
**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E
SAÚDE DA CRIANÇA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

ROBERTA MARCO
robertamarco@gmail.com

**CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS INFECÇÕES
PRIMÁRIAS DE CORRENTE SANGUÍNEA POR *STAPHYLOCOCCUS*
COAGULASE-NEGATIVA EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA
NEONATAL**

Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori

Porto Alegre
2015

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA**

ROBERTA MARCO

**CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS INFECÇÕES PRIMÁRIAS DE
CORRENTE SANGUÍNEA POR *STAPHYLOCOCCUS* COAGULASE-NEGATIVA
EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori

Porto Alegre
2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M321c Marco, Roberta

Caracterização epidemiológica das infecções primárias de corrente sanguínea por staphylococcus coagulase-negativa em unidades de terapia intensiva neonatal / Roberta Marco. – Porto Alegre, 2015.
57 f.

Diss. (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, PUCRS.

Dr. Humberto Holmer Fiori.

1. Medicina. 2. Pediatria. 3. Recém-nascido. 4. Sepsis.
5. Terapia Intensiva Neonatal. 6. Staphylococcus. I. Fiori, Humberto Holmer.
II. Título.

CDD 618.92901
CDU 616.981.2-053.31
NLM WS 421

Ficha Catalográfica elaborada por Vanessa Pinent

CRB 10/1297

MESTRANDA: ROBERTA MARCO

ENDEREÇO: RUA LUIS LEDERMAN, 435 CASA 27 – JARDIM YPÚ –
PORTO ALEGRE/RS

TELEFONE: (51) 91791390

COREN-RS: 243948

ÓRGÃO FINANCIADOR: CAPES

CONFLITO DE INTERESSE: NENHUM

“O sucesso nasce do querer, da determinação e da persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

Dedicatória

*À minha mãe Marília, irmã Eduarda, esposo Felipe e filho Maurício por me incentivarem
a alcançar todos os meus objetivos.*

*Aos meus avós Maria e João Maurício (in memoriam) que se esforçaram e dedicaram seu
tempo, amor e paciência para meu desenvolvimento.*

A todos os recém-nascidos que participaram da pesquisa e tornaram este estudo possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as oportunidades e experiências que venho tendo no decorrer da minha vida pessoal e profissional.

À minha família pelo apoio, dedicação e amor nesse período de muito estudo, no qual, por vezes, me tornei ausente.

Ao Professor Doutor Renato Machado Fiori pela orientação durante a elaboração do projeto de pesquisa. Foi um privilégio conviver e poder contar com toda sabedoria de um grande mestre da Neonatologia.

Ao meu orientador, Professor Doutor Humberto Holmer Fiori por sua disponibilidade, apoio e incentivo ao longo do desenvolvimento desta dissertação.

Ao amigo João Paulo Heinzmann Filho pelo auxílio estatístico na análise dos dados.

À todos os professores, em especial à Professora Doutora Rita Mattiello, por todo ensinamento compartilhado, sendo um grande exemplo de persistência e incentivo pela busca da excelência na pesquisa.

À secretária da Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Carla Carmo de Melo Rothmann, por toda sua paciência, comprometimento e eficiência para me auxiliar desde a seleção para o ingresso ao Programa até a formatação final desta dissertação.

À Doutora Denusa Wiltgen e Serviço de Controle de Infecção Hospitalar da Associação Hospitalar Moinhos de Vento por me demonstrarem diariamente que posso alcançar todos os objetivos almejados.

Ao Doutor Fabiano Ramos e Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital São Lucas da PUCRS por abrirem as portas e me acolherem como parte da equipe.

À CAPES, pela bolsa de pesquisa concedida.

RESUMO

Introdução: O *Staphylococcus* coagulase-negativo é reconhecido como o principal patógeno envolvido em sepse no período neonatal, sendo o *Staphylococcus epidermidis* o mais frequente.

Objetivo: descrever a epidemiologia dos recém-nascidos acometidos por infecção primária de corrente sanguínea causada por *Staphylococcus* coagulase-negativo em unidades de terapia intensiva neonatal.

Métodos: estudo transversal, retrospectivo, realizado nas unidades de terapia intensiva neonatal da Associação Hospitalar Moinhos de Vento e Hospital São Lucas da PUCRS no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013. Os dados foram coletados prospectivamente pelos Serviços de Controle de Infecção Hospitalar de ambas as instituições e realizada consulta de prontuários pelos pesquisadores quando necessário.

Resultados: Foram incluídas todas as infecções primárias de corrente sanguínea causadas por *Staphylococcus* coagulase-negativo (n=99). O sexo masculino foi mais frequente, bem como pacientes com idade gestacional <32 semanas e que utilizavam nutrição parenteral total (NPT), cateter central de inserção periférica (PICC) e ventilação mecânica (VM). As cinco faixas de peso são heterogêneas. Verificou-se que 49,5% das infecções foram ocasionadas pelo *Staphylococcus epidermidis*. Distensão abdominal, queda de saturação, apneia e necessidade de aumento da oferta de oxigênio foram os sintomas mais frequentes em bebês com menos de 30 semanas de idade gestacional e peso ao nascer menor que 1003 gramas; hipoatividade, vômitos e febre acometeram bebês com peso e idade gestacional maior. O esquema de tratamento antimicrobiano mais utilizado foi a monoterapia com Vancomicina, seguido da associação de Vancomicina e Amicacina. O desfecho mais frequente nesta população foi a alta hospitalar.

Conclusão: Assim como em outros estudos, o *Staphylococcus epidermidis* foi o mais frequente microrganismo identificado na população estudada. O uso de dispositivos invasivos deve ser questionado diariamente com o objetivo de retirada precoce. A equipe médico-assistencial das unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) deve estar engajada na prevenção dessas infecções a fim de garantir uma segurança e qualidade no atendimento/tratamento dos recém-nascidos.

Palavras-chave: *Staphylococcus*, recém-nascido, sepse

ABSTRACT

Introduction: coagulase-negative *Staphylococcus* is recognized as the main pathogen involved in sepsis on neonatal period, and *Staphylococcus epidermidis* the most frequent.

Objective: To describe the epidemiology of newborns affected by primary bloodstream infection caused by coagulase-negative *Staphylococcus* in neonatal intensive care units.

Methods: Cross-sectional, retrospective study performed in the neonatal intensive care unit (NICU) of the Moinhos de Vento Hospital and São Lucas Hospital from January 2011 to December 2013. The data were collected prospectively by Hospital Infection Control Service both institutions and held records consulted by researchers when necessary.

Results: All primary bloodstream infections caused by coagulase-negative *Staphylococcus* (n = 99) were included. It more frequent in boys, patients with gestational age <32 weeks and those who used parenteral nutrition, peripherally inserted central catheter and mechanical ventilation. The five weight groups are heterogeneous. It was found that 49.5% of infections are caused by *Staphylococcus epidermidis*. Bloating, down saturation, apnea and the need for increased supply of oxygen were the most frequent symptoms in infants less than 30 weeks of gestational age and birth weight less than 1003 grams; underactive, vomiting and fever occurred in babies with appropriate weight and gestational age. The antimicrobial treatment regimen was used over monotherapy with vancomycin, vancomycin and amikacin followed by association. The most common outcome in this population was hospital discharge.

Conclusion: As in other studies, *Staphylococcus epidermidis* was the most common organism identified in this population. The use of invasive devices must be questioned daily with the aim of early withdrawal. The medical-care team of the NICU should be engaged in preventing these infections in order to ensure safety and quality of care / treatment of newborns.

Keywords: *Staphylococcus*, newborn, sepsis

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1 - Características dos estudos selecionados	32
--	----

CAPÍTULO III

Tabela 1 - Características demográficas dos recém-nascidos acometidos por IPCS neonatal no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013.	41
Tabela 2 - Distribuição e frequência dos microrganismos identificados.....	41
Tabela 3 - Descrição da evolução dos pacientes com IPCS neonatal.....	42
Tabela 4 - Tratamento antimicrobiano instituído após coleta da hemocultura	43

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
>	Maior
<	Menor
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas
DeCS	Descritores de Ciências da Saúde
IPCS	Infecção Primária de Corrente Sanguínea
IRAS	Infecção Relacionada a Assistência à Saúde
MIC	Concentração Inibitória Mínima
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>
NPT	Nutrição Parenteral Total
OMS	Organização Mundial da Saúde
PICC	Cateter Central de Inserção Periférica
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VM	Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	11
1.1 INTRODUÇÃO	12
1.2 JUSTIFICATIVA	16
1.3 OBJETIVOS.....	17
1.3.1 Objetivo principal	17
1.3.2 Objetivos secundários.....	17
1.4 REFERÊNCIAS.....	18
CAPÍTULO II	20
2.1 ARTIGO DE REVISÃO	21
CAPÍTULO III	33
3.1 ARTIGO ORIGINAL	34
CAPÍTULO IV	48
4.1 CONCLUSÃO	49
ANEXOS	50
ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL	51
ANEXO 2 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO	53
ANEXO 3 - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE PRONTUÁRIOS E BASE DE DADOS	55
ANEXO 4 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	57

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUÇÃO

O termo infecção hospitalar foi recentemente substituído por infecção relacionada a assistência à saúde (IRAS). Considera-se IRAS a infecção adquirida durante hospitalização e que não estava presente ou em período de incubação no momento da admissão. São diagnosticadas a partir de 48 horas após a internação [1].

As infecções transplacentárias são adquiridas por via transplacentária com acometimento intra-útero (toxoplasmose, rubéola, sífilis). As IRAS precoce de provável origem materna são aquelas cuja evidência diagnóstica ocorreu nas primeiras 48 horas de vida e que possua algum fator de risco materno. As IRAS tardia de origem hospitalar são aquelas cuja evidência diagnóstica ocorreu a partir das 48 horas de vida [2].

As infecções no período neonatal são responsáveis por um alto índice de morbi-mortalidade (de 15 a 45%), aumentando nos países onde o atendimento hospitalar é precário [3]. As principais bactérias envolvidas são as Gram-positivas, entre elas os estafilococos. Atualmente, é reconhecida a importância dos *Staphylococcus* coagulase-negativa como causadores das infecções neonatais, sendo o *S. epidermidis* o maior responsável por infecção tardia de origem hospitalar [4].

O sistema imunológico do recém-nascido, no qual faz a defesa contra infecções, depende de dois mecanismos: os inespecíficos celulares (barreira física e química, células fagocíticas e sistema de complemento) e os imunológicos específicos celulares (linfócitos T e B) [3].

O recém-nascido tem uma susceptibilidade à infecção, aumentando quanto mais prematuro. Em uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) são utilizados dispositivos invasivos (cateteres, drenos) que vêm a romper a barreira natural, a pele. Portanto, considera-se estes dispositivos uma porta de entrada [3].

O diagnóstico epidemiológico de infecções do *National Healthcare Safety Network* (NHSN) publicado em janeiro de 2013 traz os critérios para infecção primária da corrente sanguínea laboratorial. Pacientes ≤ 1 ano de idade que apresente pelo menos 1 (um) dos sinais e sintomas (instabilidade térmica, bradicardia ou apneia), hemocultura positiva que não esteja relacionada a infecção em outro sítio e microrganismos contaminantes de pele (*Estafilococo* coagulase negativa, difteróides, *Propionibacterium* spp, *Bacillus* spp ou micrococos) cultivados em hemocultura. Se somente uma amostra de hemocultura positivar, considera-se que o paciente apresentou uma infecção primária de corrente sanguínea laboratorial. Se positivar duas ou mais amostras de hemoculturas colhidas em ocasiões e sítios diferentes (de preferência uma amostra do cateter e uma periférica), podendo ter um intervalo de 48 horas, considera-se que o paciente apresentou uma infecção primária de corrente sanguínea laboratorial relacionada a cateter [5].

A suspeita de infecção por *Staphylococcus* coagulase-negativa deve ser levantada naqueles recém-nascidos com fatores de risco. Os sinais clínicos de sepse são inespecíficos, os mais frequentes são instabilidade térmica, taquipneia, taquicardia, letargia, irritabilidade, apneia, distensão abdominal, vômitos e resíduo gástrico [4].

O recém-nascido responde geralmente a um processo inflamatório com o aumento dos níveis plasmáticos da Proteína C Reativa e aumento de formas imaturas de leucócitos [3]. O diagnóstico laboratorial é realizado pelo isolamento bacteriano e realização de antibiograma em cultura clínica; a cultura de sangue colhida de cateter tem significância clínica quando associada a hemocultura periférica [4].

Antigamente os *Staphylococcus* coagulase-negativa eram considerados microrganismos de baixa importância clínica, porém, nas duas últimas décadas vem sendo reconhecidos como importante agente de infecção. As principais infecções associadas a este microrganismo são associadas a dispositivos invasivos de uso nosocomial, bacteremia em hospedeiro comprometido (recém-nascidos prematuros, por exemplo), endocardite e osteomielite [6].

Os *Staphylococcus* coagulase-negativa compõe a flora bacteriana da pele, raramente responsáveis por infecções em recém-nascidos saudáveis. A partir da década de 80 tornou-se um microrganismo essencialmente adquirido em hospitais e comumente isolado em hemoculturas. O aumento na incidência se deu por conta da gravidade dos pacientes, cada vez mais prematuros e com necessidade de dispositivos invasivos para recuperação e evolução clínica. Por serem bactérias que colonizam a pele, muitas vezes nos deparamos com o dilema de valorizar ou não uma hemocultura positiva [7].

Estudos demonstram a grande incidência destes microrganismos na população neonatal. Todos os anos são publicados artigos em revistas de grande impacto demonstrando esta característica nas UTI's neonatais no mundo todo. Um estudo conduzido no México mostrou que o germe mais frequente identificado nas infecções neonatais é *Staphylococcus* coagulase-negativa (55%), seguido dos gram-negativo (44%) [8]. Outro estudo desenvolvido na Polônia também possui a mesma característica, demonstrando que o *Staphylococcus* coagulase-negativa é o mais incidente (36,1%) seguido de gram-negativo (29,3%) [9].

O NHSN publicou em 2012 os dados das unidades participantes dos Estados Unidos que mostra a alta frequência de *Staphylococcus* coagulase-negativa (28%), seguido de *Staphylococcus aureus*, *Candida* e as bactérias gram-negativo aparecem menos frequência [10]. Em Taiwan, de 2005 a 2009, os *Staphylococcus* coagulase-negativa corresponderam a 52,5% das infecções neonatais [11]. Durante 10 anos, um estudo australiano acompanhou as taxas de infecções de 18 UTI's neonatais e revelou que 52,1% tinham como agente causador o *Staphylococcus* coagulase-negativa [12].

Em contrapartida, um estudo asiático envolvendo 8 unidades neonatais demonstrou que os gram-negativos são os mais incidentes (46,6%), seguidos pelo *Staphylococcus* coagulase-negativa (34,1%) [13].

A nível nacional foi publicado um estudo que demonstra 117 linhagens de *Staphylococcus* coagulase-negativa identificadas a partir de culturas coletadas no período de 1990 a 1996, onde 77,8% corresponde ao *S. epidermidis* [14].

As infecções por estafilococos são precedidas da colonização, sendo o *S. aureus* mais predominante em narinas e coto umbilical. O *Staphylococcus coagulase-negativa* é o responsável por 50% das sepses tardias [4].

O aumento do número de infecções neonatais deve-se pelo grande número de recém-nascidos prematuros, baixo peso ao nascer, a cada dia com idade gestacional menor, o que aumenta o tempo de permanência em uma UTIN e a utilização de dispositivos e cuidados invasivos (aspiração de vias aéreas, punção venosa ou arterial, nutrição parenteral, sondas) [4].

É essencial o conhecimento da microbiota das unidades neonatais a fim de implementar o uso racional de antimicrobianos e a indicação da terapêutica adequada [4].

O método mais simples e eficaz de prevenir a transmissão de microrganismos é a higienização das mãos, sendo ela com água e sabonete, água e sabonete associado a antisséptico ou fricção com preparação alcoólica. Os momentos preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para realizá-la dentro de uma instituição de saúde são: antes do contato com o paciente, antes de realizar procedimento asséptico, após risco de exposição a fluidos corporais, após contato com o paciente e após contato com áreas próximas ao paciente [15].

O controle ambiental também é muito importante para a prevenção de infecções, como restringir a circulação de profissionais e visitantes e estruturar rotina de limpeza concorrente e terminal da unidade, incluindo a desinfecção dos equipamentos e incubadoras. Outras medidas importantes são manter precaução padrão para todos os pacientes, usar barreira máxima (avental estéril, gorro, máscara) em procedimentos invasivos, seguir orientação institucional da troca rotineira dos equipamentos e materiais de suporte e retirada precoce de dispositivos invasivos [3].

1.2 JUSTIFICATIVA

O presente estudo justifica-se pela falta de conhecimento regional e nacional do comportamento deste microrganismo que acomete os recém-nascidos. Seu resultado trará benefícios para o neonato, pois poderá auxiliar a equipe multidisciplinar na identificação precoce desta infecção e no início imediato do tratamento adequado. Além disso, este estudo poderá contribuir para a identificação precoce de fatores de risco para o desenvolvimento de infecções, o que auxiliará o desenvolvimento de ações que qualifiquem a assistência prestada em saúde.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo principal

Descrever a epidemiologia dos recém-nascidos acometidos por infecções ocasionadas por *Staphylococcus* coagulase-negativa em unidades de terapia intensiva neonatal.

1.3.2 Objetivos secundários

- Caracterizar os recém-nascidos acometidos por infecção primária de corrente sanguínea através da identificação da idade gestacional, peso ao nascer, uso de dispositivos invasivos, entre outros aspectos relevantes;
 - Relatar os fatores de risco materno;
 - Medir a frequência de infecções ocasionadas por *Staphylococcus* coagulase-negativa;
 - Expor a evolução clínica e desfecho dos recém-nascidos que tiveram infecção por *Staphylococcus* coagulase-negativa;
 - Descrever a cultura positiva com o tempo de identificação do germe e com alteração clínica, hemograma e Proteína C Reativa.
-

1.4 REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação e Criação de um Programa de Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar. São Paulo, 2004. 52p.
 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – Neonatologia. Brasília, 2013. 70p.
 3. Tamez RN, Silva MJP. Enfermagem na UTI Neonatal. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
 4. Vaz FAC, Diniz EMA, Ceccon EJR, Krebs VLJ. Pediatria - Instituto da Criança Hospital das Clínicas: Neonatologia. Barueri: Manole; 2011.
 5. CDC – National Healthcare Safety Network. Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting. January, 2013.
 6. Koneman EW, Winn JR W, Allen S, Janda W, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Diagnóstico Microbiológico. Rio de Janeiro: MEDSI; 2001.
 7. Fernandes AT, Fernandes MOV, Ribeiro Filho N. Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde. São Paulo: Atheneu; 2000.
 8. Tapia-Rombo CA, Díaz-Cantínca I, Uscanga-Carrasco H, Tena-Reyes D. Features of hospital-acquired infections in newborns with culture-positive. Rev. Invest. Clin. 2012 Nov-Dec; 64(6 Pt 1):508-20.
 9. Sadowska-Krawczenko I, Jankowska A, Kurylak A. Healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit. Arch Med Sci. 2012 Nov 9;8(5):854-8.
 10. Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 Dec;33(12):1200-6.
 11. Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM, Hsu JF, Yang PH. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. Pediatr Neonatol. 2012 Aug;53(4):228-34.
 12. Isaacs, D. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2003 Mar;88(2):F89-F93.
-

Referências

13. Tiskumara R, Fakharee SH, Liu CQ, Nuntnarumit P, Lui KM, Hammoud M, Lee JK, Chow CB, Shenoi A, Halliday R, Isaacs D. Neonatal infections in Asia. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2009 Mar;94(2):F144-8.
 14. Cunha ML, Lopes CA, Rugolo LM, Chalita LV. Significância clínica de estafilococos coagulase-negativa isolados de recém-nascidos. J Pediatr. 2002 Jul-Aug;78(4):279-88.
 15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Higienização das Mãos em Serviços de Saúde. Brasília, 2007. 52 p.
-