Hospital Regional Norte*, and in the period from January 2016 to April 2018 in *Santa Casa*. The positive culture reports from the automated Vitek 2<sup>®</sup> (bioMérieux) system were collected for the patients of the nursery ICUs in *Santa Casa*, while for the HRN were collected the microbiological culture reports delivered by the BD<sup>®</sup> (Becton Dickinson) system. Furthermore, the medical records of the patients were analysed for correlating age, sex, comorbidities and other factors to neonates with infections leading to death. The clinical data was submitted to Fischer's exact test or Pearson's chi-square test and the variables with significant association to death were analysed with a multinomial logistic regression model. A total of 79 nosocomial infections in the HRN, and 85 in *Santa Casa*, were laboratory confirmed. The most prevalent micro-organisms were *S. epidermidis* followed by *K. pneumonia*. The period of hospitalization being less than 30 days, the use of mechanical ventilation, and the lack of utilization of oxygen tents were risk factors for death. The isolated micro-organisms were resistant to antimicrobials utilized in the clinic. The results of this study reinforce and warn the importance of preventing and treating in appropriate manner the dissemination of pathogenic micro-organisms in the neonatal ICUs, lessening the mortality rates and microbial resistance.

**Keywords:** Nosocomial infection; Antimicrobial resistance; Neonate; ICU.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

HRN – Hospital Regional Norte

SCC *mec* - *Staphylococcal Chromosome Cassete mec*

IFI – Infecções Fúngicas Invasivas

PBP – Proteínas de Ligação de Penicilinas

EPS – Exopolissacarídeo

CDR – Drug Resistance Gene

MDR – Gene de Resistência a Múltiplos Fármacos

MALDITOF - Dessorção ou Ionização por Laser Assistida por Matriz

API - Analytical Profile Index

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

MRSA – *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina

SOG – Sonda Orogástrica

CVP – Cateter Venoso Periférico

CVC – Cateter Venoso Central

SVD – Sonda Vesical de Demora

PAV – Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica

APGAR - Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration

CPAP - Continuous Airway Pressure

PICC - Peripherally Inserted Central Venous Catheter

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Tipos de amostras coletadas dos neonatos para identificação dos microorganismos no HRN.....	38
Gráfico 2 - Tipos de amostras coletadas dos neonatos para identificação dos microorganismos na Santa Casa.....	39
Gráfico 3 – Perfil de suscetibilidade de <i>Staphylococcus aureus</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	50
Gráfico 4 – Perfil de suscetibilidade de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	50
Gráfico 5 – Perfil de suscetibilidade de <i>Staphylococcus epidermidis</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	51
Gráfico 6 – Perfil de suscetibilidade de <i>Staphylococcus hominis</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	51
Gráfico 7 – Perfil de suscetibilidade de <i>Staphylococcus haemolyticus</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	52
Gráfico 8 – Perfil de suscetibilidade de <i>Staphylococcus coagulase (-)</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	52
Gráfico 9 – Perfil de suscetibilidade de <i>Escherichia coli</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	53
Gráfico 10 – Perfil de suscetibilidade de <i>Enterobacter cloace</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	53
Gráfico 11 – Perfil de suscetibilidade de <i>Staphylococcus capitis</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	54
Gráfico 12 – Perfil de suscetibilidade de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	54
Gráfico 13 – Perfil de suscetibilidade de <i>Staphylococcus saprophyticus</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	55

Gráfico 14 – Perfil de suscetibilidade de <i>Proteus mirabilis</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	55
Gráfico 15 – Perfil de suscetibilidade de <i>Streptococcus agalactiae</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	56
Gráfico 16 – Perfil de suscetibilidade de <i>Serratia marcescens</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	56
Gráfico 17 – Perfil de suscetibilidade de <i>Enterococcus faecium</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	57
Gráfico 18 – Perfil de suscetibilidade de <i>Enterococcus faecalis</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	57
Gráfico 19 – Perfil de suscetibilidade de <i>Enterococcus gallinarum</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	58
Gráfico 20 – Perfil de suscetibilidade de <i>Streptococcus pyogenes</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	58
Gráfico 21 – Perfil de suscetibilidade de <i>Enterobacter aerogenes</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	59
Gráfico 22 – Perfil de suscetibilidade de <i>Acinetobacter baumannii</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	59
Gráfico 23 – Perfil de suscetibilidade de <i>Staphylococcus warneri</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	60
Gráfico 24 – Perfil de suscetibilidade de <i>Burkholderia cepacia</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	60
Gráfico 25 – Perfil de suscetibilidade de <i>Streptococcus anginosus</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	61
Gráfico 26 – Perfil de suscetibilidade de <i>Proteus vulgaris</i> isolados de neonatos com infecções nosocomiais.....	61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil epidemiológico de bactérias Gram-positivas isoladas dos neonatos do HRN.....	39
Tabela 2 – Perfil epidemiológico de bactérias Gram-negativas isoladas da UTI neonatal do HRN.....	40
Tabela 3 – Perfil epidemiológico de espécies fungicas isoladas da UTI neonatal do HRN.....	40
Tabela 4 – Perfil epidemiológico de bactérias Gram-positivas isoladas dos neonatos da Santa Casa.....	41
Tabela 5 – Perfil epidemiológico de bactérias Gram-negativas isoladas da UTIs neonatais da Santa Casa.....	42
Tabela 6 – Correlação de dados clínicos dos recém-nascidos das UTIs neonatais da Santa Casa e HRN com a frequência de óbitos.....	43
Tabela 7 – Correlação de neonatos que utilizaram procedimentos invasivos com a frequência de óbitos.....	44
Tabela 8 – Correlação entre os principais antimicrobianos utilizados pelos neonatos para o tratamento das infecções nosocomiais e a frequência de óbitos.....	45
Tabela 9 – Correlação de parâmetros laboratoriais e clínicos com a frequência de óbitos de recém-nascidos com infecções microbianas das UTIs neonatais do HRN e Santa Casa.....	46
Tabela 10 – Risco relativo das variáveis com associação significativa para o óbito.....	47

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>144</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
2.1 Infecções nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal .....	17
2.2 Micro-organismos gram-positivo causadores de infecções.....	19
2.3 Micro-organismos gram-negativos causadores de infecções .....	20
2.4 Fungos patogênicos.....	22
2.5 Epidemiologia das infecções microbianas nas UTIs Neonatais.....	23
2.6 Resistência microbiana a fármacos .....	25
2.7 Diagnóstico e caracterização das infecções microbianas nas UTIs neonatais.	28
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
3.1 Objetivo geral.....	31
3.2 Objetivos específicos .....	31
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>32</b>
4.1 Tipo do estudo .....	32
4.2 Local do estudo.....	322
4.3 Período de realização do estudo.....	33
4.4 População estudada .....	33
4.5 Coleta dos dados .....	33
4.6 Identificação dos micro-organismos.....	34
4.7 Análise estatística dos dados.....	35

4.8 Aspectos éticos.....	35
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>36</b>
5.1 Coleta de informações clínicas sobre os neonatos com infecções microbianas.....	36
5.2 Perfil epidemiológico dos micro-organismos.....	37
5.3 Correlação das variáveis clínicas-patológicas com a frequência de óbitos .....	42
5.4 Perfis de suscetibilidade dos micro-organismos isolados .....	48
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>62</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>68</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO ISGH.....</b>	<b>81</b>
<b>ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UVA.....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO C – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS.....</b>	<b>90</b>
<b>ANEXO D – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO DO HOSPITAL REGIONAL NORTE.....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXO E – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SOBRAL .....</b>	<b>93</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções nosocomiais podem ser apresentadas como uma condição localizada ou sistêmica, que é resultado de uma reação adversa à presença de um micro-organismo infeccioso ou suas toxinas, sem a evidência de que a infecção esteja presente e sendo relacionada, na maioria das vezes, ao tempo de permanência do paciente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (SAHU et al., 2016).

As diversas infecções associadas à área da saúde presentes em UTIs Neonatal são as principais causas de morbidade e mortalidade nesses setores, afetando o custo da assistência médica, ao aumentar a duração do internamento juntamente com o consumo de recursos. Dentre essas infecções, a mais comum é a sanguínea, que pode vir a ocorrer pela presença de fatores intrínsecos e extrínsecos, como a idade gestacional, gênero, peso ao nascer, gravidade da doença, duração da internação, uso de antimicrobianos e a utilização de dispositivos invasivos (ERTUGRUL et al., 2016).

Ainda nesse sentido, os pacientes neonatos apresentam um sistema imunológico imaturo, que proporciona uma maior vulnerabilidade a infecções nosocomiais. Além disso, o contato com os profissionais de saúde, a administração de antimicrobianos de amplo espectro e a exposição a procedimentos invasivos, são fatores que também contribuem para a ocorrência de infecções por bactérias e fungos patogênicos (JOHNSON; QUACH, 2017).

Segundo Oliveira (2013), a grande maioria das infecções de início tardio em recém-nascidos, nas UTIs de diversos países, são causadas por bactérias Gram-positivas, como as espécies de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, os principais responsáveis pelas causas de sepse em neonatos nesses centros hospitalares.

Dentre as infecções bacterianas, as espécies de bactérias Gram-negativas, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter spp* são alguns isolados clínicos que estão associadas a surtos de infecções hospitalares em UTIs Neonatal, sendo principalmente relacionadas com a contaminação do ambiente e das mãos dos profissionais de saúde. Com o aumento da resistência apresentada por esses estipes aos antimicrobianos de amplo espectro,

tornou-se cada vez mais difícil um tratamento eficaz para superar os crescentes casos de infecções nessas unidades (MUSSI-PINHATA; NASCIMENTO, 2001; BANERJEE et al., 2017).

Dentre os diversos fungos causadores de infecções em recém-nascidos estão principalmente leveduras do gênero *Candida*. Em alguns casos, fungos como *Cryptococcus* e *Aspergillus* também podem ser isolados. Somado a isso, a candidemia é reconhecida como a infecção mais frequente em neonatos, sendo associada a taxas de mortalidade significativas. A *Candida albicans* é a espécie mais comumente isolada entre esse grupo de pacientes, apresentando uma maior virulência e mortalidade, quando comparada as espécies não-albicans (AGARWAL et al., 2017). Mas, é importante observar aumento de frequência e importância desses grupos principalmente devido a resistência aos derivados azólicos relacionada as espécies de *C. glabrata* e *C. krusei* (MERSEGUEL et al., 2015).

Ainda nesse sentido, a *Candida parapsilosis* é uma espécie não-albicans, que se destaca por sua ameaça à comunidade pediátrica, causando 17 a 50 % de fungemias em recém-nascidos e neonatos. Essa espécie apresenta mecanismos de resistência aos antifúngicos da classe azólica, tornando mais alarmante os casos de infecções por esse micro-organismo (WHALEY et al., 2017).

No estudo de Dharmapalan et al. (2017), a análise de hemoculturas de um hospital na Índia mostrou que entre as cepas Gram-positivas isoladas, o *Staphylococcus aureus* é o patógeno mais prevalente, e entre as Gram-negativas, a *Klebsiella pneumoniae* se faz mais presente. Somado a isso, 50% das cepas de *Staphylococcus aureus* são resistentes a meticilina (MRSA), e aproximadamente 95,9% dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* apresentam resistência a ampicilina e gentamicina. Algumas cepas de *Escherichia coli* isoladas mostraram resistência intermediária à ampicilina e gentamicina e ao antimicrobiano cefotaxima.

No Brasil, observa-se que cerca de 60% dos casos de mortalidade infantil estão relacionados ao período neonatal, sendo a infecção hospitalar nas UTIs umas das principais causas dessa mortalidade. De acordo com um estudo realizado no Rio de Janeiro, entre os anos de 2010 a 2012, 68,4% dos recém-nascidos hospitalizados em uma UTI, apresentaram positividade de culturas, com prevalência do gênero



*Staphylococcus* spp, seguido pela espécie *Klebsiella pneumoniae* (SILVA et al., 2013).

Para Dal-Bó, Silva, Sakae (2012), a incidência de infecções hospitalares nas UTIs Neonatal no Estado de Santa Catarina é de 45,8%, sendo as infecções primárias na corrente sanguínea e a pneumonia os principais motivos de internações nas unidades. Somado a isso, é importante ressaltar que a taxa de mortalidade nesses setores é de 12,1%, porém a mortalidade associada a essas infecções nosocomiais chega a ser de 33,8% nessa região do Sul do Brasil.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Infecções nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal**

A infecção hospitalar é definida como um processo infeccioso adquirido no hospital, que se manifesta durante a permanência do paciente no ambiente hospitalar ou até mesmo após sua alta (HORR et al., 1978). Nesse sentido, as infecções relacionadas à assistência na UTI neonatal são divididas em precoce e tardia. A infecção precoce é aquela cujo diagnóstico ocorreu nas primeiras 48 horas de vida com fator de risco materno para infecção, como o trabalho de parto menor que 37 semanas. Já a infecção tardia é aquela cujo diagnóstico ocorreu após as primeiras 48 horas de vida, como a sepse (ANVISA, 2017).

A ocorrência de infecções hospitalares nas UTIs neonatais sempre estiveram presentes, desde o surgimento desses ambientes, no século XVIII. Dessa forma, por promoverem o agravamento do estado clínico dos recém-nascidos, as infecções hospitalares representam um desafio diário, pois elas aumentam o tempo de internação, elevando os custos hospitalares, além de contribuírem para elevar as taxas de mortalidade (LOPES et al., 2012).

As infecções nosocomiais são umas das mais importantes complicações que acomete um recém-nascido, sendo umas das principais causas de mortalidade nas UTIs Neonatais. Dentre os mais comuns fatores de riscos, estão o sistema imunológico ainda imaturo do recém-nascido, o baixo peso ao nascer, o ambiente em que realizou-se o nascimento, o uso de dispositivos invasivos, a microbiota presente no ambiente da UTI, a utilização de antimicrobianos, a resposta do organismo a terapias, a presença de multirresistência, entre outros fatores (PINHEIRO, 2009; SILVA; RODRIGUES, 2015).

Ainda nesse sentido, os recém-nascidos que possuem contato com a mãe e recebem o aleitamento materno, são colonizados após o nascimento por meio das superfícies mucosas, como a nasofaringe, orofaringe, genitália externa e cordão umbilical, além da colonização na superfície da pele. Esta microbiota, se torna a primeira defesa da criança contra a proliferação de micro-organismos patogênicos (BARBOSA, 2016). Contudo, os neonatos mantidos em tratamento intensivo, são predispostos a colonização por patógenos em decorrência da dificuldade de formação

da microbiota intestinal, ocasionada pela terapia antimicrobiana, a permanência em incubadoras e a nutrição parenteral total (MANZONI et al., 2013).

Somado a isso, a falta de bactérias intestinais como o *Bifidobacterium* spp e *Lactobacillus* spp, devido às restrições da alimentação por via oral, promove um aumento da sensibilidade para a proliferação anormal no intestino, surgindo, no trato gastrointestinal, uma colonização por todos os patógenos, atuando como fonte para infecções invasivas potenciais (BARBOSA, 2016).

Os neonatos com baixo peso ao nascer, na maioria das vezes são expostos a procedimentos invasivos favorecendo a um alto risco de colonização e infecções por bactérias como o MRSA. Esta espécie é um agente etiológico comum de infecções microbianas potencialmente fatais, uma vez que se mostra resistente a diversas terapias antimicrobianas utilizadas na clínica. Desta forma, a prevenção da transmissão de MRSA nas UTIs neonatais é considerada fundamental (SHIRAI et al., 2017).

De acordo com Lopes et al. 2012, no hospital Universitário de Londrina-PR, entre o período de 2001 a 2005, a taxa média anual de infecções hospitalares neonatal foi de 18,3%, sendo que as infecções mais prevalentes eram pneumonia e sepse, ambas relacionadas ao tempo de internação superior a 60 dias e aos procedimentos invasivos como cateterismo vascular e intubação orotraqueal, os quais aumentaram três vezes o risco para sepse, e respectivamente, 2,50 e 3,26 vezes o risco para óbito.

Acrescido a isso, um estudo prospectivo realizado com 136 casos de infecções hospitalares em neonatos em um hospital universitário da França, mostrou que os recém-nascidos, cujas as mães eram tratadas com 5 dias de terapia antimicrobiana, apresentavam uma incidência global de infecções causadas pelos agentes patogênicos  $\beta$ -hemolíticos do grupo B, o *Streptococcus agalactiae* (GBS) e *Escherichia coli*. As três infecções mais relevantes eram: infecção do trato urinário, causada por *E. coli* entre bebês nascidos a termo; sepse por *Staphylococcus* coagulase negativo, que afeta crianças pré-termo; e infecções por GBS com apresentação clínica grave, como meningite, pneumonia e sepse. Aliado a isso, a exposição materna a antibióticos estava associada ao risco de infecções por cepas de bactérias resistentes a essa terapia, sendo também considerado um fator de risco para os neonatos (DIDIER et al., 2012).

Segundo Rao et al. 2017, alguns fatores como a idade gestacional, o baixo peso ao nascer e a exposição a cefalosporinas de terceira geração predispõem os neonatos a infecções nosocomiais nas UTIs. Essas infecções podem ser ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa*, que geralmente apresentam resistência ao imipenem, tornando-se um grave problema de saúde pública.

## 2.2 Micro-organismos Gram-positivo causadores de infecções

Dentre os diversos micro-organismos gram-positivos causadores de infecções em neonatos, destaca-se o *Staphylococcus aureus*. O *S. aureus* é um patógeno que pode causar uma ampla variedade de doenças, desde infecções superficiais da pele até infecções invasivas letais, como a sepse, pneumonia necrosante e endocardite. O *S. aureus* sensível a meticilina torna-se resistente a meticilina após a aquisição do elemento genético *Staphylococcal Cromossomo Cassete mec* (SCC *mec*). O SCC *mec* contem a *mecA* ou a *mecC*, que são codificadoras de proteínas de ligação à penicilina, causando a resistência a quase todos os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, tornando-se um problema de saúde no mundo (MALCOLM et al., 2016; EARLS et al., 2017).

Somado a isso, o *Streptococcus agalactiae* é uma das causas predominantes de sepse em neonatos. Atualmente, a utilização da profilaxia antibiótica tanto no parto vaginal como no cesáreo, reduziu significativamente as taxas de incidência de sepse por *S. agalactiae*. No entanto, essa espécie continua sendo umas das principais causas de morbidade e mortalidade em diversos países. Em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, a incidência de infecções por *S. agalactiae*, reduziu de 1,7 casos por mil nascidos vivos no início dos anos 90 para 0,34 casos por mil nascidos vivos após a implementação da profilaxia antibiótica durante o trabalho de parto. No Brasil, alguns estudos mostram uma incidência de 0,51 por mil nascidos vivos (EVANGELISTA; FREITAS, 2015; TZIALLA et al., 2017).

De acordo com Leong et al. (2018), as infecções relacionadas a assistência à saúde tem se tornado um evento adverso constante que afeta todo o mundo. Uma das principais causas desse evento é a resistência apresentada por alguns patógenos hospitalares, dentre eles o *Enterococcus faecalis*. A espécie *E. faecalis* é um patógeno

nosocomial emergente que pode causar infecções do sítio cirúrgico, da corrente sanguínea e endocardite. Esta cepa possui uma susceptibilidade diminuída ao meropenem, antimicrobiano de uso hospitalar, além de mostrar resistência aos antibióticos ampicilina, amoxicilina, eritromicina, ciprofloxacino e, recentemente, a vancomicina. Como são micro-organismos consideravelmente resistentes, eles persistem como contaminantes em ambientes hospitalares, mãos e jogos de cama e nos gases fecais. No cenário clínico, eles geralmente entram na circulação sanguínea por meio de processos invasivos como os cateteres (TORTORA, 2017; SIEBERS et al., 2018).

As infecções que acometem a circulação sanguínea são as principais causas de morbidade e mortalidade em centros de unidade intensiva neonatal. De acordo com alguns estudos, os micro-organismos gram-positivos são responsáveis por 59% das infecções de corrente sanguínea. Dentre as cepas isoladas mais comuns estão *Staphylococcus coagulase negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Micrococcus* spp. e *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do grupo B. Algumas apresentando resistências a antimicrobianos como meticilina, sulfametoxazol com trimetopim, eritromicina, e até mesmo, à vancomicina. Dessa maneira, se torna cada vez mais importante a presença de protocolos nessas unidades de cuidado intensivo, para identificação de tendências de resistência e seleção de antibióticos apropriados (MAMISHI et al., 2017; FRANCO-CENDEJAS et al., 2017).

### **2.3 Micro-organismos Gram-negativos causadores de infecções**

Os micro-organismos Gram-negativos estão presentes em ambientes hospitalares causando infecções. *Klebsiella pneumoniae* é a espécie mais frequente causadora de eventos nosocomiais como a bacteremia, infecções do trato urinário e pneumonia. Ela é responsável por causar surtos nas UTIs neonatais, tornando-se um desafio o combate a esta espécie, uma vez que apresenta resistência adquirida a muitas drogas, além de fatores de virulência. Os plasmídeos da *K. pneumoniae* desempenham um papel muito importante na dinâmica de transmissão da resistência microbiana no ambiente hospitalar e a produção de  $\beta$  lactamases de espectro

estendido promove uma resistência às cefalosporinas, carbapenêmicos e penicilinas. Depois da *Escherichia coli*, a *K. pneumoniae* é o patógeno que mais causa infecções na circulação sanguínea (SHANKAR et al., 2018; XIAO et al., 2018; ZAMAN et al., 2018).

Segundo Coura, Lage, Heinemann (2014), a *Escherichia coli* é um bacilo gram-negativo, anaeróbico facultativo, que de acordo com seus fatores e mecanismos, pode ser classificada em grupos, que são: enteropatogênica, enterotoxigênica, enterohemorrágica, enteroagregante e enteroinvasiva. A *E. coli* é uma das causas mais comum de infecções do trato urinário nas UTIs neonatais, além de acometer também a circulação sanguínea (BHATT et al., 2016).

Estão cada vez mais elevadas as taxas de resistência de patógenos causadores de infecções urinárias nas UTIs neonatais, sendo que mais de 95% dessas infecções são causadas pela *E. coli*. Algumas cepas de *E. coli*, isoladas em UTIs neonatais, apresentam resistências aos antimicrobianos fluorquinolonas, ampicilina e sulbactam, antibióticos utilizados na clínica para o tratamento de infecções do trato urinário, tornando-se preocupante a resistência a esses medicamentos (GUEVARA et al., 2015).

Outra bactéria Gram-negativa causadora de infecções relacionadas a assistência, é o *Acinetobacter baumannii*, um importante patógeno causador de infecções da corrente sanguínea e pneumonia, principalmente em ambientes de altos riscos, como a UTI neonatal. Nesse setor, o *A. baumannii* é responsável por 0,2 a 6,9% das bacteremias e de 8 a 25% das sepse tardias causadas por bacilos Gram-negativos. Estudos recentes, mostram um aumento constante na prevalência de cepas de *A. baumannii* resistentes a classe de antibióticos carbapenêmicos. A bacteremia causada por espécies de *A. baumannii* resistentes ao imipenem tem sido associada a uma taxa de mortalidade de 46% nas UTIs neonatais (LEE et al., 2018; SULTAN; SELIEM, 2018).

*Serratia marcescens* também é um importante patógeno relacionado a infecções nosocomiais na UTI neonatal. Nesses ambientes, sua transmissão ocorre por meio do contato das mãos dos profissionais de saúde com objetos inanimados, em neonatos com colonização intestinal e dispositivos médicos contaminados. Em situações de alto risco, como nas UTIs neonatais, *S. marcescens* é causadora de pneumonia, infecções

do trato urinário, septicemia e meningite. Essa espécie, apresenta produção de enzimas  $\beta$ -lactamases de espectro estendido, promovendo resistências aos  $\beta$ -lactâmicos e à colistina (MONTAGNANI et al., 2015; SORIA et al., 2016).

## 2.4 Fungos patogênicos

Os fungos estão cada vez mais presentes no ambiente hospitalar causando infecções nosocomiais, principalmente em UTIs neonatais. Já se sabe que alguns gêneros e espécies fúngicas isoladas de UTIs neonatais apresentam resistência aos antifúngicos, como a *Candida albicans*, as espécies de *Candida* não albicans, *Penicillium* spp, *Cladosporium* spp, *Chrysosporium* spp, *Aspergillus* spp, entre outros (MELO et al., 2009).

As infecções fúngicas invasivas (IFI) correspondem a colonização de fungos pelos tecidos profundos do organismo, como a corrente sanguínea e são denominadas, fungemia. Estas IFI possuem taxas de 1 a 1,5% de manifestações nosocomiais em recém nascidos, aumentando para 3 a 5% em crianças com muito baixo peso ao nascer e contribuem para uma grande proporção de mortes por infecções que ocorrem na UTI Neonatal. As IFI são tão graves que cerca de metade dos neonatos que sobrevivem apresentam sequelas de danos ao neurodesenvolvimento. As infecções nosocomiais por espécies de *Candida* correspondem a quarta maior causa de sepse e possui a maior taxa de mortalidade entre todas as mortes relacionadas a sepse (SU et al., 2017).

A *Candida albicans* é um fungo comensal, presente na pele, e superfícies de mucosas da cavidade oral, esôfago, trato gastrointestinal e genitourinário. Porém, em indivíduos imunossuprimidos, a *C. albicans* se torna um patógeno oportunista, capaz de causar infecções disseminadas e graves. Dentre os seus fatores de virulência, estão: adesinas associadas à superfície celular, formação de biofilmes, alterações fenotípica, morfogênese das hifas de leveduras e hidrolases secretadas (MOYES; RICHARDSON; NAGLIK, 2015; YEH; WANG; LAN, 2018).

Das espécies de *Candida* não albicans, a *C. glabrata* é a mais isolada em pacientes com candidemia na América do Norte e no Norte da Europa e ela também é o agente causador da candidíase vulvovaginal. Somado a isso a *C. parapsilosis* é responsável por 17 a 50% de todas as fungemias em recém nascidos e neonatos, e

está em segundo lugar, ficando atrás da *C. albicans*, como causadora de endocardite por *Candida*, com índice de mortalidade entre 42 a 65%. Por sua vez, a *C. tropicalis* está associada com malignidades como a Leucemia Mielóide Aguda, sendo prevalente na população idosa, com taxas de mortalidade alta, entre 30 a 70% e pacientes com neoplasias hematológicas e transplantes de medula óssea apresentam um maior risco de infecções por *C. krusei* (OLIVEIRA et al., 2014; WHALEY et al., 2017).

Nas UTIs neonatais, as espécies de *Candida* são responsáveis por 9 a 13% de todos os isolados desses setores. A *C. albicans* é a espécie mais comumente encontrada, sendo responsável por 50 a 70% dos casos de candidíase invasiva. Entretanto, alguns estudos recentes, mostram um aumento na prevalência de septicemia em neonatos por espécies de *Candida* não *albicans*, principalmente a *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*. A contaminação dos neonatos por essas espécies pode ocorrer por meio da transmissão vertical da flora materna ou através da transmissão horizontal pelas mãos dos profissionais de saúde (PERMÁN et al., 2011).

No Brasil, a prevalência de Candidemias em UTIs neonatais é de 1,8 por 1000 internações, com uma taxa de mortalidade de 49,2%, sendo a *C. parapsilosis* a espécie mais prevalente nesses setores, seguida da *C. albicans*. Alguns fatores, como a presença de cateteres venosos, nutrição parenteral e a prematuridade, contribuem significativamente para a incidência de mortes por essas espécies. Somado a isso, um estudo realizado em uma UTI neonatal do Rio Grande do Norte isolou 41 espécies de *Candida* da ponta de cateteres umbilical. As espécies mais prevalentes foram *C. albicans* (38%), *C. parapsilosis* (29%) e a *C. tropicalis* (20%) (FERNANDES et al., 2007; SANTOS et al., 2013).

## **2.5 Epidemiologia das infecções microbianas nas UTIs Neonatais**

A prevalência de infecções relacionadas a assistência nas UTIs Neonatais varia de acordo com as características do próprio recém-nascido, dos métodos de prevenção e diagnósticos disponíveis e das estruturas de cada unidade de tratamento.



As taxas gerais de infecções nosocomiais nas UTIs neonatais de países desenvolvidos variam de 8,4 a 26% (PINHEIRO et al., 2009).

Nesse sentido, a vigilância de infecções nosocomiais é parte essencial para um atendimento de qualidade aos pacientes. Porém, no Brasil, em UTIs neonatais ainda é precário o funcionamento desse sistema, gerando, na maioria das vezes uma subnotificação (ROSENTHAL et al., 2012).

Somado a isso, no Brasil, as taxas de infecções hospitalares em UTIs neonatais de hospitais de níveis terciário é de 18,9 a 57,7%, sendo que o agente etiológico mais encontrado é o *Staphylococcus aureus*, seguido da *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* (COUTO et al., 2007).

Um estudo realizado no estado de Minas Gerais, mostrou que as taxas de infecções sanguíneas na UTI neonatal, relacionadas ao uso de dispositivos invasivos é de 17,3%. As infecções por pneumonia relacionadas ao uso de ventilação mecânica somam 3,4%. Dentre os micro-organismos mais prevalentes estão o *Staphylococcus coagulase negativo* (34,4%) e o *Staphylococcus aureus* (15,6%) ambos apresentando resistência a oxacilina, que chega a 85% (URZEDO et al., 2014).

A colonização nasal por *Staphylococcus coagulase negativo* tem sido um dos fatores de risco para infecções sistêmicas subsequentes nas UTIs neonatal. Em um hospital de Goiânia, entre os anos de 2007 a 2008, ocorreu uma incidência de 55,4% infecções neonatais. Sendo que 38,3% delas eram causadas pela espécie de *S. haemolyticus* e 38% por *S. epidermidis*. Essas espécies apresentavam uma resistência a múltiplas drogas que variava de 20 a 29,9%, e uma alta prevalência do gene *mec A*, responsável pelo mecanismo de resistência à meticilina (TERNES et al., 2013).

Segundo Dias (2013), em um hospital de ensino de Fortaleza entre os anos de 2010 a 2011, 1230 recém-nascidos foram admitidos na UTI, destes, 81% adquiriram infecções, sendo 44% infecção precoce e 37% infecção tardia, com a prevalência do sexo masculino e da espécie *Staphylococcus aureus*, que apresentou 33% de resistência a penicilina. Os antimicrobianos mais prescritos foram a penicilina, gentamicina e oxacilina. Cerca de 15% desses recém-nascidos evoluíram para óbito e 94% desses óbitos eram recém-nascidos considerados prematuros, com idade

gestacional menor que 37 semanas e apenas 6% com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, considerados a termo.

Na América Latina, as taxas gerais de infecções nosocomiais nas UTIs neonatais são maiores em relação aos países desenvolvidos. Cerca de um terço dos pacientes latino-americanos que adquirem infecção na UTI neonatal possuem como desfecho, o óbito. Principalmente aqueles neonatos de extremo baixo peso e aqueles com uma infecção causada por uma bactéria gram-negativa. Entre esses patógenos, estão: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, prevalentes no México e Colômbia, e presentes em todos os países da América Latina estão *Acinetobacter* spp, *Serratia* spp.(BEREZIN; SOLÓRZANO, 2014).

## 2.6 Resistência microbiana a fármacos

A resistência microbiana é um dos graves problemas de saúde pública no mundo desde o surgimento da terapia antimicrobiana. Existem alguns fatores que tem contribuído para a emergência da resistência aos antibióticos, como a pressão seletiva, resultante do uso inadequado de fármacos, principalmente, em UTIs neonatais, em que é comum a utilização irracional de antibacterianos de amplo espectro (LUYT et al., 2014).

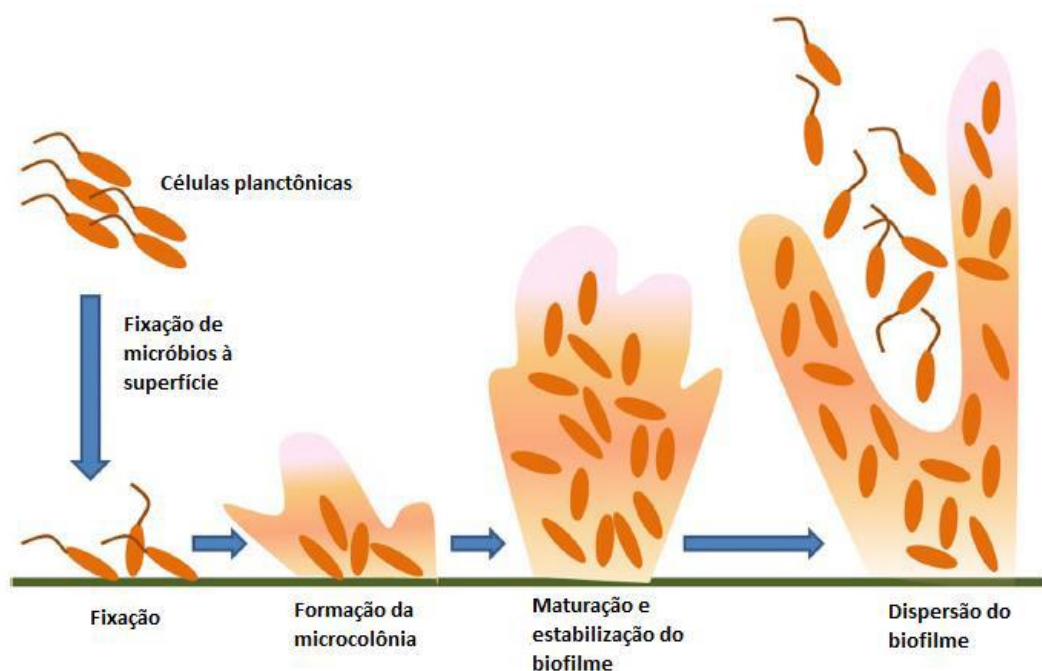
Segundo Oliveira et al. (2015), na cidade de São José do Rio Preto, São Paulo, no período de 1999 a 2008, um total de 9416 espécies bacterianas Gram-negativas de origem hospitalar apresentaram resistência a pelo menos duas classes de antibióticos. Dentre as espécies, *Acinetobacter baumannii* foi a mais prevalente, seguida pela *Klebsiella pneumoniae*, ambos devido ao aumento do uso de carbapenens e cefalosporinas em ambiente hospitalar.

Os fármacos antimicrobianos capazes de atuar no combate de infecções podem agir como bactericidas, eliminando diretamente os micro-organismos; ou como bacteriostáticos, inibindo o crescimento do micro-organismo. Desta forma, eles possuem os seguintes modos de ação sobre a bactéria: destruição da parede celular, inibição da síntese proteica, inibição da replicação e da transcrição, danos a membrana plasmática e inibição da síntese de metabólitos essenciais (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

Em vista disso, existem três linhas de defesas pelas quais os micro-organismos promovem seus mecanismos de resistência. A primeira é a formação de biofilmes, que são desenvolvidos para combater a ação dos antimicrobianos. Acrescido a isso, algumas estirpes bacterianas possuem como segunda linha de defesa a parede celular, a membrana plasmática e as bombas de efluxo. Por último, a terceira linha de defesa se manifesta quando os agentes antimicrobianos ultrapassam as duas primeiras linhas, e inclui as alterações intracelulares e a regulação de genes para proteção dos danos bactericidas (ZHOU et al., 2015).

A formação de biofilmes é iniciada quando as células microbianas livres se transportam de um meio líquido para uma superfície sólida e nelas são fixadas (Figura 1). Dessa forma, ocorre o crescimento e divisão das células fixadas mediante os nutrientes providos do meio líquido circundante. Somado a isso, ocorre produção e excreção de exopolissacarídeo (EPS), com aderência de estirpes flutuantes, aumentando a acumulação do biofilme. Por fim, liberta-se o material celular por erosão, que é a perda de células individuais ou por perda de agregadores maiores (GUPTA et al., 2016).

Figura 1 – Processo de formação do biofilme microbiano, um dos principais mecanismos de resistência microbiana.



Fonte: GUPTA et al. (2016).

Outro mecanismo de resistência bacteriana apresentado pelas enterobactérias, é a produção da enzima  $\beta$ -lactamase de espectro estendido, enzima capaz de hidrolisar o anel  $\beta$ -lactâmico presente em fármacos antimicrobianos, como as penicilinas, carbapenens e algumas cefalosporinas de amplo espectro, impedindo assim que essas drogas destruam a parede celular bacteriana (LAGO; FUENTEFRIA; FUENTEFRIA, 2010).

A alteração das proteínas de ligação de penicilinas (PBP) é outro mecanismo de resistência envolvendo a parede celular bacteriana. Essas bactérias sintetizam PBP que exibem uma mínima afinidade de ligação a alguns antimicrobianos, como meticilina nos estafilococos e a penicilina nos pneumococos e enterococos. Logo, os antimicrobianos não inibirão as PBP nesses grupos bacterianos com resistência, e assim os fármacos não exercerão suas funções, perdendo a eficácia (DECK; WINSTON, 2014).

O sistema de bombas de efluxo é um dos mecanismos pelos quais as bactérias adquirem a capacidade de gerar um efluxo ativo do medicamento da célula. Em cepas bacterianas resistentes ocorre uma produção excessiva dessa proteína. Esse excesso é responsável pelo bombeamento ativo de um antibiótico, com eficácia clínica, para fora da célula, mais rapidamente do que a sua entrada, resultando na inefetividade do fármaco (HARBISON et al., 2012).

A classe de antimicrobianos quinolonas também é alvo de resistência bacteriana. Essa resistência é atribuída a mutações nos genes que codificam duas enzimas que interagem com a droga, a DNA-girase e a topoisomerase IV de DNA. Desta forma, ocorre o impedimento da ligação das quinolonas às enzimas, evitando a inibição da síntese e mantendo a integridade do DNA bacteriano (HOOPER; JACOBY, 2015).

De acordo com Händel et al. (2015), a transferência de plasmídeos contendo genes de resistência com alterações, pelo processo de conjugação, é um mecanismo de resistência genética que promove uma importante disseminação desta mutação a nível intra e inter-espécies. A resistência plasmidial espalha-se de maneira rápida provocando uma multirresistência às drogas e com isso aumentando os problemas

relacionados com a elevação de custos com tratamento e a ausência de compostos eficazes capazes de combater bactérias patogênicas.

O uso excessivo de antifúngicos, devido a disponibilidade limitada desses medicamentos, proporciona o surgimento de resistência às drogas em espécies patogênicas de fungos. A classe azólica apresenta uma taxa de resistência cada vez mais crescente nas espécies de *Candida*, alguns dos mecanismos dessa classe incluem alterações no sistema de efluxo e mutação nos genes da via de biossíntese do ergosterol. Os níveis aumentados de RNA mensageiro (RNAm) da família de genes de resistência a fármacos (CDR) e de resistência a múltiplos fármacos (MDR) de *Candida* foram associados a resistência aos azóis (PARSAMEHER et al., 2017).

Ainda nesse sentido, o surgimento de infecções por cepas de *Candida* resistentes ao fluconazol e a outros antifúngicos comuns utilizados na clínica está crescendo cada vez mais, e isso é nítido no aumento da mortalidade associada a candidemias, com uma taxa variando entre 40 a 60 % (LEAL et al., 2018). 42% das espécies de *C. albicans* isoladas de UTIs neonatais apresentam resistência ao fluconazol e 14% à anfotericina B. Entre as espécies de *Candida* não albicans, a *C. tropicalis* possui 49% de resistência ao fluconazol e 10% de resistência a anfotericina B. Alguns estudos mostram que a *C. krusei* e *C. parapsilosis* são mais resistentes aos azóis do que a *C. albicans* e que geralmente essas espécies apresentam sensibilidade a micafungina, ao voriconazol e a caspofungina (NAZIR; MASOODI, 2018).

## **2.7 Diagnóstico e caracterização das infecções microbianas nas UTIs neonatais**

O diagnóstico microbiológico preciso e pontual está associado a uma diminuição da mortalidade e redução do tempo de internação, principalmente para infecções graves e letais. Além disso, um diagnóstico rápido, permite a escolha mais adequada da terapia antimicrobiana, contribuindo para limitar o surgimento e disseminação da resistência antimicrobiana (FLORIO et al 2018).

Dentre os métodos de diagnóstico microbiológicos, estão os métodos fenotípicos ou convencionais que incluem, os métodos manuais, semi-automatizado e automatizado, e os métodos moleculares formados pelo MALDI-TOF, PCR, RAPD, entre outros (FLORIO et al 2018). Os métodos manuais envolvem cultura, exame

microscópico e testes bioquímicos. Apesar de serem métodos precisos e confiáveis, para identificação da maioria dos patógenos microbianos, eles consomem tempo e exigem profissionais treinados para a correta identificação dos resultados (WESTBLADE et al., 2015).

O sistema API<sup>®</sup> (bioMérieux) é um método semi-automatizado, formado por um sistema padronizado que permite a identificação de cepas bacterianas Gram-positivas e Gram-negativas, além de leveduras. É um método rápido que identifica os micro-organismos através da realização de várias provas bioquímicas. Entre os sistemas API<sup>®</sup> (bioMérieux), está o API<sup>®</sup> 20 E (bioMérieux), uma versão miniaturizada de provas bioquímicas convencionais usadas para a identificação de enterobactérias e outros bacilos Gram-negativos. Ele é formado por microtubos que permite a realização de 22 provas e culturas puras isoladas em um meio de cultura (LOGAN; BERKELEY, 1984; FRANÇA et al., 2015).

Como alternativa mais rápida e de fácil implementação do que os métodos manuais existentes, surgiu o sistema automatizado Vitek 2<sup>®</sup> (bioMérieux), determinado por espectrofotometria, permite o crescimento tanto de bactérias como de fungos e a determinação das concentrações inibitórias mínimas dos micro-organismos. Essa identificação é realizada por meio de 47 testes bioquímicos com marcadores fluorescentes, que incluem assimilação de carboidratos e ácidos orgânicos e detecção de oxidases e arilamidases (OCHIUZZI et al., 2014).

O surgimento dos sistemas de diagnóstico automatizados melhorou a precisão dos testes de sensibilidade, embora os problemas com a detecção de alguns fenótipos de resistência permaneçam, levando a recomendações para o uso continuado de métodos de triagem manual. Entre esses sistemas automatizado, está o BD<sup>®</sup> Phoenix (Becton Dickinson), que permite a identificação de uma ampla gama de micro-organismos. O sistema inclui um instrumento, software, painéis descartáveis, caldos e um indicador de teste de suscetibilidade, ele pode analisar até 100 painéis de combinação de identificação e teste de suscetibilidade simultaneamente (CARROLL et al., 2006).

Entre as técnicas moleculares, a dessorção ou ionização por laser assistida por matriz (MALDI-TOF) é uma técnica de ionização suave que permite a ionização e vaporização de biomoléculas intactas de massa molecular elevada. O espectro

analisado é geralmente entre 2 a 20 kDa, uma faixa de massa molecular dominada por proteínas ribossomais. A identificação microbiana é obtida comparando o espectro observado com aqueles armazenados em bancos de dados. A MALDI-TOF tem demonstrado ser uma técnica capaz de atingir taxas de identificação corretas superior a sistemas de diagnóstico automatizados como BD<sup>®</sup> Phoenix (Becton Dickinson) e Vitek 2<sup>®</sup> (bioMérieux) (GUO et al., 2014).

Outro método molecular para diagnóstico e caracterização das infecções microbianas é a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). A PCR é bastante utilizada para detecção de genes de resistência presentes em micro-organismos, como o gene *mec A*, sendo o padrão ouro para identificação de MRSA. A técnica da PCR possui muitas vantagens em relação as técnicas convencionais, como uma maior especificidade, precisão e rapidez dos resultados. O custo da PCR é alto quando comparado aos métodos fenotípicos convencionais. Entretanto, alguns estudos mostram que a PCR possui o melhor custo-benefício quando comprado aos demais métodos de diagnóstico (PILLAI; LATHA; SARKAR, 2012).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a prevalência de infecções microbianas nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de dois hospitais de referência da região Norte do Ceará.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Identificar os micro-organismos mais prevalentes nas UTIs Neonatal dos hospitais Santa Casa de Misericórdia de Sobral e Hospital Regional Norte;
- Correlacionar peso, sexo, comorbidades e outros fatores com a frequência de neonatos que evoluíram para o óbito;
- Verificar perfil de resistência dos isolados clínicos encontrados nas UTIs Neonatais.



## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo do estudo**

Trata-se de um estudo secundário, descritivo, observacional, transversal e quantitativo. As pesquisas descritivas abordam os aspectos etiológicos, semiológicos, epidemiológicos e fisiopatológicos de uma doença, sendo utilizadas para conhecer um agravo a saúde ou doença, analisando a sua distribuição no espaço, tempo e de acordo com as características individuais. O estudo observacional é aquele em que o pesquisador não faz intervenções ou modificações de qualquer aspecto estudado. Da mesma forma, os estudos transversais são aqueles em que a exposição ao fator ou causa está presente ao efeito no mesmo momento ou intervalo de tempo analisado (HOCHMAN et al., 2005).

### **4.2 Local do estudo**

A coleta de dados aconteceu nas UTIs Neonatal 1 e 2 da Santa Casa de Misericórdia de Sobral e na UTI Neonatal do Hospital Regional Norte. A Santa Casa de Misericórdia de Sobral é referência regional e estadual, em atendimento de saúde de alta complexidade. É caracterizada como uma entidade filantrópica, contribuindo para formação de acadêmicos de áreas diversas, sendo um hospital de ensino. Possuindo 450 leitos, sendo 16 leitos das UTIs neonatais a instituição atende mais de 60 municípios da região e uma população de aproximadamente dois milhões de habitantes (CEARÁ, 2016).

O HRN é referência em atendimentos em diferentes especialidades e exames complexos. Este tem capacidade para realizar até 1.300 internações por mês. O número de leitos para internação é de 190. Por dia, pode fazer 60 cirurgias. Possuindo 20 leitos de UTI para adultos, 10 neonatal e mais 10 pediátrica, além de 30 leitos berçários de médio risco (CEARÁ, 2013).

### **4.3 Período de realização do estudo**

O presente estudo teve, como período de coleta de dados, abril de 2018 a dezembro de 2018 no Hospital Regional Norte, aprovação do comitê de ética do Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar, com o parecer de número 2.587.546 (ANEXO A). Na Santa Casa de Misericórdia de Sobral, o início da coleta de dados foi em agosto de 2018 a dezembro de 2018, após parecer de aprovação de número 2.779.198 (ANEXO B), fornecido pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual Vale do Acaraú, através da Plataforma Brasil (via online).

### **4.4 População estudada**

Foram elencados para o estudo os pacientes recém nascidos das UTIs Neonatal da Santa Casa de Misericórdia de Sobral e Hospital Regional Norte que possuíam alguma infecção por bactérias e/ou fungos patogênicos comprovados por exame microbiológico nessas unidades, no período de janeiro de 2014 a Abril de 2018 no Hospital Regional Norte e no período de janeiro de 2016 a Abril de 2018 na Santa Casa de Misericórdia de Sobral, uma vez que neste local as notificações de infecções nosocomiais passaram a ser realizadas nesse período. Foram excluídos do estudo, os pacientes que não obtiveram laudo positivo de cultura microbiológica.

### **4.5 Coleta dos dados**

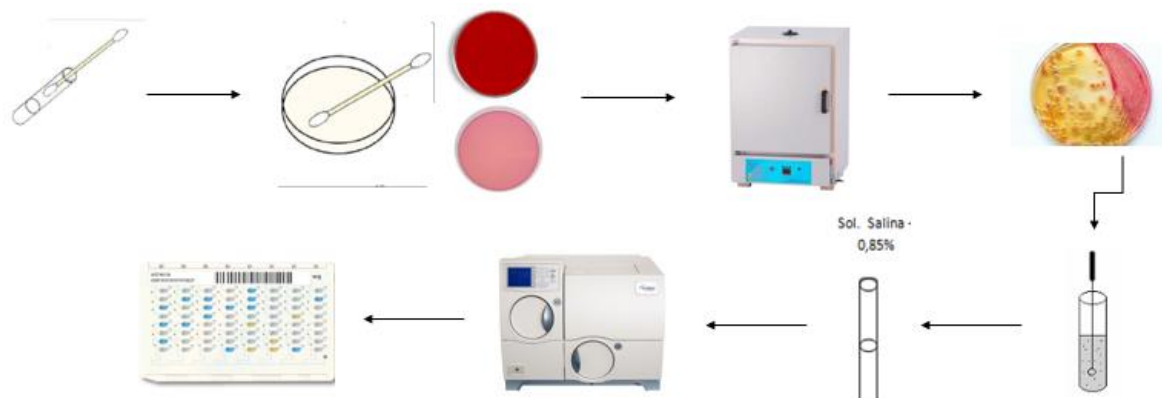
A coleta de dados foi a partir de laudos de culturas positivas do sistema de diagnóstico automatizado Vitek 2<sup>®</sup> (bioMérieux) dos pacientes das UTIs neonatal da Santa Casa de Misericórdia de Sobral e de laudos positivos do sistema BD<sup>®</sup> Phoenix (Becton Dickinson) do Hospital Regional Norte, como também foram realizadas as análises dos prontuários para correlacionar idade, sexo, comorbidades, procedimentos invasivos e outros fatores com a presença de micro-organismos patogênicos (ANEXO C).

#### 4.6 Identificação dos micro-organismos

No hospital Santa Casa de Misericórdia de Sobral, os micro-organismos foram identificados pelo sistema Vitek 2<sup>®</sup> (bioMérieux). As amostras coletadas dos pacientes foram semeadas em ágar sangue e MacConkey e incubadas por 24 h a  $\pm 37$  °C em aerobiose. Em seguida, após identificação preliminar de ser Gram-positiva ou Gram-negativa, as colônias foram diluídas em solução salina a 0,85% para obter uma turbidez de acordo com a escala 0,5 de McFarland utilizando um Densicheck. Posteriormente, os inóculos foram inseridos no equipamento por meio de uma microtubulação por aspiração, para dar início ao ensaio. As suspensões foram, automaticamente, inseridas em um cartão plástico fechado contendo 64 poços, sendo 18 poços vazios e 46 poços para testes fluorescentes e inibitórios que incluem testes de mudança de pH e derivados para detectar aminopeptidases e oxidases. Os inóculos, também foram colocados nos cartões contendo poços com concentrações específicas de antimicrobianos liofilizados para definir a resistência à antimicrobianos. Em seguida, os cartões foram incubados em um compartimento com temperatura específica para leitura da turbidimetria (Figura 2). (SPANU et al., 2003; PAIVA, 2010).

No Hospital Regional Norte foram coletados os resultados dos laudos microbiológicos laboratoriais fornecidos pelo sistema de automação BD<sup>®</sup> Phoenix (Becton Dickinson), método este que é realizado externamente ao hospital, em laboratório terceirizado.

Figura 2 – Etapas da identificação de micro-organismo pelo sistema de diagnóstico Vitek 2<sup>®</sup> (bioMérieux) da Santa Casa de Misericórdia de Sobral.



Fonte: Próprio Autor.

#### **4.7 Análise estatística dos dados**

Os dados foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e analisados adotando uma confiança de 95% no software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20,0 para Windows ( $p < 0,05$ ).

A frequência de óbitos foi cruzada com as demais variáveis clínico-patológicas e por meio dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson e as variáveis com associação significativa foram analisadas por meio de modelo de regressão logística multinomial.

#### **4.8 Aspectos éticos**

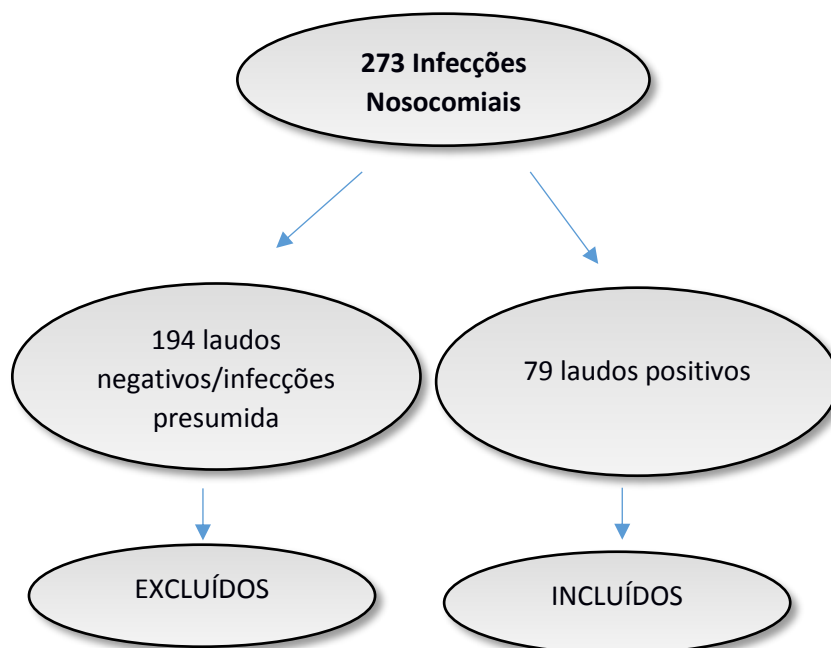
Esta pesquisa seguiu o proposto pela resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, que fornece parâmetros para os estudos nacionais envolvendo seres humanos. Tendo o princípio que para o desenvolvimento de uma pesquisa com seres humanos, na área da saúde, é necessário rigor ético e metodológico, foram obedecidos os aspectos éticos de respeito, não maleficência e equidade. Os prontuários foram analisados mediante a presença do termo de fiel depositário fornecido pelas instituições co-participantes do estudo (ANEXOS D, E).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Coleta de informações clínicas sobre os neonatos com infecções microbianas

No Hospital Regional Norte, durante o período de janeiro de 2014 a abril de 2018, ocorreram 273 infecções relacionadas a assistência na UTI neonatal. Contudo, apenas 79 destas infecções apresentaram laudos de cultura microbiológica positivos. Sendo, portanto, incluídos no estudo para análise estatística 79 infecções nosocomiais no HRN. As 194 infecções foram excluídas do estudo, pois obtiveram laudos de cultura microbiológica negativa ou foram classificadas como infecções presumidas, não sendo realizadas culturas para identificação dos micro-organismos (Figura 3).

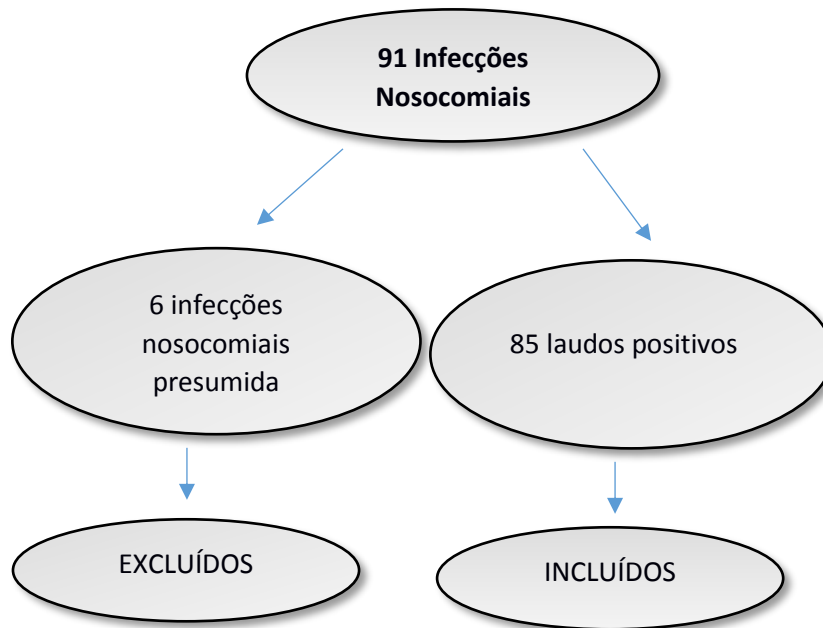
Figura 3 – Número de infecções relacionadas a assistência na UTI neonatal do Hospital Regional Norte, no período de janeiro de 2014 a abril de 2018.



Já na Santa Casa de Misericórdia de Sobral, durante o período de janeiro de 2016 a abril de 2018 ocorreram 91 infecções relacionadas a assistência nas UTIs 1 e 2. Porém, 6 destas infecções foram classificadas como presumidas, sendo

determinada apenas pelos sintomas clínicos do neonato, não sendo realizada cultura para confirmação laboratorial. Portanto, foram incluídos no estudo 85 infecções nosocomiais que possuíam laudo microbiológico positivo (Figura 4).

Figura 4 – Número de infecções relacionadas a assistência na UTI neonatal da Santa Casa de Misericórdia de Sobral, no período de janeiro de 2016 a abril de 2018.



No HRN, dos 79 neonatos com infecção, 36 (45,5%) eram do gênero feminino e 43 (54,4%) do gênero masculino. Já na Santa Casa de Misericórdia de Sobral, dos 85 recém-nascidos que adquiriram infecção, 40 (47%) eram do sexo feminino e 45 (53%) do sexo masculino.

## 5.2 Perfil epidemiológico dos micro-organismos

Entre os neonatos infectados na UTI neonatal do HRN, foram isolados um total de 105 micro-organismos, destes 53 (50,4%) foram bactérias Gram-positivas, 31 (29,5%) bactérias Gram-negativas e 21 (20%) de leveduras do gênero *Candida*. As amostras coletadas para identificação desses micro-organismos se dividiram em: 76 (72,4%) sangue, 13 (12,4%) secreções de ponta de cateteres, 1 (0,95%) ferida

cirúrgica, 6 (5,7%) líquor, 6 (5,7%) urina, 2 (1,9%) secreções oculares, 1 (0,95%) secreção de swab nasal (Gráfico 1). Já na Santa Casa, entre os recém-nascidos infectados nas UITs neonatais, foram isolados 106 micro-organismos, sendo 63 (59,4%) bactérias Gram-positivas, 40 (37,7%) bactérias Gram-negativas e apenas 3 (2,8%) de leveduras do gênero *Candida*. As amostras coletadas dos neonatos para culturas foram: 95 (89,6%) sangue, 5 (4,7%) secreções de ponta de cateteres, 3 (2,8%) secreções de swabs nasais, 2 (1,8%) secreções de swabs umbilicais e 1 (0,94%) secreção de swab oral (Gráfico 2).

Gráfico 1 – Tipos de amostras coletadas dos neonatos para identificação dos micro-organismos no HRN.

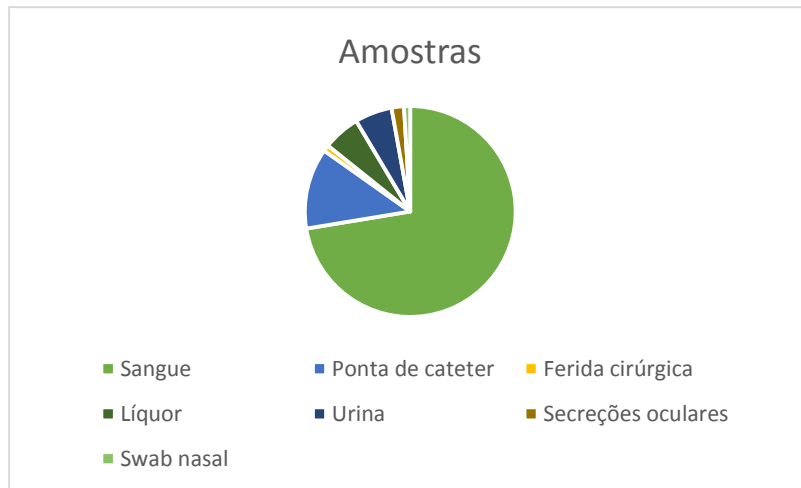
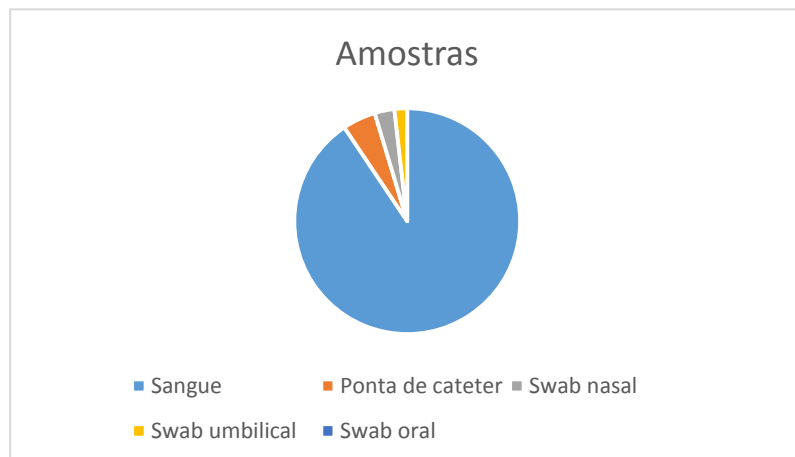


Gráfico 2 - Tipos de amostras coletadas dos neonatos para identificação dos micro-organismos na Santa Casa.



Um total de 9 espécies de bactérias Gram-positivas foram encontradas entre os neonatos do HRN. Entre essas cepas, destacaram-se o *Staphylococcus epidermidis* (54,7%), seguido do *S. aureus* (30,2%) (Tabela 1). 10 espécies de bactérias gram-negativas foram isoladas. *Klebsiella pneumoniae* (22,6%) seguida de *Escherichia coli* (19,3%) foram os bacilos Gram-negativos mais encontrados entre os neonatos com infecções (Tabela 2). Já entre as 7 espécies fúngicas isoladas de recém-nascidos da UTI neonatal do HRN, destacam-se as leveduras do gênero *Candida*. As espécies mais prevalentes foram: *C. albicans* (38,1%) e *C. parapsilosis* (28,6%) (Tabela 3).

Tabela 1 – Perfil epidemiológico de bactérias Gram-positivas isoladas dos neonatos do HRN.

<b>Gram-positivos</b>	<b>Isolados</b>	<b>Percentual</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	29	54,7%
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	30,2%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	02	3,8%
<i>Enterococcus faecium</i>	01	1,9%
<i>Staphylococcus warneri</i>	01	1,9%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	01	1,9%
<i>Streptococcus anginosus</i>	01	1,9%
<i>Staphylococcus hominis</i>	01	1,9%
<i>Enterococcus faecalis</i>	01	1,9%



Tabela 2 – Perfil epidemiológico de bactérias Gram-negativas isoladas da UTI neonatal do HRN.

<b>Gram-negativos</b>	<b>Isolados</b>	<b>Percentual</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	07	22,6%
<i>Escherichia coli</i>	06	19,3%
<i>Serratia marcescens</i>	05	16,1%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	04	12,9%
<i>Enterobacter cloacae</i>	02	6,4%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	02	6,4%
<i>Burkholderia cepacia</i>	02	6,4%
<i>Proteus vulgaris</i>	01	3,2%
<i>Achromobacter (A.) xylooxidans</i>	01	3,2%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	01	3,2%

Tabela 3 – Perfil epidemiológico de espécies fungicas isoladas da UTI neonatal do HRN.

<b>Fungos</b>	<b>Isolados</b>	<b>Percentual</b>
<i>Candida albicans</i>	08	38,1%
<i>Candida parapsilosis</i>	06	28,6%
<i>Candida guilliermondii</i>	02	9,5%
<i>Candida pelliculosa</i>	02	9,5%
<i>Candida krusei</i>	01	4,7%
<i>Candida glabrata</i>	01	4,7%
<i>Candida tropicalis</i>	01	4,7%

Entre os recém-nascidos das UTIs neonatais da Santa Casa, foram isoladas 11 espécies de cepas gram-positivas, sendo as mais prevalentes *Staphylococcus epidermidis* (55,5%) seguido de *Staphylococcus haemolyticus* (9,5%) (Tabela 1). Foram encontradas 6 espécies de cepas Gram-negativas, destacando-se *Klebsiella pneumoniae* (55%) como a mais prevalente, seguida da *Enterobacter cloace* (20%) (tabela 2). Somado a isso, foram isoladas 3 leveduras de *Candida albicans*.

Tabela 4 – Perfil epidemiológico de bactérias Gram-positivas isoladas dos neonatos da Santa Casa.

<b>Gram-positivas</b>	<b>Isolados</b>	<b>Percentual</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	35	55,5%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	06	9,5%
<i>Staphylococcus aureus</i>	05	7,9%
<i>Staphylococcus hominis</i>	04	6,3%
<i>Staphylococcus coagulase (-)</i>	04	6,3%
<i>Enterococcus faecalis</i>	04	6,3%
<i>Staphylococcus capitis</i>	01	1,6%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	01	1,6%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	01	1,6%
<i>Enterococcus faecium</i>	01	1,6%
<i>Enterococcus gallinarum</i>	01	1,6%

Tabela 5 – Perfil epidemiológico de bactérias Gram-negativas isoladas da UTIs neonatais da Santa Casa.

Gram-negativos	Isolados	Percentual
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22	55%
<i>Enterobacter cloace</i>	08	20%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	05	12,5%
<i>Serratia marcescens</i>	02	5%
<i>Escherichia coli</i>	02	5%
<i>Proteus mirabilis</i>	01	2,5%

### 5.3 Correlação das variáveis clínicas-patológicas com a frequência de óbitos.

A tabela 6 mostra que no HRN ocorreu uma frequência de 32 (61,5%) óbitos e esta foi superior a do hospital Santa Casa, 20 (38,5%) óbitos, essa frequência superior do HRN com relação ao hospital Santa Casa apresentou significância estatística ( $p < 0,05$ ). Os neonatos que possuíram um tempo de internação hospitalar  $< 30$  dias foram mais propensos ao óbito (65,4%) quando comparado com aqueles neonatos com o tempo de internação  $> 30$  dias (34,6%), sendo observado diferença significativa entre esses parâmetros analisados ( $p < 0,05$ ). 65,4% dos óbitos foram de neonatos com baixo peso ao nascer ( $< 2000$  g) e apenas 34,6% dos óbitos, de recém-nascidos com peso normal ( $> 2000$  g). 129 (85,4%) dos neonatos foram considerados prematuros (idade gestacional  $< 37$  semanas) e apresentaram um maior risco para o óbito (83,7%) quando comparado aos neonatos cujas as mães possuíam uma idade gestacional  $> 37$  semanas. 120 (93,8%) dos recém-nascidos apresentaram um apgar entre 3 e 4 no 5º minuto, sendo classificados com asfixia moderada, esses neonatos foram mais susceptíveis ao óbito (95%) quando comparados aos neonatos com asfixia grave (5%). A maioria dos neonatos possuíram um tempo de internação  $< 30$  dias na UTI (54,6%) aumentando a frequência de óbitos (65,4%) quando comparado aos neonatos com tempo de internação na UTI  $> 30$  dias (34,6%). As variáveis sexo, peso ao nascer, tipo de parto, idade gestacional, apgar no 5º minuto e duração da internação na UTI não apresentaram significância estatística ( $p > 0,05$ ) para o óbito.

Tabela 6 – Correlação de dados clínicos dos recém-nascidos das UTIs neonatais da Santa Casa e HRN com a frequência de óbitos.

	Total		Óbito				p-Valor
			Não		Sim		
<b>Hospital</b>							
Santa Casa	85	51,8%	65*	58,0%	20	38,5%	<b>0,020</b>
HRN	79	48,2%	47	42,0%	32*	61,5%	
<b>Sexo</b>							
Masculino	88	53,7%	62	55,4%	26	50,0%	0,522
Feminino	76	46,3%	50	44,6%	26	50,0%	
<b>Peso ao nascer</b>							
<2.000g	110	67,1%	76	67,9%	34	65,4%	0,754
>2.000g	54	32,9%	36	32,1%	18	34,6%	
<b>Tipo de parto</b>							
Vaginal	77	51,0%	57	53,3%	20	45,5%	0,383
Cesáreo	74	49,0%	50	46,7%	24	54,5%	
<b>Idade gestacional</b>							
<37 semanas	129	85,4%	88	86,3%	41	83,7%	0,671
>37 semanas	22	14,6%	14	13,7%	8	16,3%	
<b>Apgar no 5 minuto</b>							
Asfixia grave	8	6,3%	6	6,8%	2	5,0%	0,694
Asfixia moderada	120	93,8%	82	93,2%	38	95,0%	
<b>Duração da internação na UTI</b>							
<30 dias	89	54,6%	55	49,5%	34	65,4%	0,058
>30 dias	74	45,4%	56	50,5%	18	34,6%	
<b>Duração internação hospitalar</b>							
<30 dias	61	37,7%	27	24,5%	34*	65,4%	<b>&lt;0,001</b>
>30 dias	101	62,3%	83*	75,5%	18	34,6%	

\*p&lt;0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

A tabela 7 apresenta a correlação de neonatos que utilizaram procedimentos invasivos com a frequência de óbitos. 15,4% dos neonatos que evoluíram para o óbito faziam uso de SVD, enquanto apenas 4,5% dos neonatos vivos fizeram uso de SVD ( $p < 0,05$ ). Os recém-nascidos que utilizaram oxigenoterapia por CPAP (43,8%) e OXI-HOOD (30,9%) apresentaram um menor risco para o óbito (30,8%, 7,7%, respectivamente), sendo observado significância estatística ( $p < 0,05$ ). 13,5 % dos óbitos fizeram uso de dreno, enquanto apenas 1,8% dos recém-nascidos vivos utilizaram dreno ( $p < 0,05$ ). Nesse sentido, 71,2% dos óbitos fizeram uso da ventilação mecânica, enquanto apenas 41,4% dos neonatos vivos utilizaram ventilação mecânica ( $p < 0,001$ ). A utilização dos dispositivos cateter umbilical, PICC, SOG, CVP, CVC, dissecação venosa e dos procedimentos cirúrgicos não influenciaram de forma significativa ( $p > 0,05$ ) na frequência de óbitos dos neonatos com infecções microbianas.

Tabela 7 – Correlação de neonatos que utilizaram procedimentos invasivos com a frequência de óbitos na Santa Casa e HRN.

	Total		Óbito				p-Valor
			Não		Sim		
<b>Procedimentos invasivos</b>							
Cateter Umbilical	115	71,0%	80	72,7%	35	67,3%	0,478
PICC	81	50,0%	55	50,0%	26	50,0%	1,000
SOG	129	79,6%	92	83,6%	37	71,2%	0,066
CVP	91	56,2%	61	55,5%	30	57,7%	0,789
CVC	39	24,1%	29	26,4%	10	19,2%	0,322
SVD	13	8,0%	5	4,5%	8*	15,4%	<b>0,018</b>
CPAP	71	43,8%	55*	50,0%	16	30,8%	<b>0,021</b>
OXI HOOD	50	30,9%	46*	41,8%	4	7,7%	<b>&lt;0,001</b>
Dreno	9	5,6%	2	1,8%	7*	13,5%	<b>0,003</b>
Dissecação venosa	16	9,9%	9	8,2%	7	13,5%	0,293
Ventilação mecânica	83	50,9%	46	41,4%	37*	71,2%	<b>&lt;0,001</b>
Procedimentos cirúrgicos	146	89,0%	99	88,4%	47	90,4%	0,704

\* $p < 0,05$ , teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

A tabela 8 mostra a correlação entre os principais antimicrobianos utilizados pelos neonatos para o tratamento das infecções microbianas e a frequência de óbitos. Os antibióticos mais utilizados para o tratamento das infecções neonatais foram a amicacina (64,8%), seguido do meropenem (64,7%), ambos não apresentaram influencia estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) sobre a frequência de óbitos. Por outro lado, 22,6% dos recém-nascidos que não evoluíram para o óbito, foram tratados com o antifúngico fluconazol, sendo observado para esse parâmetro uma significância estatística ( $p < 0,05$ ) quando comparado com aqueles que foram a óbito (8,0%).

Tabela 8 – Correlação entre os principais antimicrobianos utilizados pelos neonatos para o tratamento das infecções nosocomiais e a frequência de óbitos.

	Total		Óbito		p-Valor		
			Não	Sim			
<b>Antimicrobiano</b>							
Amicacina	103	64,8%	72	66,7%	31	60,8%	0,469
Meropenem	101	64,7%	67	63,2%	34	68,0%	0,559
Vancomicina	83	53,2%	55	51,9%	28	56,0%	0,631
Oxacilina	57	35,8%	39	36,1%	18	35,3%	0,920
Cefepime	46	29,5%	31	29,2%	15	30,0%	0,923
Fluconazol	28	17,9%	24*	22,6%	4	8,0%	<b>0,026</b>
Anfotericina B	21	13,5%	13	12,3%	8	16,0%	0,523
Cefotaxima	13	8,2%	9	8,3%	4	7,8%	0,916
Eritromicina	8	5,0%	6	5,6%	2	3,9%	0,660

\* $p < 0,05$ , teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

A Tabela 9 apresenta a correlação de parâmetros laboratoriais e clínicos com a frequência de óbitos de recém-nascidos com infecções microbianas das UTIs neonatais do HRN e Santa Casa. Foi possível observar que 51,9% dos neonatos que foram a óbito apresentaram um aumento no número de neutrófilos de forma significativa ( $p < 0,05$ ), quando comparado com os neonatos que não evoluíram para o óbito. Da mesma forma, foi possível constatar que, aqueles neonatos que vinham referenciados de outros hospitais para a Santa Casa e HRN evoluíram mais para o óbito (51,9%), de forma significativa ( $p < 0,05$ ), quando comparados com aqueles que

nasceram no HRN e na Santa Casa (48,1%). As principais condições de base apresentadas pelos neonatos com infecções microbianas nosocomiais foi, a prematuridade (53,7%), seguida dos distúrbios respiratórios (18,9%). A grande maioria dos neonatos apresentou alterações hematológicas como: leucocitose (53,1%) e proteína C reativa (83,1%), e fez uso de antibioticoterapia prévia (88,5%). Esses parâmetros não apresentaram significância estatística com a frequência de óbitos.

Tabela 9 – Correlação de parâmetros laboratoriais e clínicos com a frequência de óbitos de recém-nascidos com infecções microbianas das UTIs neonatais do HRN e Santa Casa.

	Total		Óbito				p-Valor
			Não		Sim		
<b>Condições de base</b>							
Respiratórias	31	18,9%	23	20,5%	8	15,4%	0,323
Prematuridade	88	53,7%	62	55,4%	26	50,0%	
Cardíacas	4	2,4%	3	2,7%	1	1,9%	
Distúrbios gastrintestinais	10	6,1%	4	3,6%	6	11,5%	
Outros	31	18,9%	20	17,9%	11	21,2%	
<b>Parâmetros hematológicos</b>							
Leucocitose	85	53,1%	62	57,4%	23	44,2%	0,118
Leucopenia	27	16,9%	15	13,9%	12	23,1%	0,146
Neutrofilia	61	38,1%	34	31,5%	27*	51,9%	<b>0,013</b>
Neutropenia	52	32,5%	39	36,1%	13	25,0%	0,160
Plaquetopenia	77	48,1%	48	44,4%	29	55,8%	0,179
Desvio a esquerda	75	46,9%	47	43,5%	28	53,8%	0,220
Proteína C reativa > 0,3	128	83,1%	86	81,1%	42	87,5%	0,329
<b>Procedência da Criança</b>							
Hospital	101	61,6%	76*	67,9%	25	48,1%	<b>0,015</b>
Outro hospital	63	38,4%	36	32,1%	27*	51,9%	
<b>Antibioticoterapia prévia</b>							
Não	16	9,8%	10	8,9%	6	11,5%	0,600
Sim	148	90,2%	102	91,1%	46	88,5%	

\*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %). \*\*Secreções = oculares, traqueal ou nasal.

A tabela 10 apresenta a razão de chance (OR) das variáveis com associação significativa para o óbito. É possível constatar que os neonatos com tempo de internação hospitalar < 30 dias possuem uma chance de 7,34 vezes mais de evoluírem para o óbito. Da mesma forma, os neonatos que fizeram uso da oxigenação do tipo OXI HOOD têm um risco de 8,86 vezes menor para o óbito, sendo um fator de proteção. O uso da ventilação mecânica também mostrou ser um fator de risco letal, pois os neonatos que fizeram uso da ventilação mecânica apresentaram uma chance de 3,41 vezes mais de evoluírem para o óbito. As demais variáveis com significância estatística: hospital, SVD, CPAP, dreno, fluconazol, neutrofilia e procedência não apresentaram razão de chance para o óbito.

Tabela 10 – Razão de chance das variáveis com associação significativa para o óbito.

	p-Valor	OR Ajustada (IC 95%)
<b>Óbito</b>		
Hospital (Santa Casa)	0,836	-
Duração da internação hospitalar (<30 dias)	<b>&lt;0,001</b>	<b>7,34 (2,88-18,71)</b>
SVD (sim)	0,712	-
CPAP (sim)	0,629	-
OXI HOOD (não)	<b>0,003</b>	<b>8,86 (2,06-38,14)</b>
Dreno (sim)	0,317	-
Ventilação mecânica (sim)	<b>0,009</b>	<b>3,41 (1,36-8,52)</b>
Fluconazol (sim)	0,455	-
Neutrofilia (sim)	0,751	-
Procedência (hospital)	0,852	-

\*p<0,05, regressão logística multinomial.



#### 5.4 Perfis de suscetibilidade dos micro-organismos isolados.

Os gráficos 03 a 26 apresentam o perfil de suscetibilidade dos micro-organismos isolados de neonatos com infecções nosocomiais das UTIs neonatais do HRN e Santa Casa. De 21 cepas de *S. aureus* isoladas, 80 % apresentou resistência a clindamicina, eritromicina e norfloxacino, 60 % a vancomicina e apresentaram sensibilidade aos antimicrobianos: teicoplanina e ácido fusídico (Gráfico 03). As cepas de *K. pneumoniae* (n = 29) apresentaram resistência a ampicilina (100%), ampicilina + Sulbactan (78,6%), ceftriaxona (78,6%), cefuroxima (78,6%) e sensibilidade aos antibióticos: colistina (96,4%), ertapenem (89,3%) e meropenem (82,1%) (Gráfico 04). Das 64 cepas de *S. epidermidis* isolados, 71,6% foram resistentes a clindamicina, 79,5% a eritromicina, 77 % ao sulfametoxazol + trimetropim, 85,1% a oxacilina e foram sensíveis ao norfloxacino (75,7%), a rifampicina (77 %), e a teicoplanina (93,2%) (Gráfico 05). *S. hominis* (n = 5) apresentou resistência a eritromicina (60%) e ao sulfametoxazol + trimetropim (60%) e sensibilidade a linezolida (100%), teicoplanina (100%) e ácido fusídico (100%) (Gráfico 06). *Staphylococcus haemolyticus* (n = 7) foram resistentes a eritromicina (100%) e a oxacilina (100%) e 80% sensíveis a vancomicina, teicoplanina e ácido fusídico (Gráfico 07).

As 4 cepas de *S. coagulase* (-) apresentaram resistência a penicilina e sensibilidade a ceftazidima e vancomicina (Gráfico 08). Os isolados de *E. coli* (n = 8) foram resistentes a ampicilina (80%) e sensíveis a amicacina, colistina, imipenem e tigecilina (Gráfico 09). *E. cloace* (n = 10), apresentaram resistência a ampicilina, ampicilina + sulbactan, ceftriaxona, cefuroxima e gentamicina e sensibilidade a colistina, ertapenem e tigecilina (Gráfico 10). O *Staphylococcus capitis* aos antibióticos clindamicina, eritromicina, ciprofloxacino, norfloxacino e sensível a vancomicina, tigecilina e rifampicina (Gráfico 11). Os 9 isolados de *P. aeruginosa* foram todos resistentes a ampicilina e a ampicilina + sulbactan e apresentaram 80 % de sensibilidade a colistina e ao ertapenem (Gráfico 12). O isolado de *S. saprophyticus* foi resistente a eritromicina e a benzilpenicilina (Gráfico 13) e o *P. mirabilis* a tigecilina (Gráfico 14). A cepa de *S. agalactiae* não foi resistente aos antibióticos testados, porém apresentou um perfil de sensibilidade intermediário ao norfloxacino (Gráfico 15).

Os isolados de *S. marcescens* apresentaram 100% de resistência a ampicilina e sensibilidade aos antibióticos amicacina (100%) e imipenem (80%) (Gráfico 16). *E. faecium* (n = 2) foram resistentes a clindamicina e eritromicina e sensíveis ao ciprofloxacino, gentamicina e moxifloxacino (Gráfico 17). *E. faecalis* (n = 5) foram resistentes a eritromicina e 66,7% apresentaram perfil de sensibilidade intermediário a vancomicina (Gráfico 18). A cepa de *E. gallinarum* foi resistente a clindamicina e sensível aos demais antibióticos testados (Gráfico 19). Os isolados de *S. pyogenes* (n = 2) foram sensíveis a todos os antibióticos testados (Gráfico 20). *E. aerogenes* apresentou resistência a ampicilina, ceftriaxona, imipenem, piperacilina + tazobactam e sensibilidade a cefepime, colistina e meropenem (Gráfico 21). Os 2 isolados de *A. baumannii* foram resistentes a vários antimicrobianos como: ampicilina, cefepime, amicacina, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem e sensíveis a apenas três antibióticos: colistina, ertapenem e meropenem (Gráfico 22).

O *S. warneri* apresentou resistência a eritromicina e perfil de sensibilidade intermediário a rifampicina (Gráfico 23). Os isolados de *B. cepacia* (n = 2) foram resistentes a ampicilina +sulbactam, ciprofloxacino, colistina, imipenem, piperacilina +tazobactam e sensíveis a apenas cefepime, ceftazidina, meropenem e tigecilina (Gráfico 24). A cepa de *S. anginosus* foi resistente a sulfametoxazol+trimetopim, a oxacilina e tetraciclina e sensível aos demais antimicrobianos testados (Gráfico 25). Por fim, o isolado de *P. vulgaris* foi resistente a ampicilina, cefuroxima e colistina (Gráfico 26).

Gráfico 3 – Perfil de suscetibilidade de *Staphylococcus aureus* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

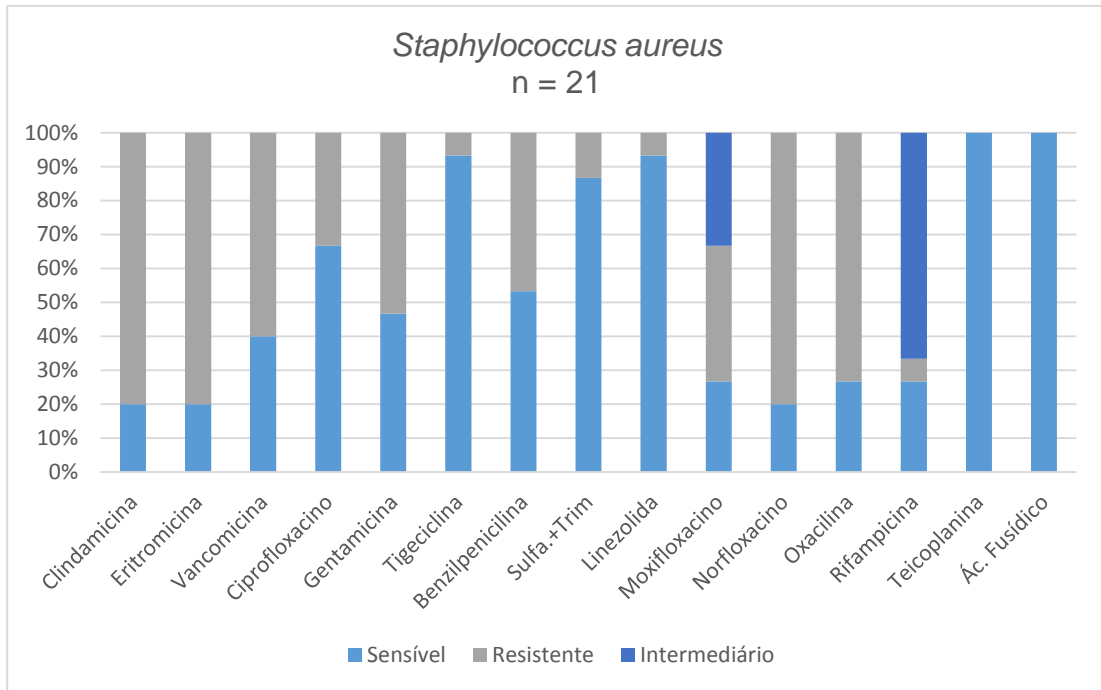


Gráfico 4 – Perfil de suscetibilidade de *Klebsiella pneumoniae* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

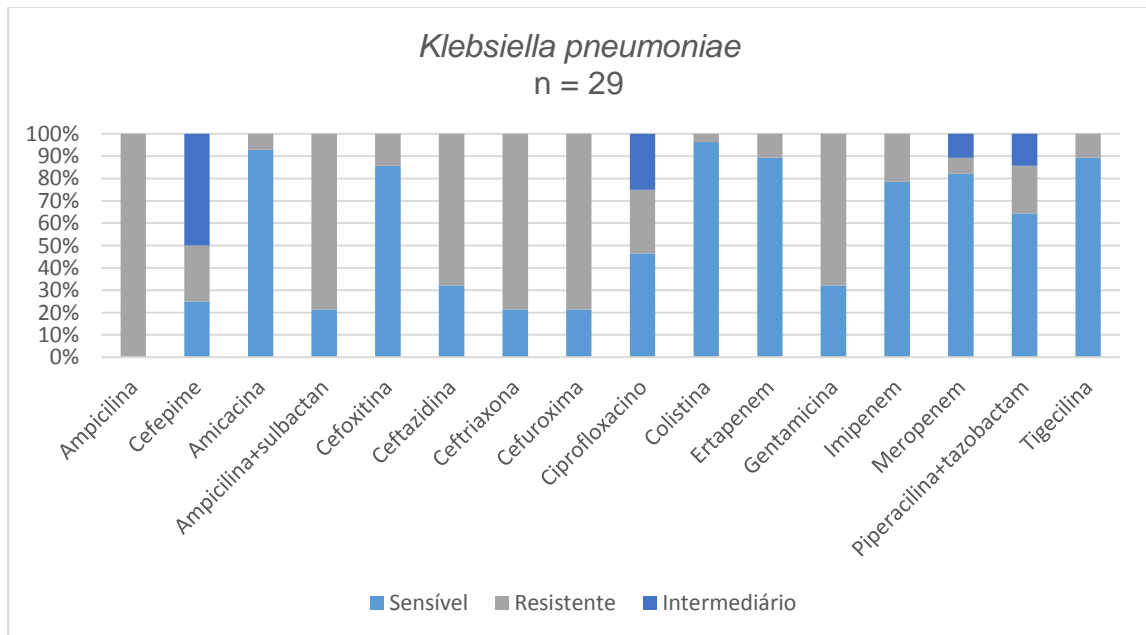


Gráfico 5 – Perfil de suscetibilidade de *Staphylococcus epidermidis* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

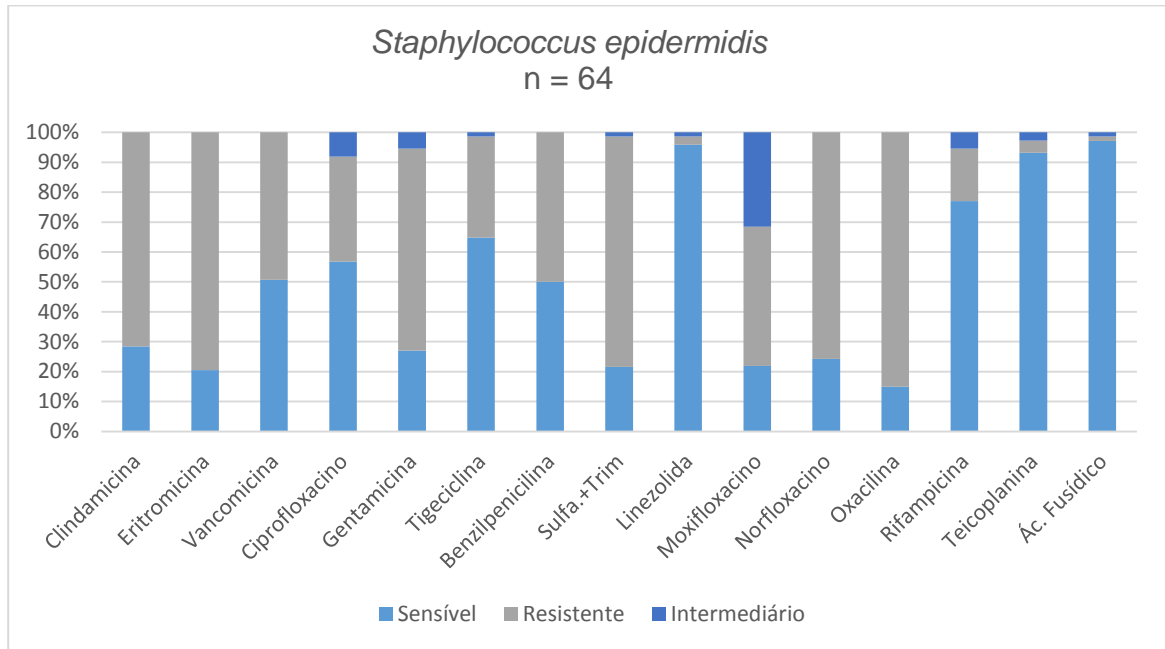


Gráfico 6 – Perfil de suscetibilidade de *Staphylococcus hominis* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

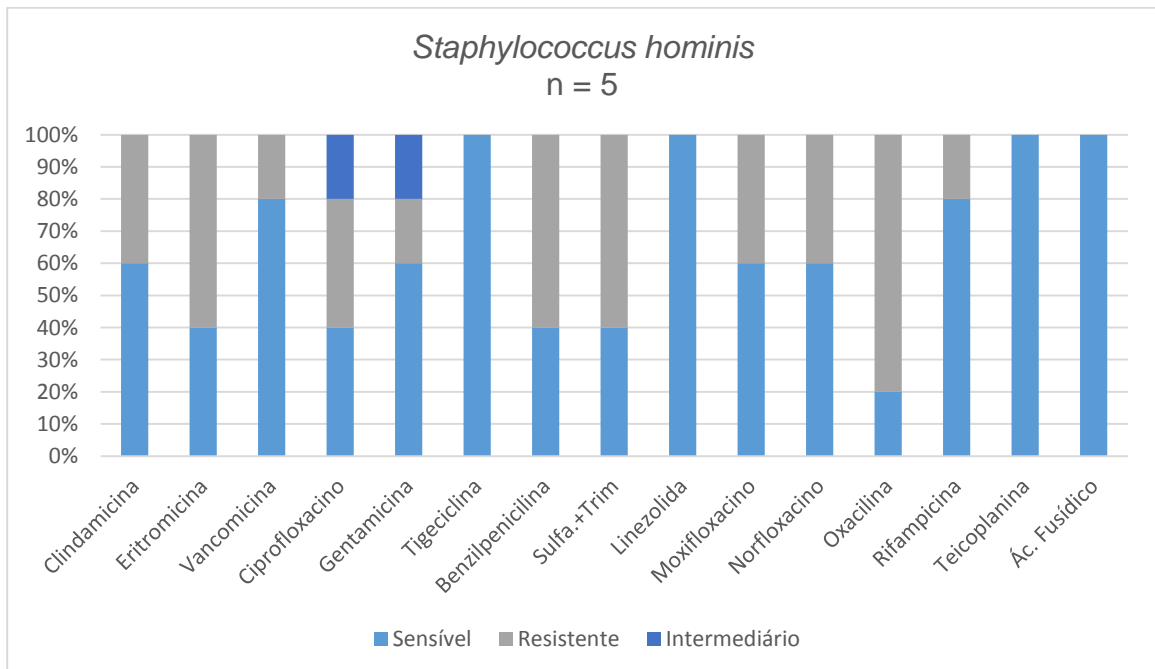


Gráfico 7 – Perfil de suscetibilidade de *Staphylococcus haemolyticus* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

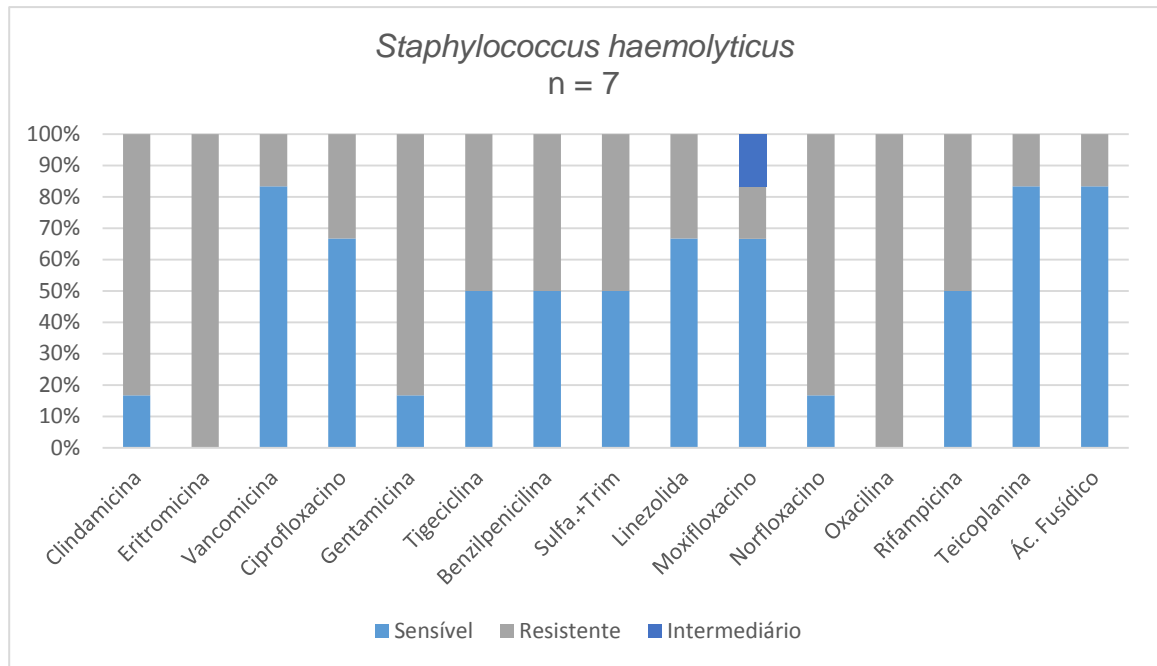


Gráfico 8 – Perfil de suscetibilidade de *Staphylococcus coagulase (-)* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

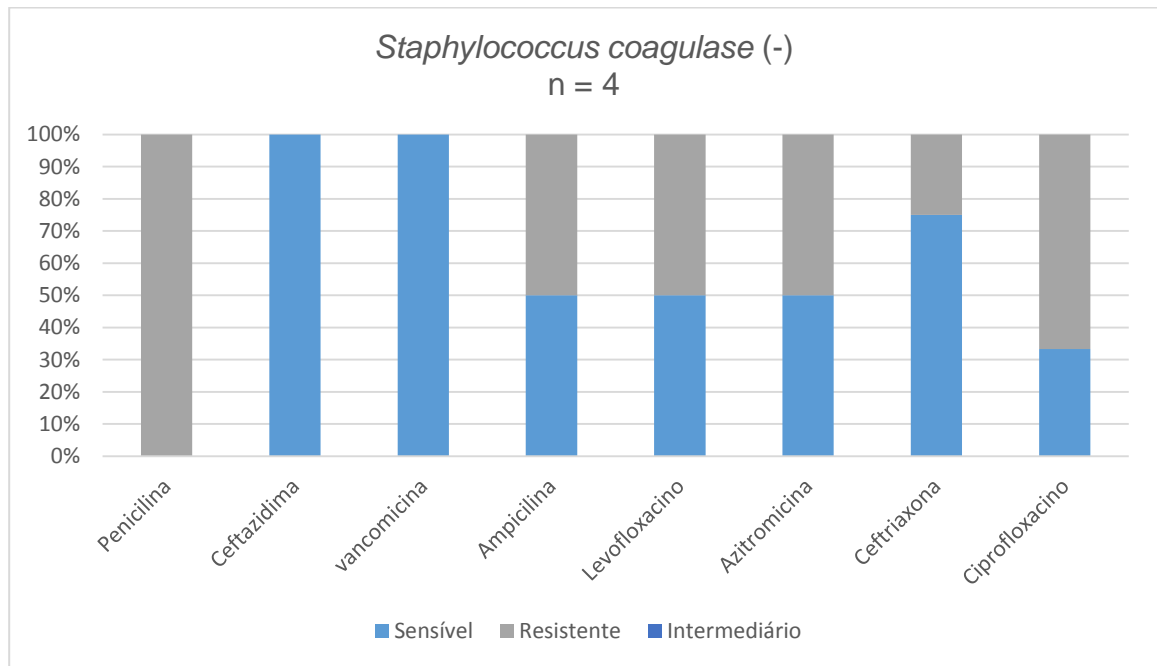


Gráfico 9 – Perfil de suscetibilidade de *Escherichia coli* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

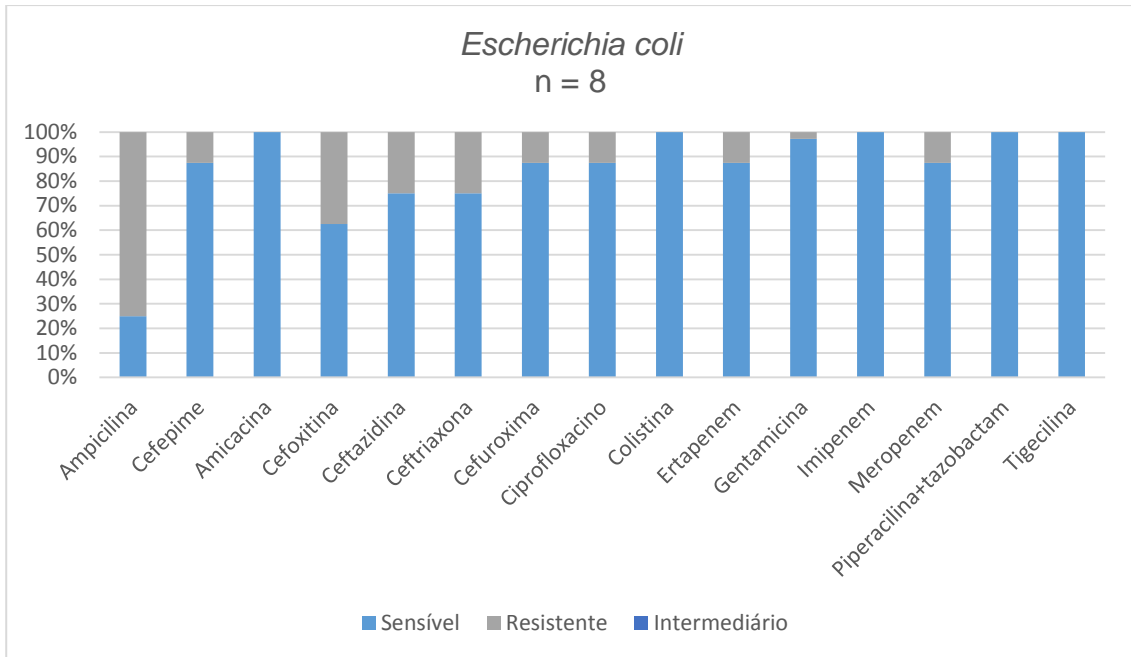


Gráfico 10 – Perfil de suscetibilidade de *Enterobacter cloace* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

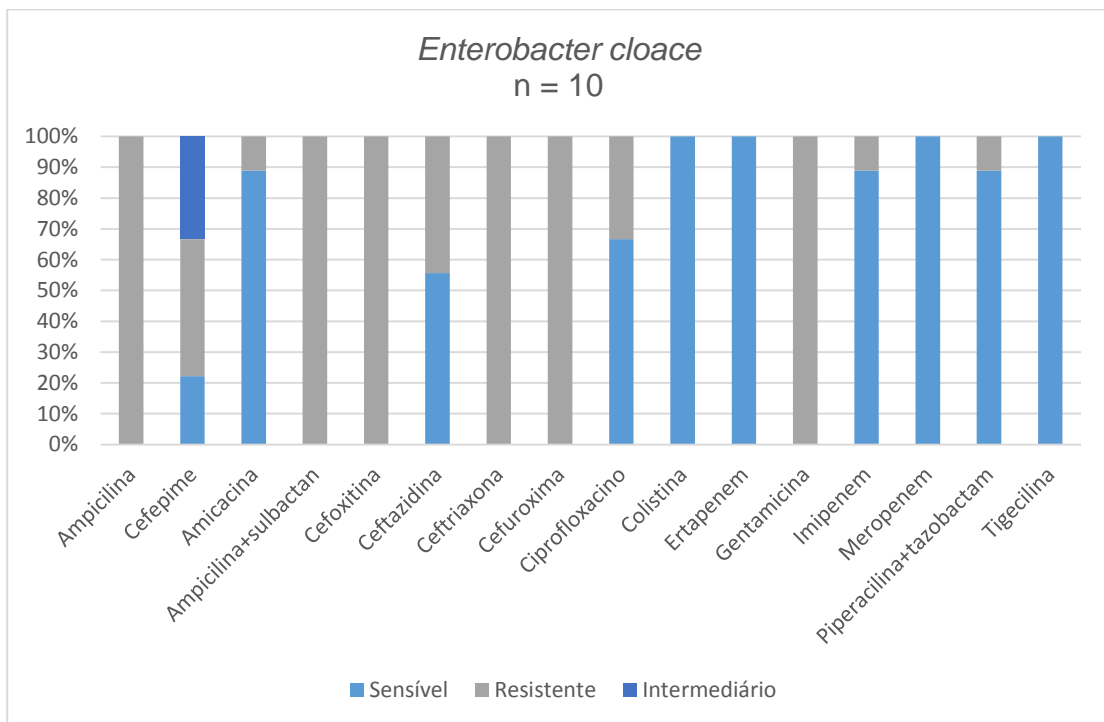


Gráfico 11 – Perfil de suscetibilidade de *Staphylococcus capitis* isolado de neonatos com infecções nosocomiais.

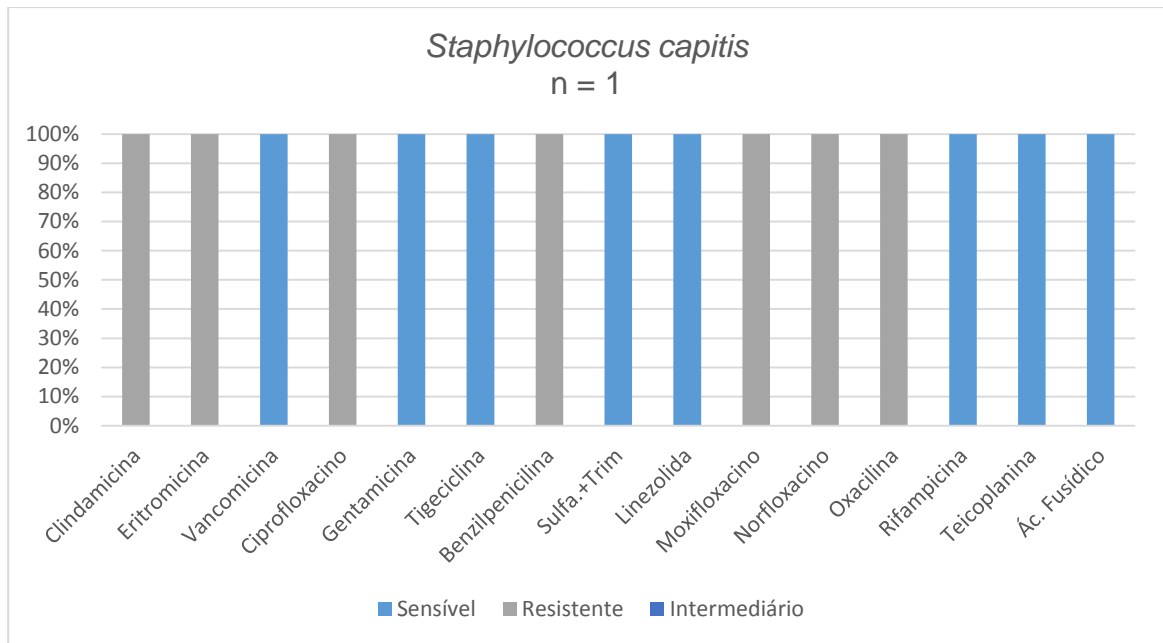


Gráfico 12 – Perfil de suscetibilidade de *Pseudomonas aeruginosa* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

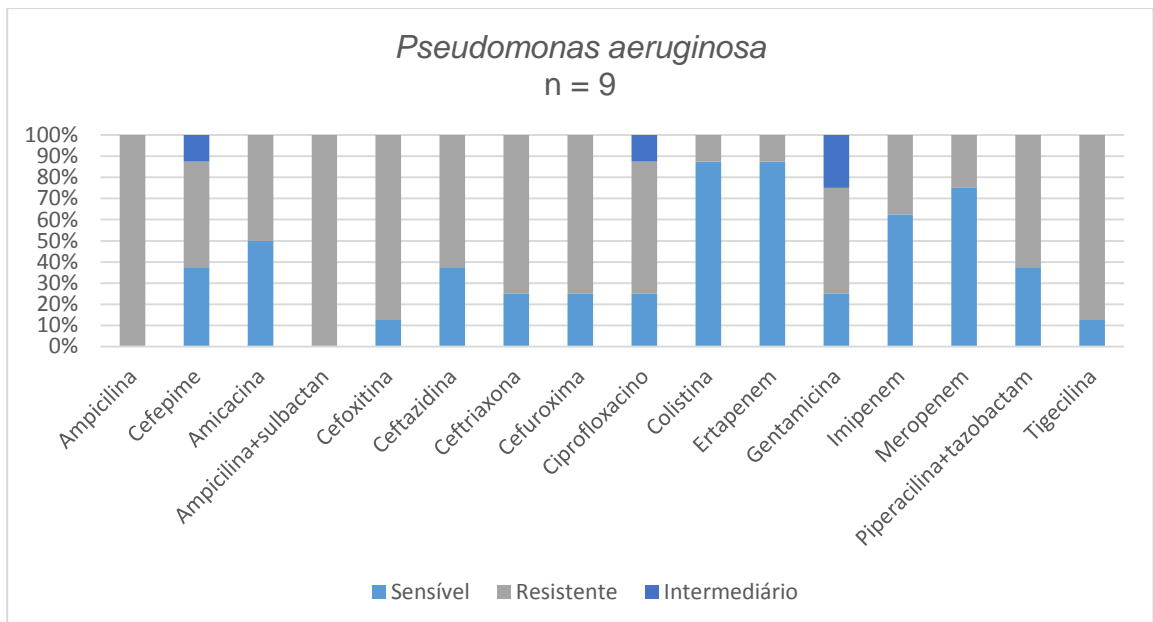


Gráfico 13 – Perfil de suscetibilidade de *Staphylococcus saprophyticus* isolado de neonatos com infecções nosocomiais.

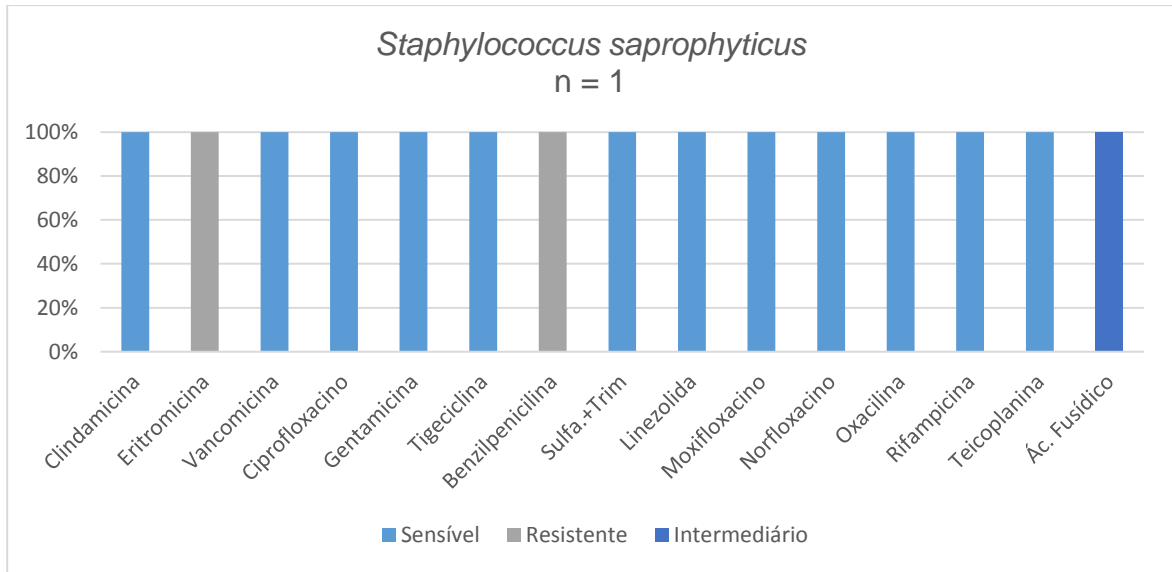


Gráfico 14 – Perfil de suscetibilidade de *Proteus mirabilis* isolado de neonatos com infecções nosocomiais.

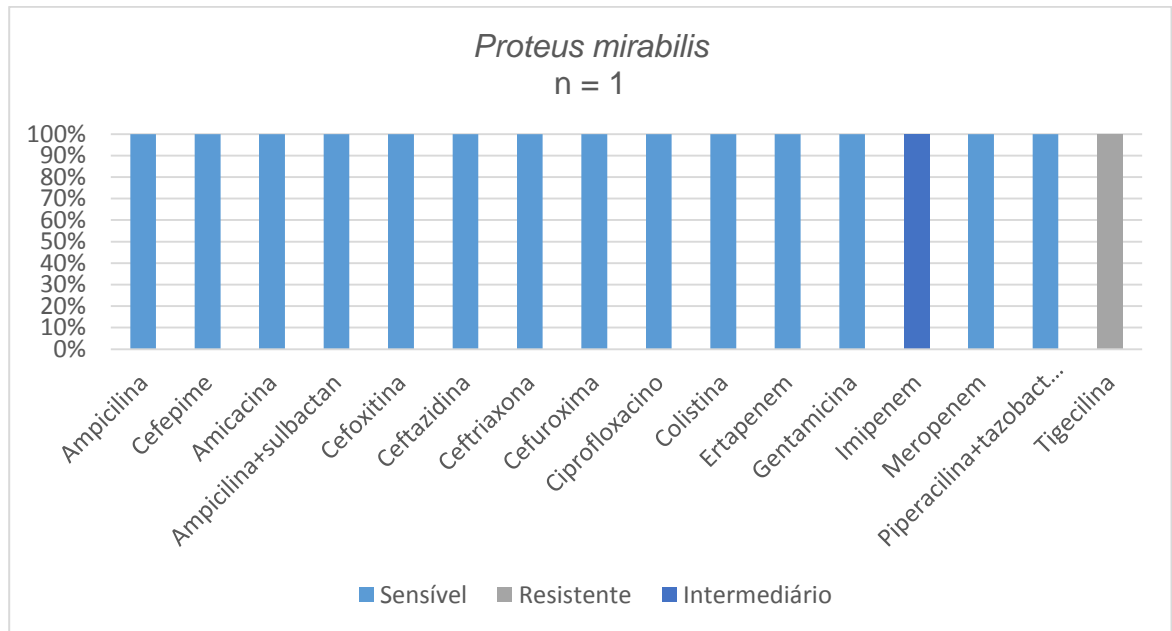




Gráfico 15 – Perfil de suscetibilidade de *Streptococcus agalactiae* isolado de neonatos com infecções nosocomiais.

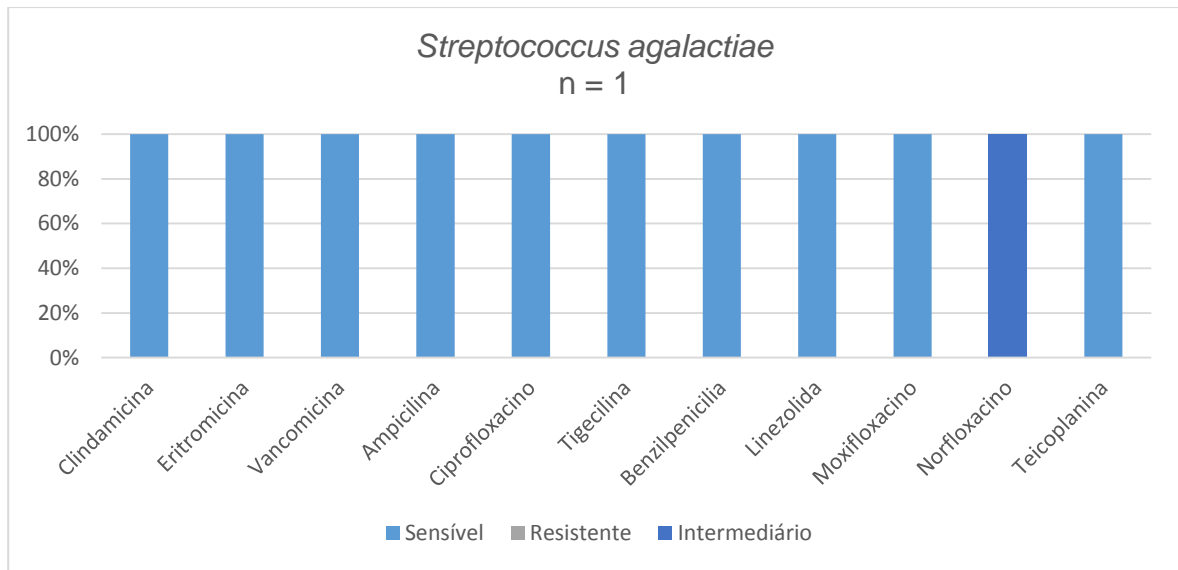


Gráfico 16 – Perfil de suscetibilidade de *Serratia marcescens* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

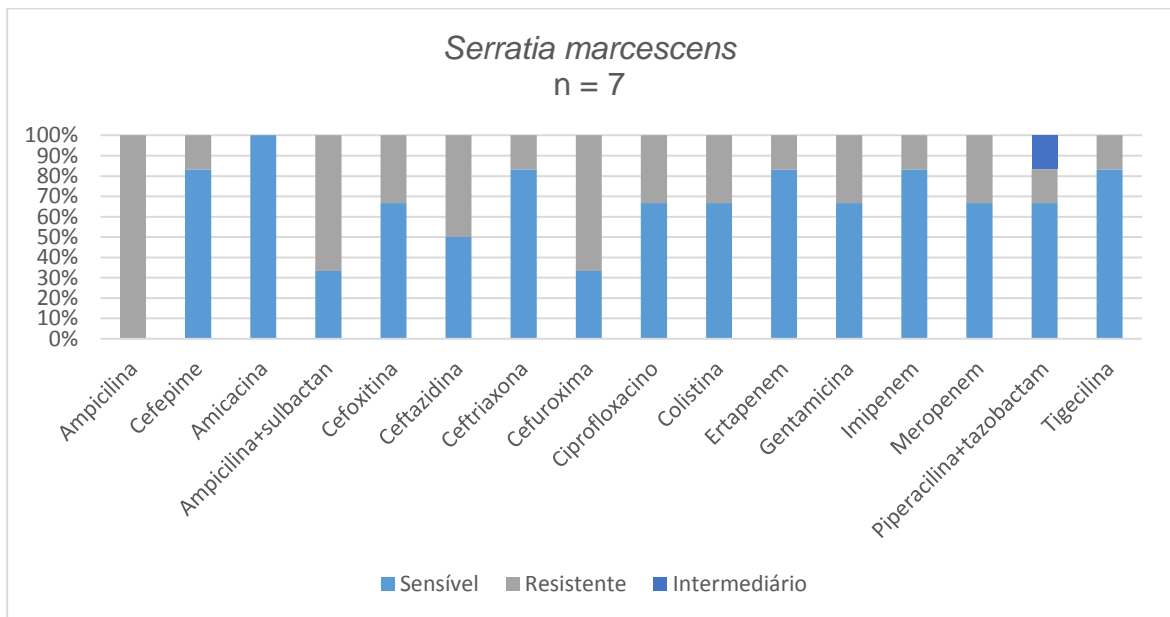


Gráfico 17 – Perfil de suscetibilidade de *Enterococcus faecium* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

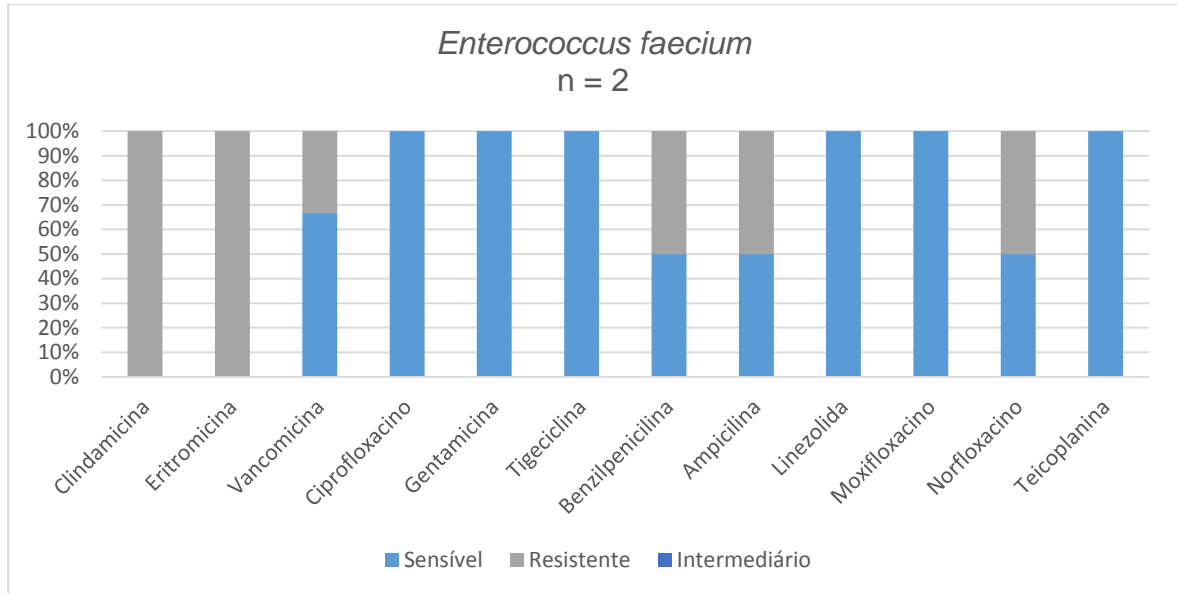


Gráfico 18 – Perfil de suscetibilidade de *Enterococcus faecalis* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

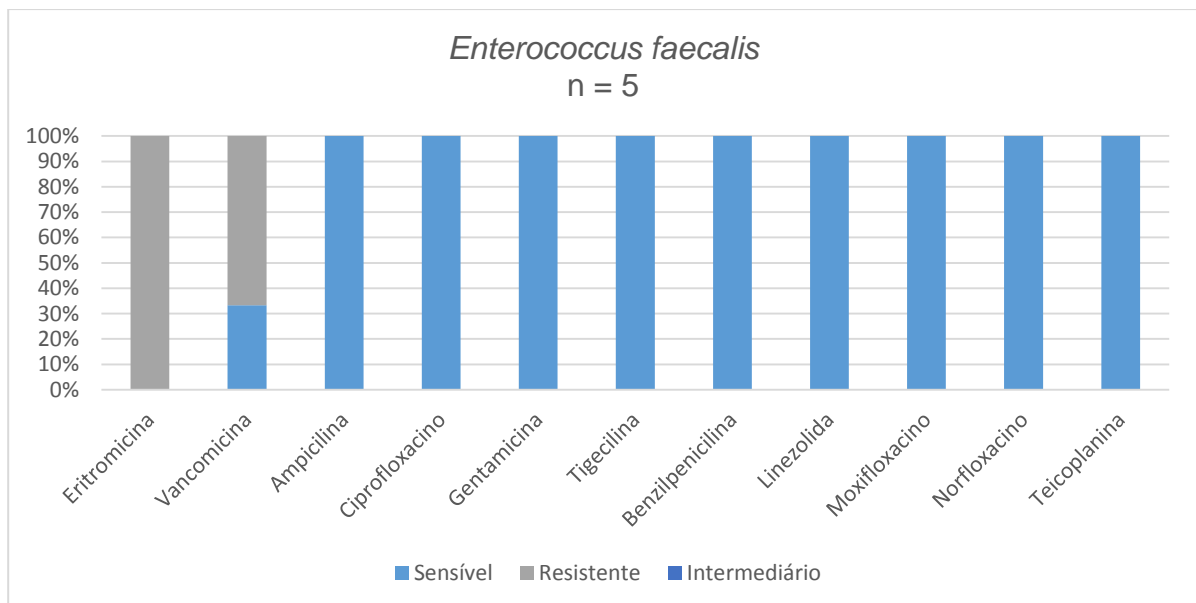


Gráfico 19 – Perfil de suscetibilidade de *Enterococcus gallinarum* isolado de neonatos com infecções nosocomiais.

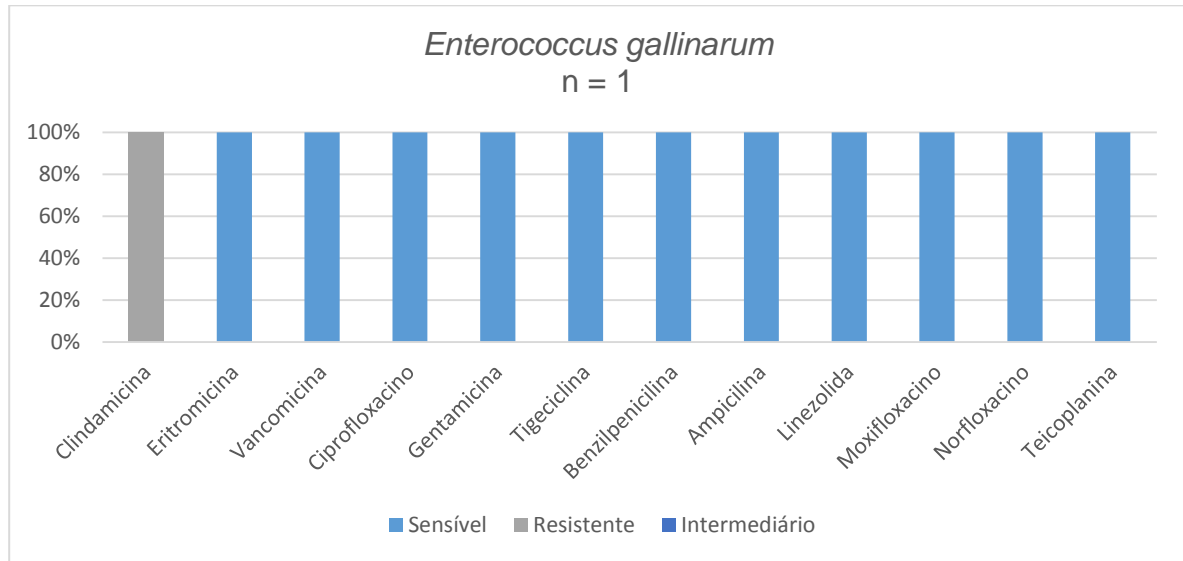


Gráfico 20 – Perfil de suscetibilidade de *Streptococcus pyogenes* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

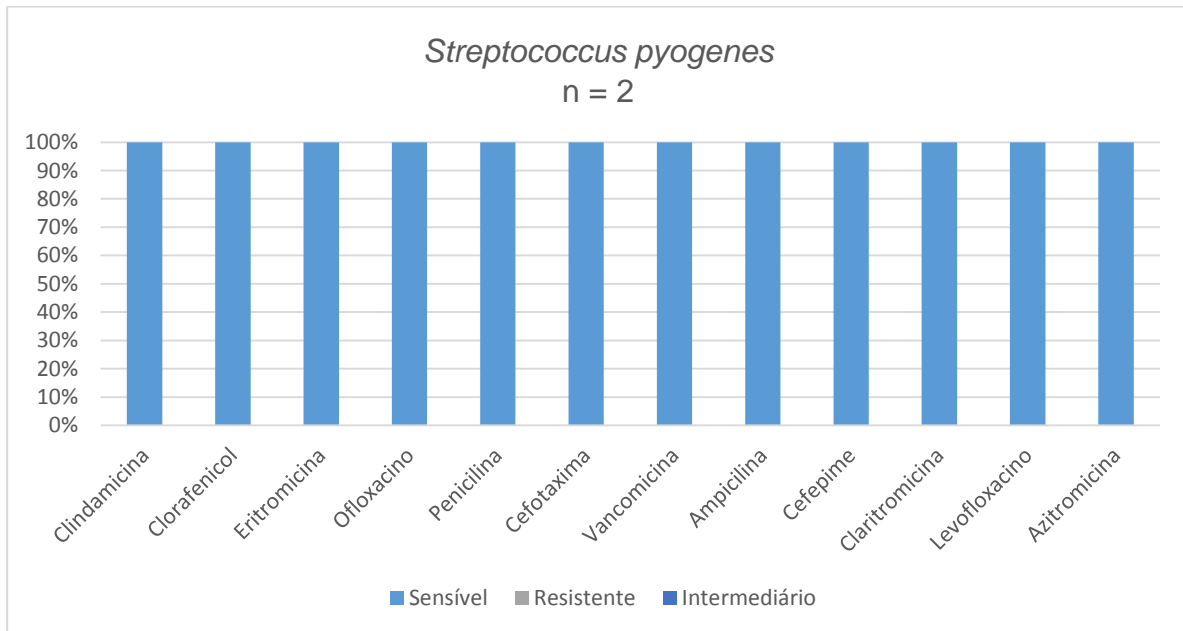


Gráfico 21 – Perfil de suscetibilidade de *Enterobacter aerogenes* isolado de neonatos com infecções nosocomiais.

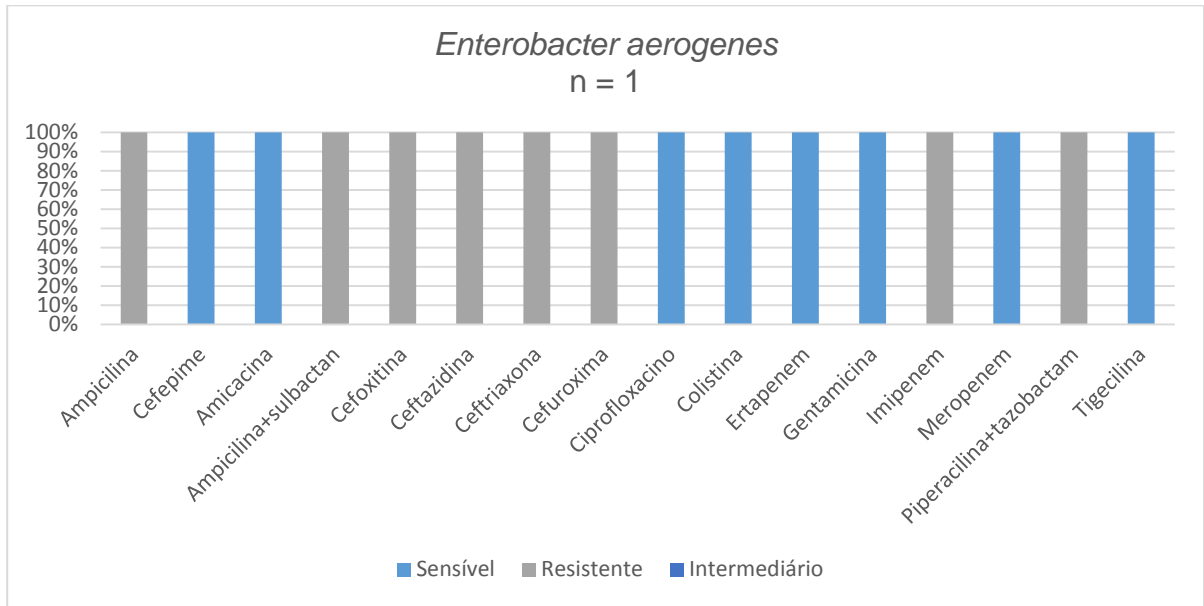


Gráfico 22 – Perfil de suscetibilidade de *Acinetobacter baumannii* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

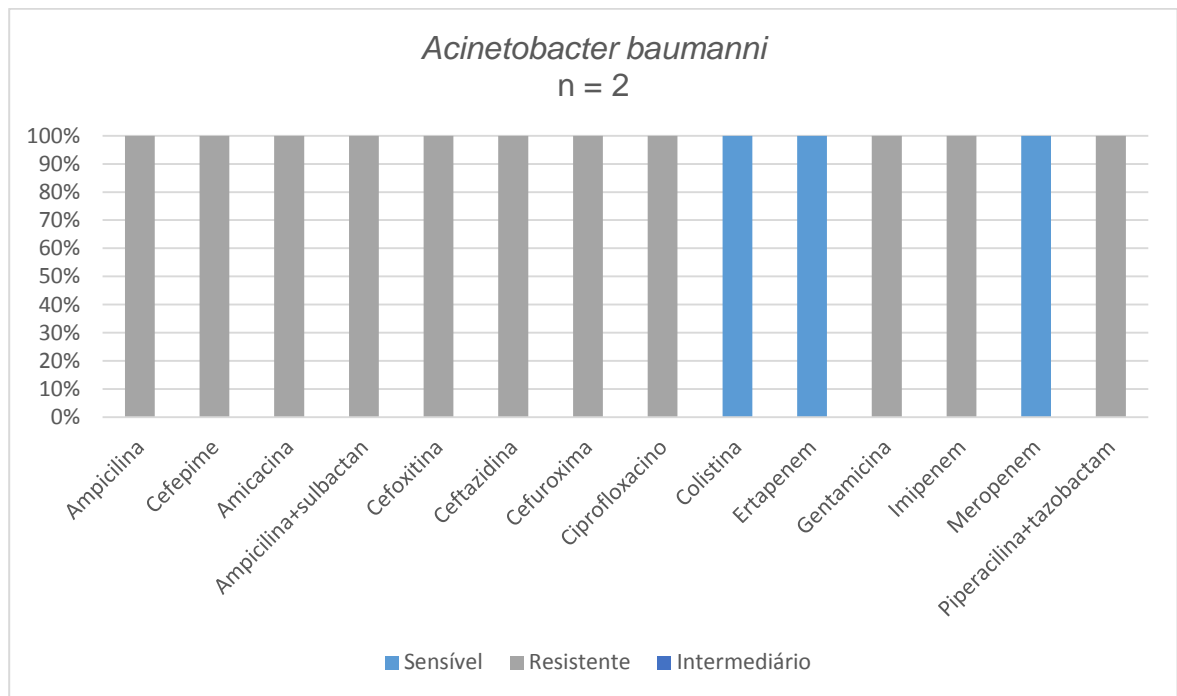


Gráfico 23 – Perfil de suscetibilidade de *Staphylococcus warneri* isolado de neonatos com infecções nosocomiais.

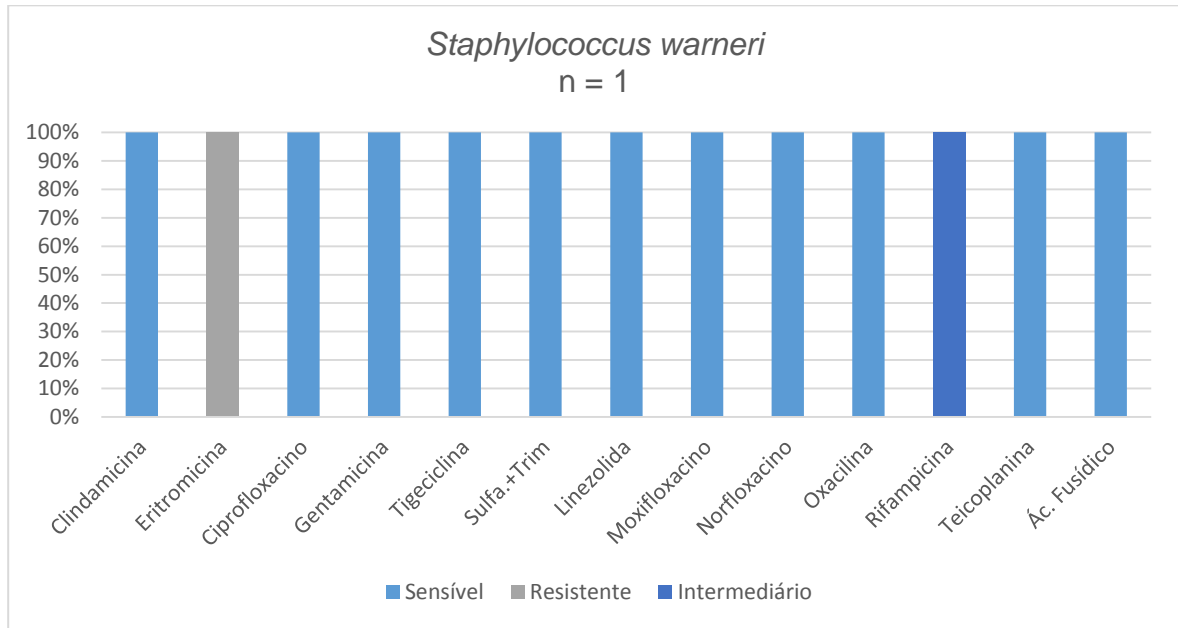


Gráfico 24 – Perfil de suscetibilidade de *Burkholderia cepacia* isolados de neonatos com infecções nosocomiais.

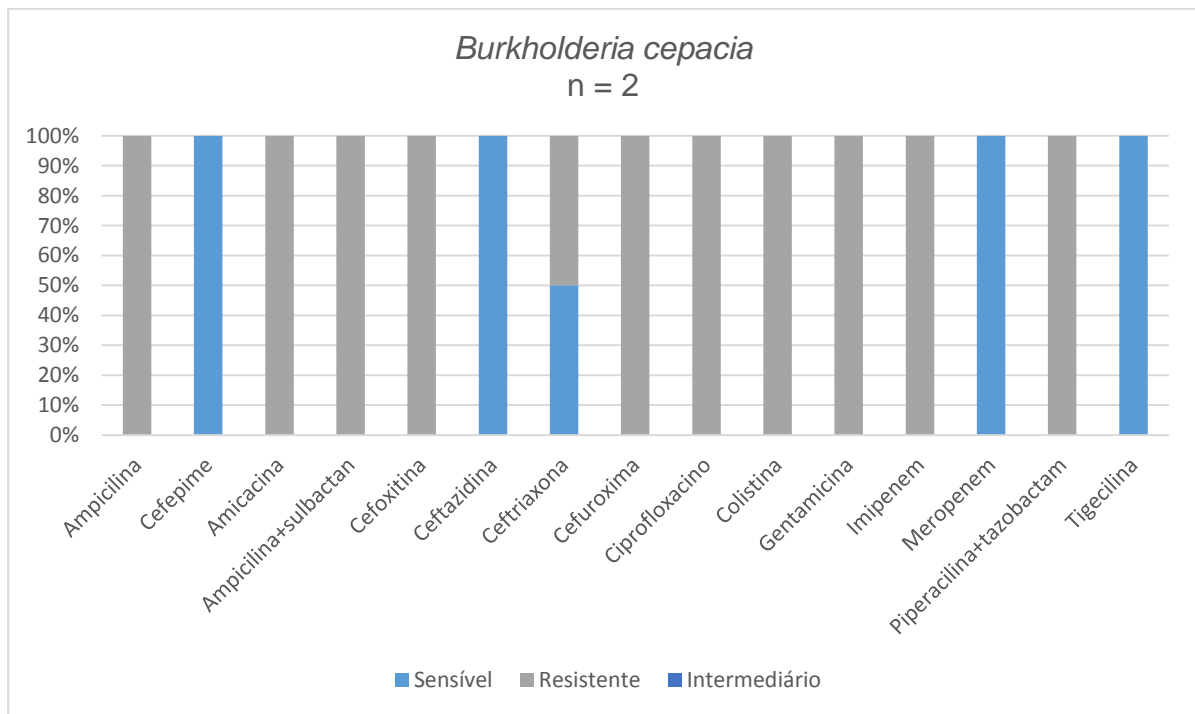


Gráfico 25 – Perfil de suscetibilidade de *Streptococcus anginosus* isolado de neonatos com infecções nosocomiais.

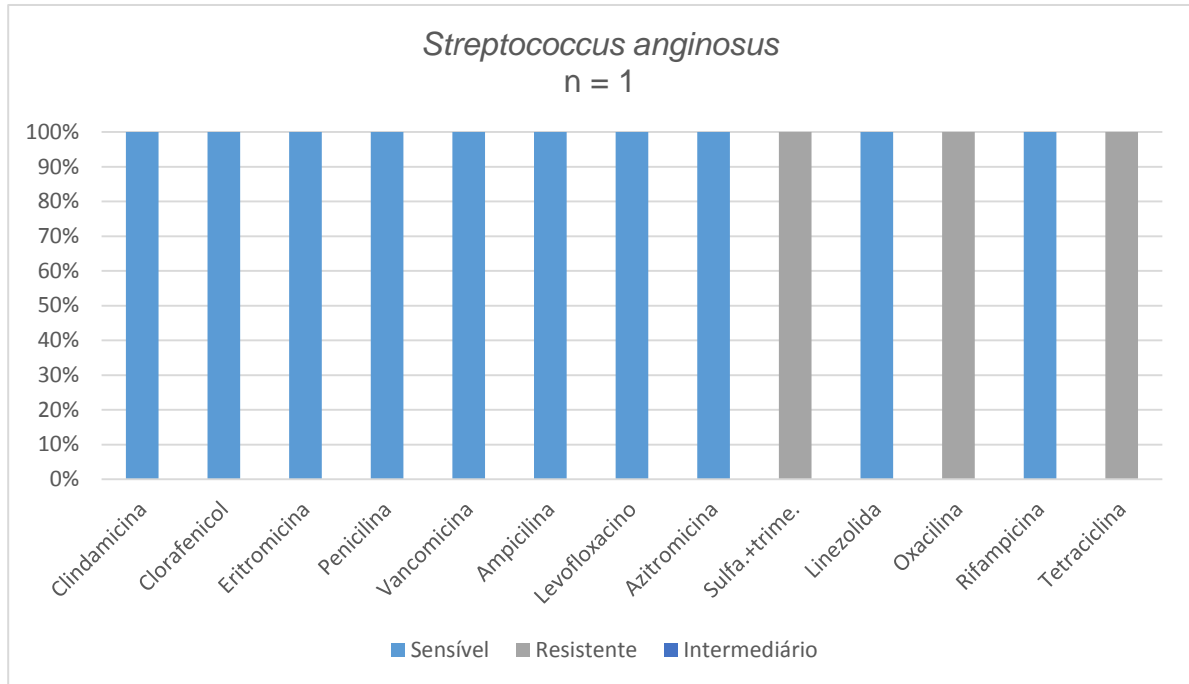
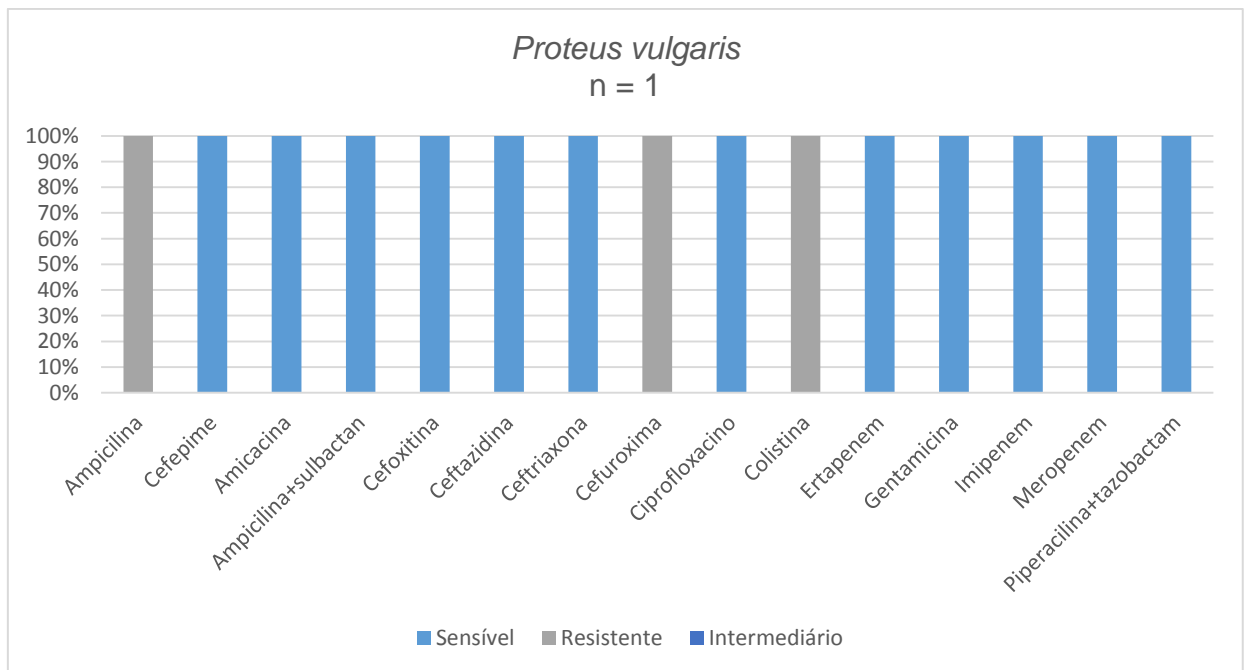


Gráfico 26 – Perfil de suscetibilidade de *Proteus vulgaris* isolado de neonatos com infecções nosocomiais.



## 6 DISCUSSÃO

Dos pacientes elegíveis para o presente estudo, houve uma predominância do gênero masculino, tanto no HRN (54,4%), como na Santa Casa de Misericórdia de Sobral (53%). Corroborando com os dados clínicos encontrados na presente pesquisa, Ransiarisoa et al. (2019), ao realizar um estudo com recém-nascido admitidos em UTIs neonatais de dois hospitais de Madagascar, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2013, também observaram uma prevalência do gênero masculino, cerca de 56%, entre os neonatos que adquiriram infecções. Barbosa (2016) avaliou 144 neonatos com infecções microbianas, destes 51% eram do sexo masculino corroborando com os resultados encontrados neste estudo. Kiatchoosakun et al. (2018) ao estudarem 1897 neonatos com 3 dias de vida susceptíveis a infecções precoce, observaram que 57% eram do sexo masculino, sugerindo que o gênero masculino pode ser um fator de risco para o surgimento de infecções.

Na presente pesquisa, a cepa gram-negativa mais prevalente, tanto no HRN como na Santa Casa, foi a *Klebsiella pneumoniae*. Laxman et al. (2018), avaliou o neurodesenvolvimento de recém-nascidos com baixo peso ao nascer que adquiriram infecções sanguíneas. Os organismos mais comuns encontrados foram bactérias gram-negativas (n = 53; 66,2%) seguidas por organismos fúngicos (n = 11; 13,8%) e bactérias gram-positivas (n = 10; 12,5%) nos neonatos com cultura positiva. *Klebsiella pneumoniae* foi o tipo mais comum de bactéria encontrada (33,8%).

Entre todos os micro-organismos encontrados neste estudo, *Staphylococcus epidermidis* foi o mais prevalente, tanto no hospital Santa Casa (55,5%), como no HRN (54,7%). Segundo Chong et al. (2016), estafilococos coagulase-negativos tornaram-se a principal causa de infecções na corrente sanguínea, em UTIs, particularmente em recém-nascidos prematuros. De acordo com Soeorg et al. (2017), os estafilococos coagulase-negativos, particularmente *Staphylococcus epidermidis*, estão entre os primeiros e mais onipresentes comensais da pele e do intestino, porém emergiram nas últimas décadas como os microrganismos causadores mais comuns de sepse tardia em muitos neonatos prematuros. Aku et al. (2018), em seu estudo isolou 26 patógenos de recém-nascidos de uma UTI em Gana, destes, *Staphylococcus epidermidis* foi o isolado mais comum (53,8%). Houve um único

isolado (4%) de *Proteus mirabilis* e *Escherichia coli* identificados. Todos os isolados identificados apresentaram 100% de resistência à ampicilina.

No HRN e na Santa Casa de misericórdia de Sobral, as amostras de sangue foram as mais coletadas para identificação dos micro-organismos. No estudo de Rajabi; Dallal (2015), os microrganismos foram isolados a partir de 150 amostras de sangue e urina de crianças hospitalizadas em UTIs neonatais. A *Klebsiella pneumoniae* (30,5%) foi o microrganismo Gram-negativo mais comum e o *Staphylococcus epidermidis* (11,4%) foi o microrganismo Gram-positivo mais prevalente. Yang; Peng; Pang (2013), estudaram a distribuição de patógenos e fatores de risco de infecções nosocomiais em neonatos nas UTIs neonatais. De 145 recém-nascidos, 41 (28,3%) estavam infectados com *Klebsiella pneumoniae*, 39 (26,9%) com *Escherichia coli*, 10 (6,9%) com *Staphylococcus epidermidis* e 55 (37,9%) com outros patógenos. Esses estudos assemelham-se aos resultados encontrados na presente pesquisa, de uma prevalência de *S. epidermidis* e *K. pneumoniae*. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus epidermidis* são os principais patógenos de infecções nosocomiais em recém-nascidos na UTIs e são resistentes a antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (YANG; PENG; PANG, 2013).

Na presente pesquisa, foi verificado uma prevalência na utilização de dispositivos invasivos pelos neonatos, como o cateter umbilical (71,0%), PICC (50,0%) e SOG (79,6%). Segundo Cho; Cho (2018), recém-nascidos, incluindo bebês prematuros, são pacientes de alto risco suscetíveis a vários micro-organismos. As infecções da corrente sanguínea relacionadas a cateteres são o tipo mais comum de infecções nosocomiais nessa população.

A pneumonia associada à ventilação (PAV) é definida como pneumonia nosocomial em pacientes sob ventilação mecânica, o que geralmente ocorre dentro de 48 horas após o início da ventilação mecânica. É a segunda infecção nosocomial mais comum em lactentes e está associada ao aumento do tempo de internação hospitalar, levando a alta morbidade e mortalidade entre pacientes internados em UTIs neonatais, com uma incidência estimada de 6% a 32%. As origens da PAV são aspiração de secreção, colonização das vias aéreas, uso de instrumentos contaminados e medicamentos (MOHAMED et al., 2014; TORKAMAN et al., 2016; NAJAFIAN et al., 2017). Nesse sentido, além da ventilação mecânica ser um fator de



risco para a presença das infecções nosocomiais, o presente estudo verificou que 71,2% dos óbitos de neonatos faziam uso da ventilação mecânica. O risco relativo de morte para esses neonatos que faziam uso da ventilação mecânica foi de 3,41 vezes mais quando comparados com aqueles que não utilizaram esse dispositivo invasivo. Para Fu et al. (2018), ventilação mecânica e intubação são os principais fatores associados ao desenvolvimento de infecções fúngicas, possuindo uma taxa de letalidade de 14,3%.

De acordo com Piening et al. (2017), recém-nascidos com baixo peso ao nascer acometidos por infecções primárias da circulação sanguínea, possuem um risco de mortalidade de 5,7%. Por outro lado, na presente pesquisa, foi possível observar, que os recém-nascidos com baixo peso ao nascer não influenciaram na frequência de óbito. Turhan; Gürsoy; Ovalı, 2015, também verificaram a influência de alguns fatores na mortalidade por sepse de neonatos. Eles observaram que, de um total de 24 bebês com sepse tardia que foram a óbito, os fatores: baixo peso ao nascer, ventilação mecânica e nutrição parenteral foram fatores de risco significativos em termos de mortalidade.

Neste estudo, foi verificado que o tempo de internação hospitalar < 30 dias é um fator de risco (OR 7,34) de forma significativa para o óbito. Embora a permanência em uma unidade hospitalar acarrete aumento dos custos hospitalares e risco de infecções nosocomiais, alguns estudos observam que o aumento da duração do internamento de neonatos contribui de forma significativa na redução do risco de morte (ROMANELLI et al., 2014; GARCÍA et al., 2015).

Levit et al. (2014), ao analisarem fatores clínicos e laboratoriais que predizem o óbito em recém-nascidos de baixo peso com sepse tardia, observaram que 61,8% das infecções eram por micro-organismos gram-positivos, 29,7% gram-negativos e 8,5% por fungos. O micro-organismo mais predominante foi o *S. epidermidis* e os fatores como: ventilação mecânica, plaquetopenia, neutrofilia e menor duração da internação hospitalar foram associados a um maior risco de óbito. Os resultados de Levi et al. (2014) assemelham-se com os resultados encontrados na presente pesquisa, pois o micro-organismo mais predominante nos hospitais HRN e Santa Casa foi o *S. epidermidis*. A ventilação mecânica e o tempo de internação hospitalar < 30 dias são fatores de risco para a mortalidade e a 51,9% dos óbitos apresentaram neutrofilia de

forma significativa. Ainda nesse sentido, Romanelli et al. (2013) verificou que procedimentos invasivos como cirurgia, ventilação mecânica e uso de CVC apresentavam um risco significativo para sepse tardia e para o óbito. Discordando com Romanelli et al. (2013), a presente pesquisa observou que procedimentos cirurgicos e uso de CVC não aumenta a frequência de óbitos de neonatos com infecções nosocomiais.

Na presente pesquisa, foi observado que alguns fatores clínicos, como: idade gestacional, tipo de parto e apgar no 5º minuto, não apresentaram influencia sobre a frequência de morte dos neonatos com infecções nosocomiais. Porém, no estudo de Lim et al. (2015), foi constatado que gestações múltiplas, idade gestacional < 37 semanas, sexo masculino, parto de origem e o índice de apgar menor no 3 a 5º minutos, estavam associados a risco maior de mortalidade por infecções nosocomias e doenças cardiorrespiratórias.

No presente estudo, foi verificado que 65,4% dos óbitos de neonatos foram de baixo peso ao nascer (< 2000 g) e 83,7% dos óbitos de neonatos com idade gestacional < 37 semanas. Mah-Mungyeh et al. (2014), estudou os fatores associados a mortalidade neonatal em um hospital de referência da África durante um período de 7 anos. Eles observaram que a maioria das mortes (74,2%) ocorreram na primeira semana, sendo que 35% dentro de 24 horas de vida. Corroborando com os achados da presente pesquisa, no estudo de Mah-Mungyeh et al. (2014), a mortalidade foi maior nos neonatos com peso ao nascer menor que 2500g e idade gestacional inferior a 37 semanas. Além disso, sepse neonatal, prematuridade, asfixia ao nascer e malformações congênitas foram as principais causas de mortes neonatais.

Silva et al. (2014), avaliaram os fatores associados ao óbito neonatal em recém-nascidos de alto risco de vários estados do Nordeste brasileiro. Eles observaram que o tipo de parto cesariana, não uso de corticoide antenatal, pré eclampsia, baixo peso ao nascer, menor apgar no 5º minuto e uso da ventilação mecânica estavam associados a um maior risco relativo de morte. Afirmando, que os óbitos em UTIs neonatais são determinados pelas condições assistenciais a gestação, parto e pós parto.

Dharmapalan et al. (2017), estudaram as altas taxas relatadas de resistência antimicrobiana de infecções sanguíneas em neonatos. Eles observaram, que

*Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* eram os patógenos gram-positivos e gram-negativos mais comuns, respectivamente. Metade de todos os isolados de *S. aureus* eram resistentes a meticilina. *K. pneumoniae* e *E. coli* apresentaram resistência a ampicilina, gentamicina e cefotaxima. Assemelhando-se com esses resultados, na presente pesquisa, foi observado que *K. pneumoniae* foi resistente a ampicilina (100%) e a gentamicina (67,9%) e *E. coli* resistente a ampicilina (75%), porém apresentou sensibilidade a gentamicina (87,5%).

Neste estudo, foi observado que *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* apresentaram um perfil de suscetibilidade intermediário a vancomicina, 33,3% e (66,7%), respectivamente. Nesse sentido, Clock et al. (2017) relataram que de 17 neonatos infectados, 10 estavam colonizados por *E. faecalis* e 7 por *E. faecium*, ambos os micro-organismos apresentavam 100 % de resistência a vancomicina. Os recém-nascidos internados em UTIs neonatais colonizados por MRSA ou enterococos resistentes à vancomicina correm o risco de desenvolver infecção por um desses patógenos e os pacientes podem servir como reservatório para esses organismos resistentes (CLOCK et al., 2017; DOERNBERG et al., 2017).

No estudo de Thakur et al. (2016), foi observado que *S. aureus* e *S. epidermidis* isolados de neonatos apresentavam resistência aos antimicrobianos: penicilina, amoxicilina + ácido clavulânico e azitromicina e sensibilidade a vancomicina. Micro-organismos gram-negativos, como: *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. baumannii* e *Enterobacter spp.* mostravam alta resistência a amicacina, ciprofloxacino e gentamicina. Corroborando os resultados desse estudo, na presente pesquisa, as cepas gram-negativas, no geral, apresentaram resistência ao ciprofloxacino e gentamicina, porém sensibilidade a amicacina. Diferente do observado no estudo de Thakur et al. (2016), na presente pesquisa os isolados de *S. aureus* e *S. epidermidis* apresentaram (60%) e (49,3%), respectivamente, de resistência a vancomicina.

No presente estudo, observou-se que isolados de *Serratia marcescens* apresentaram sensibilidade aos antimicrobianos: amicacina, piperacilina + tazobactam, gentamicina e ertapenem e resistência a ampicilina e ampicilina + sulbactam. Já Lima et al. (2011), ao estudarem surtos de infecções neonatais causados por *S. marcescens*, observaram que os isolados apresentavam resistência a ampicilina, ampicilina + sulbactam, piperacilina + tazobactam, gentamicina e

amicacina. Assemelhando-se com os resultados da presente pesquisa, Lima et al. (2011) constataram sensibilidade do isolados ao ertapenem.

Ao pesquisarem bactérias patogênicas e resistentes a drogas em neonatos com meningite purulenta Zhu et al. (2015), observaram 5 patógenos mais prevalentes: *E. coli*, *S. coagulase* (-), *S. agalactiae*, *Enterococcus* e *S. aureus*. O perfil de suscetibilidade mostrou que todos os isolados bacterianos gram-positivos eram sensíveis a linezolida. Os estafilococos eram resistentes a penicilina e a maioria resistente a eritromicina, oxacilina e cefazolina, *S. agalactiae* e *E. faecalis* foram resistentes a penicilina. Entre os isolados gram-negativos, *E.coli* era resistente a cefuroxima, cefotaxima e ceftazidima e todos apresentavam sensibilidade a amicacina e ao imipenem. Os achados de Zhu et al. (2015) se assemelham aos resultados encontrados na presente pesquisa.

Fan et al. (2014) afirma que *Streptococcus*  $\beta$  – hemolíticos o grupo A ou *S. pyogenes* podem ser encontrados em diversas situações clínicas em neonatos e que uma incidência crescente de infecções invasivas por *S. pyogenes* é observada nas ultimas 3 décadas. Fan et al. (2014) constatou que isolados clínico de *S. pyogenes* em neonatos apresentavam resistência a cefotaxima (10%), penicilina (10%), eritromicina (55%) e clindamicina (70%) e sensibilidade a cefazolina, levofloxacino e vancomicina. Esses resultados contrariam com os achados da presente pesquisa, em que foi possível verificar uma sensibilidade de *S. pyogenes* a todos os antimicrobianos testados.

Para Cook et al. (2007), a maioria dos isolados de *S. epidermidis* e *S. warneri* das mãos de profissionais da saúde que trabalham em UTIs neonatais apresentam resistência a antibióticos como a oxacilina, rifampicina e gentamicina. No presente estudo, também foi observado, que o *S. epidermidis* apresentou resistência a oxacilina e gentamicina e o *S. warneri* resistência a eritromicina e perfil de resistência intermediário a rifampicina. Uma vez que, o contato com os profissionais de saúde da UTI neonatal é um fator de risco para o surgimento de infecções nosocomiais cruzadas, a resistência apresentada por micro-organismos presentes nesses profissionais, pode influenciar na incidência dos casos de infecções em neonatos por micro-organismos multirresistentes.

## 7 CONCLUSÃO

As infecções nosocomiais que acometem os neonatos das UTIs do HRN e hospital Santa Casa são agravos comuns e que contribuem, através de alguns fatores para o aumento do índice de mortalidade neonatal. Fatores como: duração da internação < 30 dias, utilização de SVD, CPAP, dreno, ventilação mecânica, o aumento no número de neutrófilos e a procedência do neonato contribuem de forma significativa para o aumento da frequência dos óbitos. Além disso, a utilização da oxigenoterapia OXI-HOOD é um fator de proteção para a mortalidade.

Os principais micro-organismos causadores das infecções nosocomiais foram, o *Staphylococcus epidermidis*, seguido da *Klebsiella pneumoniae*. Entre as espécies fúngicas, destacou-se: *Candida albicans*. Tanto no HRN como na Santa Casa o gênero masculino foi o mais acometido pelas infecções, como também neonatos com baixo peso e prematuros. Os micro-organismos isolados apresentaram multirresistência a diversos antimicrobianos utilizados na clínica e a alguns de última escolha, como a vancomicina, para o tratamento de bactérias gram-positivas. Este fator, se torna preocupante e alerta para a necessidade de uma educação permanente e conscientização dos profissionais de saúde que trabalham nas UTIs neonatais, sobre prescrições racionais de antimicrobianos e técnicas assépticas para evitar contaminação cruzada. Portanto, este estudo, gerou informações epidemiológicas para os prescritores, demais trabalhadores de saúde e a comunidade sobre a importância de tratar e prevenir de forma adequada o surgimento de infecções nosocomiais por micro-organismos multirresistente e poderá contribuir para a diminuição da mortalidade neonatal e da resistência bacteriana em UTIs neonatais.

## REFERÊNCIAS

AGARWAL, M. D. et al. Epidemiology of Invasive Fungal Infections at Two Tertiary Care Neonatal Intensive Care Units Over a 12-Year Period (2000-2011). **Global Pediatric Health**, v. 4, n. 30, p. 1-8, 2017.

AKU, F. Y. et al. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility pattern of common isolates of neonatal sepsis, Ho Municipality, Ghana-2016. **Maternal Health, Neonatology, and Perinatology**, v.4, n. 2, 2018. Disponível em: <https://mhnpjjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40748-017-0071-z>. Acesso em: 28 Jan 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Critérios Diagnósticos de Infecção Associada à Assistência à Saúde Neonatologia**. Série: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. 2ª ed. Brasília, 2017.

BANERJEE, T. et al. Long-term outbreak of *Klebsiella pneumoniae* & third generation cephalosporin use in a neonatal intensive care unit in north India. **Indian Journal of Medical Research**, v. 144, n. 10, p. 622-629, 2017.

BARBOSA, T. A. Epidemiologia da Colonização e Infecção Microbiana em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: Abordagem Clínica e Molecular. 68 p. **Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais**. 2016.

BEREZIN, E. N.; SOLÓRZANO, F. Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 8, n. 8, p. 942 – 953, 2014.

BHATT, S. et al. The Tip of the Ice berg: On the Roles of Regulatory Small RNAs in the Virulence of Enterohemorrhagic and Enteropathogenic *Escherichia coli*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 6, n. 105, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5030294/>. Acesso em: 20 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html). Acesso em: 04 de Ago. 2017.

CARROL, K. C. et al. Evaluation of the BD Phoenix Automated Microbiology System for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Staphylococci and Enterococci. **Journal of clinical microbiology**, v. 44, n. 6, p. 2072 – 2077, 2006.

CEARÁ. Governo do Estado de Ceará. Assessoria de Comunicação da SESA. 2013 Disponível em <<http://www.ceara.gov.br/sala-de-imprensa/noticias/7375-hospital-regional-norte-maior-hospital-do-interior-do-ne-sera-inaugurado-sexta-feira-18>>. Acesso em: 29 jul. 2017.

CEARÁ. Governo Municipal de Sobral. Acessoria de Comunicação Santa Casa de Misericórdia de Sobral. 2016. Disponível em: <http://stacasa.com.br/site/apresentacoes/> Acesso em: 29 jul. 2017.

CHO, H. J.; CHO, H. K. Central line-associated bloodstream infections in neonates. **Coreano Journal Pediatrics**, 2018. Disponível em: <https://kjp.or.kr/journal/view.php?doi=10.3345/kjp.2018.07003>. Acesso em: 29 Jan 2019.

CHONG, J. et al. Molecular Epidemiology of a Vancomycin-Intermediate Heteroresistant *Staphylococcus epidermidis* Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit. **American Society For Microbiology**, v. 60, n. 10, p. 5673-5681, 2016.

CLOCK, S. A. et al. Infant Colonization With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* or Vancomycin-Resistant Enterococci Preceding Neonatal Intensive Care Unit Discharge. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 6, n. 3, p. 144 – 148, 2017.

COOK, H. A. et al. Antimicrobial resistance patterns of colonizing flora on nurses' hands in the neonatal intensive care unit. **American Journal of Infection Control**, v. 35, n. 4, p. 231 – 236, 2007.

COURA, F. M.; LAGE, A. P.; HEINEMANN, M. B. Patotipos de *Escherichia coli* Causadores de Diarreia em Bezerros: Uma Atualização. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 9, n. 34, p. 811 -818, 2014.

COUTO, R. C. et al. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. **American Journal of Infection Control**, v. 35, p. 183 – 189, 2007.

CRIVARO, V. et al. Surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2006–2010. **BMC Infectious Diseases**, n. 15, p. 152 – 160, 2015.

DAL-BÓ, K.; SILVA, R. M.; SAKAE, T. M. Infecção hospitalar em uma Unidade De Terapia Intensiva Neonatal do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 24, n. 4, p. 381-385, 2012.

DECK, D. H.; WINSTON, L. G. Antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e outros antibióticos ativos na parede e membrana celular. In: KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. (ed). **Farmacologia Básica e Clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

DHARMAPALAN, D. et al. High Reported Rates of Antimicrobial Resistance in Indian Neonatal and Pediatric Blood Stream Infections. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 5, n.1, p.1-7, 2017.

DIAS, V. M. O. **Infecção relacionada à assistência à saúde precoce em unidade neonatal de alto risco**. Dissertação de Mestrado apresentada à coordenação do programa de pós graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará. 86 f. 2013.

DIDIER, C. et al. Late-Onset Neonatal Infections: Incidences and Pathogens in The Era of Antenatal Antibiotics. **European Journal of Pediatrics**, v. 171, p. 681 – 687, 2012.

DOERNBERG, S. B. et al. Gram-Positive Bacterial Infections: Research Priorities, Accomplishments, and Future Directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 1, p. 24 – 29, 2017.

EARLS, M. R. et al. The Recent Emergence in Hospitals of Multidrug-Resistant Community-Associated Sequence Type 1 and Spa Type T127 Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Investigated By Whole-Genome Sequencing: Implications For Screening. **Plos One**, v. 12, n. 4, p. e0175542, 2017.

ERTUGRUL, S. et al. Risk Factors for Health Care-Associated Bloodstream Infections in a Neonatal Intensive Care Unit. **Iranian Journal of Pediatrics**, v. 26, n. 5, p. e5213, 2016.

EVANGELISTA, M. L. B.; FREITAS, F. T. M. Group B streptococcus neonatal infection in an intensive care unit in Brazil: high fatality and missed opportunities for



antibiotic prophylaxis. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 98 – 99, 2015.

FAN, J. et al. Clinical characteristics and antimicrobial resistance of invasive group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus infection in children. **Chinese journal of pediatrics**, v. 52, n. 1, p. 46 – 50, 2014.

FERNANDES, A. C. S. et al. Prevalence of *Candida* species in umbilical catheters implanted in newborns in Natal, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 38, p. 104 – 107, 2007.

FLORIO, W. et al. Recent advances and ongoing challenges in the diagnosis of Microbial infections by MALDI-TOF mass spectrometry. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. 1097, 2018.

FRANCO-CEDEJAS, R. et al. Leuconostoc Mesenteroides Periprosthetic Knee Infection, An Unusual Fastidious Gram Positive Bacteria: A Case Report. **BioMed Central Infectious Diseases**, v. 17, n. 227, 2017.

FRANÇA, L. et al. Microbial Contaminants of Cord Blood Units Identified by 16S rRNA Sequencing and by API Test System, and Antibiotic Sensitivity Profiling. **Plos One**, v. 10, n. 10, p. e0141152, 2015.

FU, J. et al. Persistent candidemia in very low birth weight neonates: risk factors and clinical significance. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 558, 2018.

GARCÍA, H. et al. Risk factors for nosocomial infection in a level III Neonatal Intensive Care Unit. **Gaceta Médica de México**, n. 151, p. 660 – 668, 2015.

GUEVARA, N. et al. Patrones de Susceptibilidad Antimicrobiana de Bacterias Gram Negativas Aisladas de Infecciones Del Tracto Urinario en Venezuela: Resultados Del Estudio SMART 2009-2012. **Revista Chilena de Infectologia**, v. 6. n. 32, p. 639 – 648, 2015.

GUO, L. et al. Comparative study of MALDI-TOF MS and VITEK 2 in bacteria identification. **Journal of Thoracic Disease**, v. 6, p. 534 – 538, 2014.

GUPTA, P. et al. Biofilm, pathogenesis and prevention—a journey to break the wall: a review. **Archives of Microbiology**, v. 198, n. 1, p. 1-15, 2016.

HÄNDEL, N. et al. Factors that affect transfer of the *incI1*β-lactam resistance plasmid *pesbl-283* between *E. coli* strains. **Plos One**, v. 10, n. 4, p. e0123039, 2015.

HARBISON, H. et al. Princípios de farmacologia antimicrobiana e antineoplásica. In: GOLAN, D. E. et al. (ed). **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

HOCHMAN, B. et al. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, n. 2, p. 1-9, 2005.

HOOVER, D. C.; JACOBY, G. A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. **Annals of The New York Academy of Sciences**, p. 1-20, 2015. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.12830/epdf> . Acesso em: 20 out. 2015.

HORR, L. et al. Comissão de controle de infecção hospitalar. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 31, n. 2, p. 182 – 192, 1978.

JOHNSON, J.; QUACH, C. Outbreaks in the neonatal ICU: a review of the literature. **Current opinion Infectious Diseases**, v. 30, n. 0, p. 143-149, 2017.

KIATCHOOSAKUN, P. et al. Early-Onset Neonatal Sepsis and Antibiotic Use in Northeast Thailand. **American Journal of Perinatology**, 2018. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1676829>. Acesso em: 18 Jan. 2019.

LAGO, A.; FUENTEFRIA, S. R.; FUENTEFRIA, D. B. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, n. 43, v. 4, p. 430-434, 2010.

LAXMAN, S. et al. Early Neurodevelopmental Outcome of Very Low Birthweight Neonates with Culturepositive Blood Stream Infection: A Prospective Cohort Study. **Cureus**, v. 10, n.10, p. e3492, 2018.

LEAL, E. R. et al. Identification and susceptibility of clinical isolates of *Candida* spp. to killer toxins. **Brazilian Journal of Biology**, v. 78, n. 4, 2018. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-69842018000400742](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-69842018000400742). Acesso em 27 jul. 2018.

LEE, H. Y. et al. Risk factors and molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in neonates. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, n. 51, p. 367 – 376, 2018.

LEONG, K. W. C. et al. Emergence of Vancomycin- Resistant *Enterococcus faecium* at an Australian Hospital: A Whole Genome Sequencing Analysis. **Nature: Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 6274 – 6285, 2018.

LEVIT, O. et al. Clinical and Laboratory Factors that Predict Death in Very Low Birth Weight Infants Presenting with Late-Onset Sepsis. **Pediatrics Infection Diseases Journal**, v. 33, n. 2, p. 143 – 146, 2014.

LIM, J. W. et al. Risk Factors for Cause-specific Mortality of Very-Low-Birth- Weight Infants in the Korean Neonatal Network. **The Korean Academy of Medical Sciences**, n. 30, p. 35 – 44, 2015.

LIMA, K. V. B. et al. Outbreak of neonatal infection by an endemic clone of *Serratia marcescens*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 1, p. 106 – 109, 2011.

LOGAN, N. A; BERKELEY R. C. Identification of Bacillus strains using the API system. **Journal of General Microbiology**, v. 7, n. 130, p. 1871 – 1882, 1984.

LOPES, G. K. et al. Estudo epidemiológico das infecções neonatais no Hospital Universitário de Londrina, Estado do Paraná. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v. 30, n. 1, p. 55 – 63, 2012.

LUYT, C. E. et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. **Critical Care**, v. 18, n. 480, 2014. Disponível em: <http://www.ccforum.com/content/pdf/s13054-014-0480-6.pdf>. Acesso em: 18 abril. 2018.

MAH-MUNGYEH, E. et al. Neonatal mortality in a referral hospital in Cameroon over a seven year period: trends, associated factors and causes. **African Health Sciences**, v. 14, n. 4, p. 985 – 992, 2014.

MALCOLM, T. L. et al. Predictors of *Staphylococcus aureus* Colonization and Results after Decolonization. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v. 2016, n. 4367156, p. 1 – 8, 2016.

MAMISHI, S. et al. Antimicrobial Resistance Patterns Of The Gram-Positive Bacteria Isolated From Children With Bloodstream Infection In An Iranian Referral Hospital: A 6-Year Study. **Infectious Disorders Drug Targets**, v. 18, n. 2, 136 – 144, 2018.

MANZONI, P. et al. Prevention of Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Units. **American Journal of Perinatology**, n. 30, p. 81 – 88, 2013.

MELO, L. L. S. et al. Flora fúngica no ambiente da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal em hospital terciário. **Revista Paulista de Pediatria**, v. v. 27, n. 3, p. 303 – 308, 2009.

MERSEGUEL, K.B. et al. Genetic diversity of medically important and emerging *Candida* species causing invasive infection. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 57, p. 1-11, 2015.

MONTAGNANI, C. et al. *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit: crucial role of implementing hand hygiene among external consultants. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 11, p. 1 – 5, 2015.

MOHAMED, L. H. et al. Value of Endotracheal Aspirate Cultures Versus Blood Cultures in Predicting Sepsis in Ventilated Preterm and Full-Term Neonates. **Med J Cairo Univ**, v. 82, n. 2, p. 123 – 129, 2014.

MOYES, D. L.; RICHARDSON, J. P.; NAGLIK, J. R. *Candida albicans*-epithelial interactions and pathogenicity mechanisms: scratching the surface. **Virulence**, v. 6, n. 4, p. 338 – 346, 2015.

MUSSI-PINHATA, M.M.; NASCIMENTO, S.D. Infecções neonatais hospitalares. **Jornal de Pediatria**, v.77, n. 1, p.81-96, 2001.

NAJAFIAN, B. et al. The Main Causes of Bacterial Colonization in Endotracheal Tubes and Tracheal Secretions in Neonates Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. **Tanaffos**, v. 16, n. 4, p. 277 – 282, 2017.

NAZIR, A.; MASOODI, T. Spectrum of candidal species isolated from neonates admitted in an Intensive Care Unit of teaching hospital of Kashmir, North India. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 10, n. 3, p. 255 – 259, 2018.

OCHIUZZI, M. E. et al. Evaluación de las tarjetas AST-YSO1 del sistema Vitek 2 para determinar la sensibilidad a antifúngicos de levaduras del género *Candida*. **Revista Argentina De Microbiología**, v. 46, n. 2, p. 111 – 118, 2014.

OLIVEIRA, I. F. B. Infecção Nosocomial em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. **Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ceilândia – FCE- Universidade de Brasília**. 31p. Brasília, 2013.

OLIVEIRA, V. D. C. et al. Trends of 9,416 multidrug-resistant Gram-negative bacteria. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 3, p. 244-249, 2015.

OLIVEIRA, V. K. P. et al. Fungemia caused by *Candida* species in a children's public hospital in the city of São Paulo, Brazil: study in the period 2007-2010. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 4, p. 301 – 305, 2014.

PAIVA, R. M. Concentração inibitória mínima de vancomicina para *Staphylococcus sp.* coagulase negativa resistente a meticilina: Comparação entre os métodos de microdiluição em caldo e ETEST e correlação com falha terapêutica em pacientes com bacteremia. **Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. 77p. Porto Alegre, 2010.

PARSAMEHER, N. et al. Effect of biogenic selenium nanoparticles on ERG11 and CDR1 gene expression in both fluconazole-resistant and -susceptible *Candida albicans* isolates. **Current Medical Mycology**, v. 3, n. 3, p. 16 – 20, 2017.

PERMÁN, J. et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream fungal Isolates in pediatric patients: a Spanish. Multicenter Prospective Survey. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 12, p. 4158 – 4163, 2011.

PIENING, B. C. et al. Pathogen-specific mortality in very low birth weight infants with primary bloodstream infection. **Plos One**, v. 12, n. 6, p. e0180134, 2017.

PILLAI, M. M.; LATHA, R.; SARKAR, G. Detection of Methicillin Resistance in *Staphylococcus Aureus* by Polymerase Chain Reaction and Conventional Methods:

A Comparative Study. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 4, n. 2, p. 83 – 88, 2012.

PINHEIRO, M. S. B. Infecção hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: há influência do local de nascimento. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 1, n. 27, p. 6 – 14, 2009.

PROCÓPIO, I. V.; FREGUGLIA, R. S. **Apostila do minicurso microdados com o uso do Stata**. Econs: Universidade Federal de Juiz de Fora, 2013.

RAJABI, Z.; DALLAL, M. M. S. Study on Bacterial Strains Causing Blood and Urinary Tract Infections in the Neonatal Intensive Care Unit and Determination of Their Antibiotic Resistance Pattern. **Jundishapur Journal Microbiology**, v. 8, n. 8, p. e19654, 2015.

RAO, Y. et al. Risk Factors for Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Neonatal Intensive Care Units in South China. **Journal of Hospital Infection**, v. 3, n. 98, p. 305 – 308, 2017.

RANOSIARISOA, Z. N. et al. Epidemiology of Early-onset Bacterial Neonatal Infections in Madagascar. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 38, n. 1, p. 76 – 81, 2019.

ROMANELLI, R. M. C. et al. Risk factors for laboratory-confirmed bloodstream infection in neonates undergoing surgical procedures. **Brazil Journal Infection Diseases**, v. 18, n. 4, p. 400 – 405, 2014.

ROMANELLI, R. M. S. et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 2, p. 189 – 196, 2013.

ROSENTHAL, V. D. et al. Findings of the international nosocomial infection control consortium (INICC), Part II: impact of a multidimensional strategy to reduce ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care units in 10 developing countries. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 33, p. 704 – 710, 2012.

SAHU, M. K. et al. Incidence, microbiological profile of nosocomial infections, and their antibiotic resistance patterns in a high volume Cardiac Surgical Intensive Care Unit. **Annals of Cardiac Anaesthesia**, v. 19, n. 2, p. 282-287, 2016.

SANTOS, H. D. et al. Six-year trend analysis of nosocomial candidemia and risk factors in two intensive care hospitals in Mato Grosso, midwest region of Brazil. **Mycopathologia**, v. 5, n. 6, p. 409 – 415, 2013.

SHANKAR, C. et al. Molecular Carcterização for Clonalidade and dynamics transmission of an outbreak of *Klebsiella pneumoniae* between newborns in a tertiary center in the south of India. **Indian Journal Medicine Microbiology**, v. 1, n. 30, p. 54 – 60, 2018.

SHIRAI, Y. et al. Neonatal Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization and Infection. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**, v. 10, p. 439 – 444, 2017.

SIEBERS, C. et al. Effect of Intraoperative Single-Shot Application of Vancomycin in Liver Transplant Recipients on Postoperative Infections With *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. **Experimental and Clinical Transplantation**, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29676703>. Acesso em: 07 Mai. 2018.

SILVA, A. R. A. et al. Infecções relacionadas à assistência à saúde por *Staphylococcus coagulase negativa* em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 25, n. 3, p. 239-244, 2013.

SILVA, C. F. et al. Fatores associados ao óbito neonatal de recém-nascidos de alto risco: estudo multicêntrico em Unidades Neonatais de Alto Risco no Nordeste brasileiro. **Caderno de Saúde Pública**, v. 30, n. 1, p. 355 – 368, 2014.

SILVA, J. V. F.; RODRIGUES, A. P. R. A. A Infecção Nosocomial em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. **Ciências Biológica e da Saúde**, v. 3, n. 1, p. 129 – 138, 2015.

SORIA, C. et al. Brote por *Serratia marcescens* en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Guayaquil-Ecuador. **Revista Chilena de Infectologia**, v. 33, n. 6, p. 703 – 705, 2016.

SOEORG, H. et al. Molecular epidemiology of *Staphylococcus epidermidis* in neonatal intensive care units. **Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica**, n. 125, p. 63-73, 2017.

SPANU, T. et al. Use of the VITEK 2 System for Rapid Identification of Clinical Isolates of Staphylococci from Bloodstream Infections. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 9, p.4259–4263, 2003.

SU, J. Z. et al. Genotype and homology analysis of pathogenic and colonization strains of *Candida albicans* from hospitalized neonates. **Pediatrics and Neonatology**, p. 1 – 6, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187595721730356X>. Acesso em 27 jul. 2018.

SULTAN, A. M.; SELIEM, W. A. Identifying Risk Factors for Healthcare-Associated Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Neonatal Intensive Care Unit. **Sultan Qaboos University Medical Journal**, v. 18, n. 1, p. 75 – 80, 2018.

THAKUR, S. et al. Bacteriological profile and antibiotic sensitivity pattern of neonatal septicaemia in a rural tertiary care hospital in North India. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 34, n. 1, p. 67 – 71, 2016.

TERNES, Y. M. et al. Molecular epidemiology of coagulase-negative *Staphylococcus* carriage in neonates admitted to an intensive care unit in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, p. 572 – 576, 2013.

TORKAMAN, M. et al. Complications Involving Central Venous Catheter Insertion in Newborns Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). **Jundishapur Journal of Chronic Disease Care**, v. 5, n. 3, 2016.

TORTORA, G. J. **Microbiologia**. 12 ed. Artmed: Porto Alegre, 2017.

TURHAN, E. E.; GÜRSOY, T.; OVALI, F. Factors which affect mortality in neonatal sepsis. **Turkish Archives Of Pediatrics**, n. 50, p. 170 – 175, 2015.

TZIALLA, C. et al. Strategies for preventing group B streptococcal infections in newborns: a nation-wide survey of Italian policies. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 43, n. 98, 2017.



URZEDO, J. E. et al. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 3, p. 321 – 326, 2014.

WESTBLAND, L. F. et al. Assessment of reproducibility of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for bacterial and yeast identification. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 53, p. 2349 – 2352, 2015.

WHALEY, S. G. et al. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-albicans *Candida* Species. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. 2173, p. 1-12, 2017.

XIAO, T. et al. A Retrospective, Comparative Analysis Of Risk Factors And Outcomes In Carbapenem-Susceptible And Carbapenem-Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Tigecycline Significantly Increases The Mortality. **Dovepress: Infection and Drug Resistance**, v. 2018, n. 11, p. 595 – 606, 2018.

YANG, L. R.; PENG, M. J.; PANG, Y. Pathogen distribution and risk factors of nosocomial infections in neonates in the neonatal intensive care unit. **Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi**, v. 15, n. 2, p. 112 – 116, 2013.

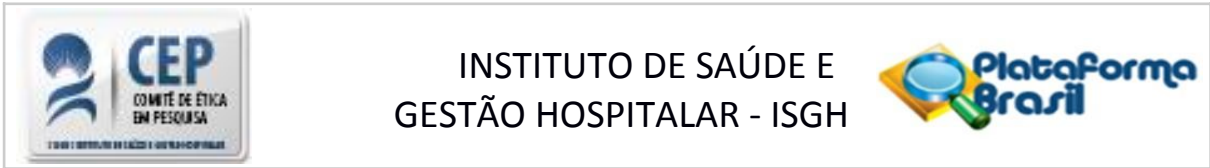
YEH, Y. C.; WANG, H. Y.; LAN, C. Y. *Candida albicans* Aro1 affects cell wall integrity, biofilm formation and virulence. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, p. 1 – 10, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118218301051>. Acesso em: 27 jul. 2018.

ZAMAN, T. U. et al. Clonal Diversity And Genetic Profiling Of Antibiotic Resistance Among Multidrug/ Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates From A Tertiary Care Hospital In Saudi Arabia. **BMC Infectious Diseases**, n. 18, p. 205 – 216, 2018.

ZHOU, G. et al. The three bacterial lines of defense against antimicrobial agents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 9, p. 21711-21733, 2015.

ZHU, M. et al. Analysis of pathogenic bacteria drug resistance in neonatal purulent meningitis. **Chinese journal of pediatrics**, v. 53, n. 1, p. 51 – 56, 2015

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO ISGH



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Prevalência de infecções microbianas nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de dois hospitais de referência da região Norte do Ceará.

**Pesquisador:** ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE MACEDO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 79334317.7.3002.5684

**Instituição Proponente:** INSTITUTO DE SAUDE E GESTAO HOSPITALAR

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.587.546

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de do programa de pós graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará - Faculdade de Medicina tendo as instituições coparticipantes Santa Casa de Misericórdia de Sobral e Hospital Regional Norte. Retrata que "as infecções nosocomiais podem ser apresentadas como uma condição localizada ou sistêmica, que é resultado de uma reação adversa a presença de um micro- organismo infeccioso ou suas toxinas, sem a evidência de que a infecção esteja presente e sendo relacionada, na maioria das vezes, ao tempo de permanência do paciente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (SAHU et al., 2016). As diversas infecções associadas a área da saúde presentes em UTIs Neonatal são as principais causas de morbidade e mortalidade nesses setores, afetando o custo da assistência médica, ao aumentar a duração do internamento juntamente com o consumo de recursos. Dentre essas infecções, a mais comum é a sanguínea que pode vir a ocorrer pela presença de fatores intrínsecos e extrínsecos, como a idade gestacional, gênero, peso ao nascer, severidade da doença, duração da internação, padrão do uso de antimicrobianos, e a utilização de dispositivos invasivos (ERTUGRUL et al., 2016). Diante do exposto, este projeto justifica-se na necessidade de verificar a prevalência de infecções por bactérias e fungos em UTIs Neonatal de hospitais de referência em Sobral-CE, uma vez que esse setor apresenta um grupo de risco, em virtude de um sistema

imunológico ainda inato. Além disso, o ambiente hospitalar é o local onde é comum o surgimento de cepas resistentes a múltiplas terapias antimicrobianas, levando a taxas elevadas de mortalidade, principalmente quando relacionadas ao acometimento de recém nascidos prematuros. É necessário analisar a prevalência de micro-organismos nas UTIs Neonatal a fim de que medidas intervencionais possam ser aplicadas nesses setores de risco, juntamente com uma educação permanente entre as equipes profissionais que atuam nas Unidades Neonatais, para prevenir a circulação de cepas bacterianas e fúngicas, evitando o surgimento de estirpes resistentes que possam comprometer a vida dos recém nascidos."

Trata-se de um estudo primário, descritivo, observacional, transversal e quali-quantitativo. O presente estudo será desenvolvido no período de abril de 2018 a novembro de 2018. Serão elencados para o estudo os pacientes recém nascidos das UTIs Neonatal da Santa Casa de Misericórdia de Sobral e Hospital Regional Norte que possuam alguma infecção por bactérias e fungos patogênicos comprovados por exame microbiológico nessas unidades. Serão excluídos do estudo, os pacientes que não obtiverem o consentimento por parte do responsável legal para participação na pesquisa e possuam laudos negativos de infecção no exame microbiológico.

No hospital Santa Casa de Misericórdia de Sobral, os micro-organismos serão identificados pelo sistema Vitek 2. As amostras coletadas com o auxílio de swabs estéreis serão semeadas em agar sangue e MacConkey e incubadas por 24 h a  $\pm 35$  °C. Em seguida, as colônias serão diluídas em solução salina a 0,85% para obter uma turbidez de acordo com a escala 0,5 de McFarland utilizando um Densicheck. Posteriormente, os inóculos serão inseridos no equipamento por meio de uma microtubulação por aspiração, para dar início ao ensaio. As suspensões serão, automaticamente, inseridas em um cartão plástico fechado contendo 64 poços, sendo 18 poços vazios e 46 poços para testes fluorescentes e inibitórios que incluem testes de mudança de pH e derivados para detectar aminopeptidases e -osidases. Os inóculos, também serão colocados nos cartões contendo poços com concentrações específicas de antimicrobianos liofilizados. Em seguida, os cartões serão incubados em um compartimento com temperatura específica para leitura da turbidimetria (SPANU et al., 2003; PAIVA, 2010). No Hospital Regional Norte serão coletados os resultados dos laudos microbiológicos laboratoriais fornecidos pelo sistema de automação BD.

### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo primário:

- Avaliar a prevalência de infecções microbianas nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de dois hospitais de referência da região Norte do Ceará.

Objetivos secundários:

- Identificar os micro-organismos mais prevalentes nas UTIs Neonatal dos hospitais Santa Casa de Misericórdia de Sobral e Hospital Regional Norte.
- Correlacionar faixa etária, sexo e co-morbidades com a presença de bactérias ou fungos patogênicos.
- Verificar perfil de resistência das cepas encontradas nas UTIs Neonatal.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos descritos:

"Dentre os riscos estão: contaminação do pesquisador por cepas bacterianas e fúngicas durante a manipulação das amostras coletadas para identificação dos micro-organismos, no Hospital Santa Casa de Misericórdia, neste caso, faz-se necessário como medida de prevenção o uso dos equipamentos de proteção individual, como jaleco, luvas, máscaras e gorros, além da manipulação das amostras em capelas com fluxos de sistema de exaustão e como medida de intervenção é necessário a aplicação de um tratamento farmacológico utilizando antimicrobianos de acordo com protocolos terapêuticos padronizados para cada micro-organismo. Os riscos com relação a análise de prontuários e exames são mínimos, mas podem ocorrer, como: Os dados coletados dos prontuários que podem não estar de acordo com a realidade do participante, além da perda ou rasura das fichas e prontuários físicos durante o manuseio e o constrangimento do responsável pela criança durante a pesquisa, podendo recusar-se a participar. Esses riscos serão minimizados com o cuidado que haverá durante a coleta dos dados, sendo realizada no próprio setor com o máximo de concentração, procurando esclarecer dúvidas sobre os prontuários com os profissionais do setor, como também será realizado um diálogo claro e coerente com o responsável pelo neonato a fim de evitar um constrangimento, ao final da coleta de cada dia os prontuários serão levados ao seus devidos locais a fim de evitar rasuras e perdas.

Benefícios descritos:

Os benefícios que a presente pesquisa são: geração de conhecimento sobre a temática pesquisada, prevenção da circulação de cepas bacterianas e fúngicas resistentes nas UTIs Neonatal e educação permanente entre as equipes profissionais que atuam nas Unidades Neonatal.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa se mostra relevante para a sociedade se este projeto atingir os seus objetivos. O conhecimento da prevalência dos micro-organismos e de seus perfis de resistência é importante para determinar estratégias de controles de infecções nas UTI's e na macro região Norte ainda temos escassos estudos que abordam esse tema.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados em anexo na Plataforma Brasil os seguintes documentos obrigatórios: Carta de Anuência (Santa Casa de Misericórdia de Sobral e Hospital Regional Norte); Termo de Ciência da Unidade Hospitalar (HRN); Termo de fiel depositário (Santa Casa de Misericórdia de Sobral e Hospital Regional Norte) Termo de compromisso de utilização e sigilo dos dados do prontuário; Cronograma; Orçamento; Termo de Consentimento Livre Esclarecido; Projeto Detalhado.

**Recomendações:**

- Recomenda-se que ao término da pesquisa, o pesquisador realize a devolutiva dos resultados da pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar por meio do envio do Relatório Final de Pesquisa na aba Notificações da Plataforma Brasil e para as

Instituição coparticipante (Santa Casa de Misericórdia de Sobral e Hospital Regional Norte).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisa atende a Resolução 466/2012 CNS/MS estando de acordo com os preceitos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos e Resolução 580/2018 CNS/MS que estabelece normativas relativas às especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o Sistema Único de Saúde (SUS).

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O colegiado acata o parecer da relatoria quanto à aprovação do projeto de pesquisa, visto atender a apresentação dos documentos obrigatórios e seguir os preceitos éticos. A pesquisa deve ser desenvolvida mediante delineamento do protocolo aprovado, informando efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o fluxo das normas da pesquisa. Emendas ou modificações ao protocolo devem ser enviadas ao CEP para apreciação ética. Ao término da pesquisa, enviar relatório final para as Instituições coparticipantes e CEP/ISGH.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1064708.pdf	02/03/2018 16:07:31		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclenovo.pdf	02/03/2018 16:06:30	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE MACEDO	Aceito
Outros	fiel_depositario_isgh.PDF	02/03/2018 16:03:50	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Termo_autorizacao_e_termo_ciencia.pdf	02/03/2018 16:02:02	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_isgh.pdf	02/03/2018 15:58:03	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao.pdf	20/12/2017 21:17:54	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE MACEDO	Aceito
Outros	Depositario_santa.PDF	17/10/2017 16:53:33	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Autorizacao_santa.PDF	17/10/2017 16:52:32	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Anuencia_santa.PDF	17/10/2017 16:51:12	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Carta_enuencia.PDF	17/10/2017 16:49:44	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Autoizacao_institucional.PDF	17/10/2017	ANTONIA	Aceito

		16:49:07	JORGIANE RODRIGUES DE	
Outros	Fiel_depositario2.PDF	17/10/2017 16:47:47	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Fiel_depositario.PDF	17/10/2017 16:46:22	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Termo_ciencia.PDF	17/10/2017 16:45:30	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Sigilo_prontuario.PDF	17/10/2017 16:44:42	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_plataforma_completo.pdf	17/10/2017 16:43:18	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Carta_solicitacao.PDF	17/10/2017 16:32:18	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

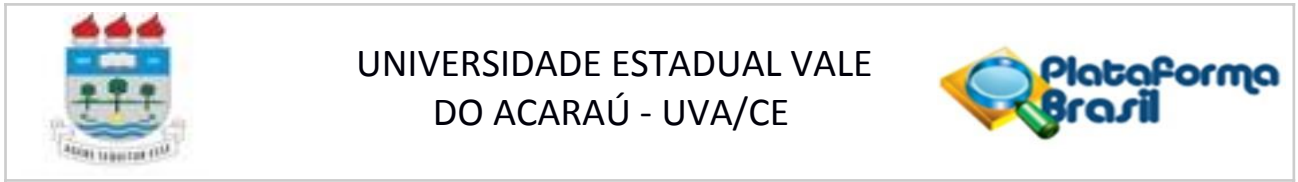
Não

FORTALEZA, 09 de Abril de 2018

---

**Assinado por:**  
**Jamille Soares**  
**Moreira Alves**  
**(Coordenador)**

## ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UVA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Prevalência de infecções microbianas nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de dois hospitais de referência da região Norte do Ceará.

**Pesquisador:** ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE MACEDO

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 79334317.7.3001.5053

**Instituição Proponente:** Santa Casa de Misericórdia de Sobral

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.796.568

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se da terceira versão de um trabalho de mestrado com o título "PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES MICROBIANAS NAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DE DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DA REGIÃO NORTE DO CEARÁ". A autora apresenta todos os termos obrigatórios, como as cartas de anuência do HRN e da Santa Casa, assim como os termos de sigilo e de fiel depositário de ambas instituições.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Avaliar a prevalência de infecções microbianas nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de dois hospitais de referência da região Norte do Ceará.

Objetivos específicos

Identificar os micro-organismos mais prevalentes nas UTIs Neonatal dos hospitais Santa Casa de Misericórdia de Sobral e Hospital Regional Norte;

Correlacionar faixa etária, sexo e co-morbidades com a presença de bactérias ou fungos patogênicos; Verificar perfil de resistência das cepas encontradas nas UTIs Neonatal.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo a autora:

"Os benefícios que a presente pesquisa são: Geração de conhecimento sobre a temática pesquisada, prevenção da circulação de cepas bacterianas e fúngicas resistentes nas UTIs Neonatal e com os resultados mostrados pela pesquisa, realizar uma educação permanente entre as equipes profissionais que atuam nas Unidades Neonatal, a fim de alertar e minimizar casos de infecções relacionadas a assistência. Dentre os riscos que podem vir a ocorrer, estão: Contaminação do pesquisador por cepas bacterianas e fúngicas durante a manipulação das amostras coletadas para identificação dos micro-organismos, no Hospital Santa Casa de Misericórdia, neste caso, faz-se necessário como medida de prevenção o uso dos equipamentos de proteção individual, como jaleco, luvas, máscaras e gorros, além da manipulação das amostras em capelas com fluxos de sistema de exaustão e como medida de intervenção é necessário a aplicação de um tratamento farmacológico utilizando antimicrobianos de acordo com protocolos terapêuticos padronizados para cada micro-organismo.

Os riscos com relação a análise de prontuários e exames são mínimos, mas podem ocorrer, como: Os dados coletados dos prontuários que podem não estar de acordo com a realidade do participante, além da perda ou rasura das fichas e prontuários físicos durante o manuseio e o constrangimento do responsável pela criança durante a pesquisa, podendo recusar-se a participar. Esses riscos serão minimizados com o cuidado que haverá durante a coleta dos dados, sendo realizada no próprio setor com o máximo de concentração, procurando esclarecer dúvidas sobre os prontuários com os profissionais do setor, como também será realizado um diálogo claro e coerente com o responsável pelo neonato a fim de evitar um constrangimento, ao final da coleta de cada dia os prontuários serão levados ao seus devidos locais a fim de evitar rasuras e perdas."

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

No parecer anterior, verificamos que:

"A autora não realizou as seguintes adequações:

a) adequação do texto na PB no que diz respeito à metodologia (incluindo cronograma, participantes e procedimentos, inclusive a questão da educação permanente da equipe) para evitar duplicidade e dubiedade da informação com relação ao projeto como um todo; o TCLE continua com o endereço do CEP da UFC, apesar de não ser uma pesquisa multicêntrica. Dito isso, a autora não atendeu a todas as solicitações realizadas. Especialmente, ainda que a autora tenha detalhado melhor a metodologia, todavia não se sabe se ela coletará somente de resultados de exames ou se terá análise do material. A autora menciona que no HRN serão apenas resultados de exames, mas na Santa Casa menciona que: "No hospital Santa Casa de Misericórdia de Sobral, os micro-organismos serão identificados pelo sistema Vitek 2. Esse processo rotineiro será observado pelo pesquisador e é realizado da seguinte maneira: Os profissionais que trabalham no setor, coletaram as amostras de sangue, urina ou secreções orofaríngeas. As amostras coletadas com o auxílio de swabs estéreis serão semeadas em agar sangue e MacConkey e incubadas por 24 h a  $\pm 35$  °C. Em seguida, as colônias serão diluídas em solução salina a 0,85%" (p. 8), e segue descrevendo o procedimento técnico, porém em nenhum momento ela diz se será ela, a pesquisadora, que fará tal análise ou se o laboratório."



No novo projeto apresentado, as alterações foram realizadas adequadamente, respondendo as demandas solicitadas, especialmente explicando que a coleta de dados será dos prontuários de ambos hospitais.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Estão corretos e atualizados.

**Recomendações:**

As recomendações feitas em parecer anterior foram atendidas.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências. As recomendações feitas em parecer anterior foram atendidas. Projeto sem conflitos éticos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Colegiado do CEP/UVA, após apresentação e discussão do parecer pelo relator, acatou a relatoria que classifica como aprovado o protocolo de pesquisa. O(a) pesquisador(a) deverá atentar para as recomendações listadas neste parecer.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1064707.pdf	27/06/2018 18:16:25		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projetouva.pdf	27/06/2018 18:15:59	ANTONIA JORGIANE	Aceito
Investigador	Projetouva.pdf	27/06/2018 18:15:59	MACEDO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_uva.pdf	27/06/2018 18:13:47	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE MACEDO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	04/06/2018 19:26:18	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao.pdf	20/12/2017 21:17:54	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE MACEDO	Aceito
Outros	Depositario_santa.PDF	17/10/2017 16:53:33	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Autorizacao_santa.PDF	17/10/2017 16:52:32	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Anuencia_santa.PDF	17/10/2017 16:51:12	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Carta_anuencia.PDF	17/10/2017 16:49:44	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Autoizacao_institucional.PDF	17/10/2017 16:49:07	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito

Outros	Fiel_depositario2.PDF	17/10/2017 16:47:47	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Fiel_depositario.PDF	17/10/2017 16:46:22	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Termo_ciencia.PDF	17/10/2017 16:45:30	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Sigilo_prontuario.PDF	17/10/2017 16:44:42	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_plataforma_completo.pdf	17/10/2017 16:43:18	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito
Outros	Carta_solicitacao.PDF	17/10/2017 16:32:18	ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SOBRAL, 02 de Agosto de 2018

---

**Assinado por:  
Maria do Socorro  
Melo Carneiro  
(Coordenador)**

## ANEXO C - QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS

Data da coleta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data da Admissão: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data da alta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome:..... Data do nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sexo: (...) M (...) F    Peso ao nascer: .....    Peso atual: .....

Idade por ocasião da cultura: .....

Tipo de parto: ..... Idade gestacional (IG) no parto: .....

Pontuação do Apgar no 5º minuto: .....

Procedência da criança:..... Duração da hospitalização (dias):.....

Internação na UTI:..... Duração(dias):.....

Data da cateterização: ..... .Duração (dias):.....

Cateterização: (...) Arterial (...) Venosa

Tipo de cateter:

(...) Umbilical

(...) Flebotomia

(...) PICC

(...) Intracath

(...) Outros.....

Ventilação mecânica: (...) SIM (...) NÃO

Procedimentos cirúrgicos: (...) SIM (...) NÃO

Demais procedimentos invasivos: .....

Diálise peritoneal: (...) SIM (...) NÃO

Antibioticoterapia prévia: (...) SIM (...) NÃO

Antibióticos prescritos: .....

Doença de base:.....

Dados laboratoriais

Hemograma:

Leucocitose: (...) SIM (...) NÃO

Leucopenia: (...) SIM (...) NÃO

Neutropenia: (...) SIM (...) NÃO

Neutrofilia: (...) SIM (...) NÃO

Plaquetopenia: (...) SIM (...) NÃO

Desvio á esquerda: (...) SIM (...) NÃO

Proteína C Reativa (PCR):.....

Culturas de materiais clínicos: .....

Micro-organismos identificados.....

Antibiograma:.....

Óbito: (...) SIM (...) NÃO Data do óbito:.....

**ANEXO D – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO DO HOSPITAL REGIONAL NORTE**

Organização Social mantida com recursos públicos provenientes de seus impostos e contribuições sociais

**DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO**

Eu, Juliana Mendes Gomes, gerente do Núcleo de Atendimento ao Cliente (NAC) do Hospital Regional Norte, setor responsável pelo serviço de Arquivamento de Prontuários Médicos, fiel depositário dos prontuários deste Hospital, autorizo Antonia Jorgiane Rodrigues de Macêdo, a coletar dados para fins de seu estudo: “PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES MICROBIANAS NAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DE DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DA REGIÃO NORTE DO CEARÁ”.

Reiteramos que o prontuário não pode ser retirado do NAC.

Sobral, 28 de setembro de 2017.

ISGH-Hospital Regional Norte  
Juliana Mendes Gomes  
Gerente do Núcleo de Atendimento  
ao Cliente-NAC

**Juliana Mendes Gomes**  
**Gerente NAC - HRN**

## ANEXO E – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SOBRAL



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

### DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO

Eu, Cristiano Araújo Costa, DIRETOR TÉCNICO DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SOBRAL, fiel depositário dos prontuários médicos dos pacientes, autorizo o(a) ANTONIA JORGIANE RODRIGUES DE MACÊDO a colher dados dos prontuários para fins de seu estudo: " PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES MICROBIANAS NAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DE DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DA REGIÃO NORTE DO CEARÁ" a ser.

Sobral, 11 de Outubro de 2017

  
Dr. Cristiano Araújo Costa  
DIRETOR TÉCNICO

Dr. CRISTIANO ARAÚJO COSTA