

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente**

**Importância da utilização da hemocultura de refluído e cultura da ponta de  
cateter para diagnóstico da sepse relacionada a cateter venoso central  
no período neonatal**

**Janita Ferreira**

**Belo Horizonte**

**2019**

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente**

**Importância da utilização da hemocultura de refluído e cultura da ponta de  
cateter para diagnóstico da sepse relacionada a cateter venoso central  
no período neonatal**

**Belo Horizonte**

**2019**

**Janita Ferreira**

**Importância da utilização da hemocultura de refluído e cultura da ponta de  
cateter para diagnóstico da sepse relacionada a cateter venoso central  
no período neonatal**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito parcial para obtenção do título de doutora.

**Orientadora:** Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli

**Co- orientador:** Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos

**Faculdade de Medicina**

**2019**

F383i Ferreira, Janita.  
Importância da utilização da hemocultura de refluído e cultura da ponta de cateter para diagnóstico da sepse relacionada a cateter venoso central no período neonatal [manuscrito]. / Janita Ferreira. -- Belo Horizonte: 2019. 115f.  
Orientador (a): Roberta Maia de Castro Romanelli.  
Coorientador (a): Paulo Augusto Moreira Camargos.  
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Infecções Relacionadas a Cateter. 2. Sepse. 3. Hemocultura. 4. Recém-Nascido. 5. Neonatologia. 6. Diagnóstico. 7. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. 8. Dissertação Acadêmica. I. Romanelli, Roberta Maia de Castro. II. Camargos, Paulo Augusto Moreira. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QY 100

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

## FOLHA DE APROVAÇÃO


UTILIZAÇÃO DA HEMOCULTURA DE REFLUÍDO E CULTURA DA PONTA DE CATETER PARA DIAGNÓSTICO DA SEPSE RELACIONADA A CATETER VENOSO CENTRAL NO PERÍODO NEONATAL


**JANITA FERREIRA**

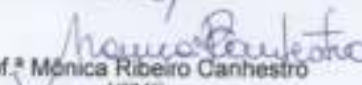
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Ciências da Saúde.

Aprovada em 12 de agosto de 2019, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof.ª Roberta Maia de Castro Romanelli - Orientadora  
UFMG

  
Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos - Coorientador  
UFMG

  
Prof.ª Márcia Gomes Pinido Machado  
UFMG

  
Prof.ª Mônica Ribeiro Canhestro  
UFMG

  
Prof.ª Rosilú Ferreira Barbosa  
UNIFENAS

  
Prof.ª Anatólcia Muniz Miranda Hoffmann  
Centro Universitário UNA

Belo Horizonte, 12 de agosto de 2019.

## **Universidade Federal de Minas Gerais**

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa: Mário Fernando Montenegro Campos

## **Faculdade de Medicina**

Diretor: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Mônica Maria de Almeida Vasconcelos

## **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente**

Coordenadora: Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli

Sub-Coordenadora: Profa. Débora Marques de Miranda

### **Colegiado**

Profa. Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira – Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto – Titular

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira – Suplente

Profa. Helena Maria Gonçalves Becker – Titular

Profa. Ana Cristina Côrtes Gama – Suplente

Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular

Profa. Luana Caroline dos Santos – Suplente

Profa. Juliana Gurgel – Titular

Profa. Ivani Novato Silva – Suplente

Profa. Débora Marques de Miranda – Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz – Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina – Suplente

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Titular

Profa. Lêni Márcia Anchieta – Suplente

Ariene Silva do Carmo – Discente Titular

Elisângela Pessoa de Aguiar – Discente Suplente

## AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos àqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para construção desse trabalho:

À Deus, pela vida, saúde e disposição.

À minha mãe, que embora já tenha partido, sempre me incentivou.

À Professora Roberta Romanelli, pela orientação, parceria, incentivo e sobretudo, por ter acreditado desde o princípio.

À minha amiga Viviane, pelo incentivo e apoio desde o início dessa jornada.

Ao meu co-orientador Professor Paulo Camargos, por sua magnífica contribuição na elaboração e condução desse trabalho.

Ao meu esposo Rafael, pela compreensão, incentivo e por ter acompanhado cada momento dessa caminhada.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
CVC	Cateter venoso central
SRC	Sepse relacionada a cateter
UNCP	Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos
HC/UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
MesH	<i>Medical Subject Headings</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation</i>
SQ	Semi-quantitativo
QT	Quantitativo
HCC	Hemocultura de CVC
HCP	Hemocultura periférica
S	Sensibilidade
E	Especificidade
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
PICC	Cateter venoso central de inserção periférica
NA	Não se aplica.
PFGE	Eletroforese de Campo Pulsante
SCN	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativo

SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
UCIN	Unidades de Cuidados Intermediários Neonatal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SAC	Sepse associada a cateter
IDSA	Sociedade Americana de Doenças Infecciosas
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
DI	Densidade de incidência
IC	Intervalo de confiança
KTU	Cateter umbilical venoso
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>

## SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2- REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
<b>3- OBJETIVO.....</b>	<b>48</b>
<b>3.1- Objetivo geral.....</b>	<b>48</b>
<b>3.2- Objetivos específicos.....</b>	<b>48</b>
<b>4- MÉTODOS.....</b>	<b>49</b>
<b>5- RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>58</b>
<b>5.1- Artigo original 1 .....</b>	<b>58</b>
<b>5.2- Artigo original 2 .....</b>	<b>78</b>
<b>6- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXO 1 .....</b>	<b>99</b>
<b>ANEXO 2 .....</b>	<b>108</b>
<b>ANEXO 3 .....</b>	<b>112</b>
<b>ANEXO 4 .....</b>	<b>113</b>
<b>ANEXO 5 .....</b>	<b>114</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>115</b>

## 1- INTRODUÇÃO

A assistência à saúde no período neonatal passou por grandes transformações, sobretudo a partir de meados do século XX, quando o desenvolvimento e a disseminação de intervenções ligadas ao cuidado perinatal foram responsáveis pela redução da mortalidade neonatal.<sup>1-3</sup>

Os avanços tecnológicos, tais como o uso do suporte ventilatório, dispositivos para monitorização cardiorrespiratória, cateteres intravasculares, antimicrobianos e nutrição parenteral, propiciaram a organização da assistência ao recém-nascido em unidades de terapia intensiva neonatais (UTIN).<sup>1,3,4</sup>

O progresso da assistência à saúde em neonatologia, com a incorporação de novas tecnologias e diretrizes assistenciais, além da crescente produção de conhecimentos, propiciou a melhoria do atendimento e, conseqüentemente, o aumento da sobrevida de recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso.<sup>1,4,5</sup>

Esse contexto resultou em uma mudança no perfil dos pacientes atendidos nas unidades neonatais, com o incremento de neonatos prematuros e de baixo peso, os quais geralmente necessitam de inúmeras intervenções terapêuticas adicionais e dispositivos invasivos.<sup>5,6</sup>

Contudo, o aumento da sobrevida de neonatos prematuros e de baixo peso, proporcionado pela evolução tecnológica, resultou em novas condições e riscos para os pacientes. O neonato hospitalizado na UTIN é altamente suscetível a infecções, uma vez que fatores de risco, como uso de antimicrobianos e dispositivos invasivos, como o cateter venoso central (CVC), encontram-se associados à fragilidade dos mecanismos de defesa.<sup>4,6-8</sup>

O cateter venoso central (CVC) é um dos dispositivos invasivos mais utilizados na assistência pediátrica e neonatal, indicado para facilitar a administração de soluções intravenosas intermitentes ou contínuas, como nutrição parenteral total, antimicrobianos e outros medicamentos.<sup>9-11</sup>

A indicação adequada do cateter vascular em neonatologia é considerada fundamental para a preservação da rede venosa periférica, prevenção da dor relacionada a punções venosas frequentes e garantia da continuidade e segurança do tratamento. Além disso, a escolha do cateter depende de fatores como o peso do recém-nascido, o uso prévio de outros dispositivos intravasculares, o tempo estimado de tratamento e as características das medicações a serem administradas.<sup>11,12</sup>

O CVC, apesar de ser considerado artigo fundamental para a assistência aos recém-nascidos prematuros e de baixo peso, está associado ao risco de ocorrência de eventos adversos não infecciosos, tais como obstrução, migração, ruptura e perda do dispositivo, bem como complicações infecciosas como a sepse<sup>13-17</sup>

A sepse é a principal complicação infecciosa em neonatologia, com maior incidência e morbimortalidade associadas. Todavia, apesar da elevada frequência, o diagnóstico e a notificação da sepse neonatal ainda são considerados complexos, em função da baixa sensibilidade da hemocultura, além da dificuldade para obtenção de sangue refluído de cateteres de pequeno calibre e amostras de sangue periférico seriadas em neonatos prematuros e de baixo peso.<sup>18-24</sup>

Para o diagnóstico definitivo da sepse relacionada a CVC (SRC) é preciso comprovar que o cateter representa o foco primário da infecção da corrente sanguínea. Dessa forma, é necessário que o microrganismo identificado na hemocultura do sangue periférico esteja presente na cultura obtida do CVC, ou seja, na cultura da ponta do cateter ou na hemocultura do sangue refluído do dispositivo.<sup>25-27</sup>

Contudo, verifica-se que existem poucos estudos para validação dos critérios diagnósticos de SRC na população pediátrica, a maioria com uso de critérios menos rigorosos, uma vez que nem sempre é possível remover o cateter para a cultura da ponta, além da

dificuldade para obtenção de culturas seriadas de sangue periférico e de refluído de CVC em crianças pequenas e principalmente, em recém-nascidos prematuros e de baixo peso.<sup>26,28</sup>

Ressalta-se, portanto, a necessidade de realização de estudos para a avaliação dos critérios para a confirmação do diagnóstico da SRC no período neonatal, além da adoção de estratégias de prevenção para a redução dos indicadores de infecções associadas a dispositivos invasivos em neonatologia.<sup>29,30</sup>

Assim, esse trabalho propõe uma avaliação prospectiva do uso da hemocultura de sangue refluído, em comparação com a cultura da ponta de CVC, para o diagnóstico da SRC no período neonatal. Para tanto, realizou-se revisão sistemática da literatura e estudo observacional de coorte prospectivo na Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG).

Conforme regulamentação do Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), nessa tese serão apresentados artigos científicos originais, para a apresentação da revisão sistemática da literatura, bem como para a divulgação dos resultados da pesquisa e discussão.

Dessa forma, constam nessa tese os artigos: "Utilidade clínica da hemocultura de refluído e da cultura de ponta de cateter para diagnóstico etiológico da sepse relacionada a cateter venoso central no período neonatal: uma revisão sistemática"(publicado no *American Journal of Infection Control*. 2018; 46: 81-87), "Utilidade da hemocultura de sangue refluído e ponta de cateter para diagnóstico da sepse relacionada a cateter venoso central no período neonatal" e "Fatores associados com a sepse relacionada a cateter venoso central na população neonatal".

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreira M, Lopes J, Carvalho M. *O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2004.
2. Lawn J, Bienecowe H, Oza S, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384:189-205.
3. Oliveira I, Rodrigues R. Assistência ao recém-nascido: perspectivas para o saber de enfermagem em neonatologia (1937-1979). *Texto Contexto Enferm*. 2005;14(4):498-505.
4. Philip A. The Evolution of Neonatology. *Pediatr Res*. 2005;58(4):799-813.
5. Calil R, Rola G, Richtmann R. Infecções hospitalares em Neonatologia. In: *Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar*. Brasília: ANVISA; 2006:39-62.
6. Zafar N, Colleen M, Kieffer P. Improving survival of vulnerable infants increases neonatal intensive care unit nosocomial infection rate. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:1098-1104.
7. Couto R, Pedrosa T, Tofani C, Pedroso E. Risk Factors for Nosocomial Infection in a Neonatal Intensive Care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(6):571-575.
8. Mussi-Pinhata M, Rego M. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:S59- S68.
9. Reis A, Santos S, Barreto J, Silva G. O uso do cateter epicutâneo na clientela neonatal de um hospital público estadual: estudo retrospectivo. *Rev enferm UERJ*. 2011;19(4):592-597.

10. Dórea E, Castro T, Costa P, Kimura A, Santos F. Práticas de manejo do cateter central de inserção periférica em uma unidade neonatal. *Rev Bras Enferm.* 2011;64(4):997-1002.
11. Ares G, Hunter C. Central venous access in children: indications, devices, and risks. *Curr Opin Pediatr* 2017;29(3):340-346.
12. Pettit J. Fostering a New Era of Vascular Access Device Selection in Neonates. *Newborn and Infant Nursing Reviews.* 2006;6(4):186-192.
13. Duarte E, Pimenta A, Silva B, Paula C. Fatores associados à infecção pelo uso do cateter central de inserção periférica em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Rev Esc Enferm USP.* 2013;47(3):547-554.
14. Costa P, Paiva ED, Kimura AF, Castro TE. Fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada ao cateter central de inserção periférica em neonatos. *Acta Paul Enferm.* 2016;29(2):161-168.
15. Nagata E, Brito A, Matsuo T. Infecções Hospitalares em uma unidade de terapia intensiva neonatal: um estudo de coorte de três anos. *J Infect Control.* 2015;4(1):01-05.
16. Lanzillotti L, Seta M, Andrade C, Mendes Junior W. Eventos adversos e outros incidentes na unidade de terapia intensiva neonatal. *Cienc Saúde Coletiva.* 2015;20(3):937-946.
17. Ramasethu J. Complications of Vascular Catheters in the Neonatal Intensive Care unit. *Clin Perinatol.* 2008;35:199-222.
18. Meireles LA, Vieira AA, Costa CR. Avaliação do diagnóstico da sepse neonatal: uso de parâmetros laboratoriais e clínicos como fatores diagnósticos. *Rev Esc Enferm USP.* 2011;45(1):33-39.



19. Band JD. Diagnosis of intravascular catheter-related infections. *Up to date*. 2015;2016.
20. Hooven TA, Polin R. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. *Early Hum Dev*. 2014;90(Suppl 1):S4-S6.
21. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where do we Stand? A Review. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(4):265-273.
22. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):939–959.
23. Shah B, Padbury J. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170-178.
24. Romanelli R, Anchieta L, Mourão M, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(2):189- 196.
25. ANVISA. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. In. Brasília: ANVISA; 2017.
26. ANVISA. Neonatologia: critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. In. Brasília: ANVISA; 2017.
27. Mermel L, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related infection: 2009. Update by Infections Diseases Society of America. *IDSA Guidelines*. 2009;49:1-45.
28. Westergaard B, Classen V, Walther-Larsen S. Peripherally inserted central catheter in infants and children - indications, techniques, complications, and clinical recommendations. *Acta Anaesthesiol*. 2013;57:278- 287.

29. Bowen JR, Callander I, Ricahrds R, Lindrea KB. Decreasing infection in neonatal intensive care units through quality improvement. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2017:F1- F7.
30. Dumpa V, Adler B, Allen D, et al. Reduction in Central Line–Associated Bloodstream Infection Rates After Implementations of Infection Control Measures at a Level 3 Neonatal Intensive Care Unit. *Am J Med Qual*. 2016;31(2):133-138.

## **2- REVISÃO DA LITERATURA (ANEXO 1)**

**Utilidade clínica da hemocultura de refluído e da cultura de ponta de cateter para diagnóstico etiológico da sepse relacionada a cateter venoso central no período neonatal: uma revisão sistemática.** American Journal of Infection Control. 2018; 46(1): 81-87.

Janita Ferreira, Paulo Augusto Moreira Camargos, Wanessa Trindade Clemente, Roberta Maia de Castro Romanelli.

### **RESUMO**

**Justificativa e objetivos** – A sepse neonatal é a infecção relacionada à assistência à saúde de maior incidência em Unidades Neonatais. O estudo objetiva analisar as publicações referentes à utilização da hemocultura de refluído e cultura de ponta de CVC para confirmação da sepse relacionada a cateter (SRC) no período neonatal.

**Método** – Revisão sistemática da literatura, com busca por artigos publicados de 1987 até 2017, sem restrição de idioma. Foram incluídos artigos originais, de estudos observacionais, realizados na população de neonatos com quadro de SRC, confirmada com hemocultura de refluído ou com cultura da ponta de CVC.

**Resultado**- Foram identificados 412 artigos nas bases de dados, com inclusão de dez artigos. Os sete estudos incluídos, que avaliaram as culturas da ponta e dos fragmentos de CVC, apresentaram variação de sensibilidade de 58,5% a 100% e especificidade de 60% a 95,7%. Os três estudos que avaliaram hemocultura de sangue refluído de CVC pareada à hemocultura periférica, apresentaram sensibilidade e especificidade de 94% e 71%, quando realizada a avaliação da diferença do tempo de positividade e, quando realizada avaliação quantitativa, sensibilidade e especificidade de 80% e de 99,4%.

**Conclusão-** A maioria dos estudos incluídos na revisão sistemática analisou as culturas de ponta e fragmentos de cateter, para detecção da colonização do dispositivo e diagnóstico da SRC no período neonatal. Os resultados deste artigo de revisão sugerem que a análise da hemocultura refluído de CVC e da cultura semi-quantitativa da ponta de CVC, pareados à hemocultura periférica, são métodos eficientes para o diagnóstico da SRC em neonatos.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** Neonatal sepsis is the most frequent healthcare-associated infection in neonatal units. This study aimed to analyze articles on the clinical usefulness of catheter-drawn blood samples and catheter tip cultures for the diagnosis of intravascular catheter-related infection (CRBSI) in neonates.

**Methods:** A systematic search was performed for studies published from 1987 to 2017, without language restriction. Observational studies carried out in neonates with CRBSI, diagnosed using catheter-drawn blood samples or catheter tip cultures, were included.

**Results:** A total of 412 articles were identified in the databases and ten articles were included. The seven studies that evaluated CVC tip cultures and cultures of catheter fragments, presented sensitivities ranging from 58.5% to 100% and specificities ranging from 60% to 95.7%. Three studies that evaluated catheter-drawn blood cultures, paired with peripheral blood cultures, reported sensitivity and specificity of 94% and 71%, when evaluated for the differential time to positivity. When quantitative evaluation was performed, the sensitivity and specificity were 80% and 99.4%.

**Conclusion:** Most of the studies analyzed cultures CVC tip and catheter fragments for the diagnosis of CRBSI in the neonatal population. The results of this review article suggest that the analysis of the catheter-drawn blood sample and the catheter tip culture, paired with peripheral blood culture, are efficient methods for the diagnosis of CRBSI in neonates.

## INTRODUÇÃO

A sepse neonatal é considerada o evento adverso na assistência hospitalar de maior incidência em Unidades Neonatais, relacionada ao aumento da morbimortalidade e do tempo de hospitalização.<sup>1-3</sup>

A densidade de incidência de sepse associada a cateter venoso central (CVC), ou seja, o número de episódios de sepse por 1.000 cateteres-dia, apresenta variações entre diferentes países e instituições, associada a fatores como a qualidade da assistência, bem como a adequação do quantitativo de profissionais. Assim, a densidade de incidência de sepse associada a CVC em neonatologia varia em torno de 4,1 a 8,8 episódios por 1.000 cateteres-dia em países da Europa, enquanto os resultados de estudos conduzidos na América Latina, varia de 3,0 a 12,6 infecções por 1.000 cateteres-dia. Estudos nacionais, conduzidos em unidades neonatais brasileiras, revelam taxas em torno de 18 infecções por 1.000 cateteres-dia.<sup>4-14</sup>

A prematuridade e o baixo peso ao nascimento são considerados dois dos mais importantes fatores de risco para a ocorrência da sepse neonatal, em função da imaturidade, tanto do sistema imunológico, como da barreira protetora da pele. Os principais fatores de risco exógenos, relacionados à assistência, são o tempo prolongado de hospitalização na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), a realização de procedimentos cirúrgicos, bem como o uso de nutrição parenteral e dispositivos invasivos, como é o caso da ventilação mecânica e principalmente, a presença do CVC.<sup>15-17</sup>

Neonatos prematuros e de baixo peso geralmente requerem tratamentos prolongados, com administração de drogas vesicantes (que podem causar lesão tecidual) e irritantes para o endotélio vascular, o que implica na necessidade de obtenção de acesso venoso central. Dispositivos como o CVC de inserção periférica são amplamente utilizados em neonatologia,

entretanto, estão associados a eventos adversos como falhas durante a inserção, obstrução, ruptura e sobretudo, a infecção da corrente sanguínea.<sup>18-20</sup>

Estudos evidenciam que, apesar da crescente produção de conhecimento acerca da fisiopatologia e tratamento, a sepse neonatal ainda permanece como entidade de difícil manejo clínico. Dessa forma, o diagnóstico da sepse neonatal é considerado complexo, em função dos sinais clínicos inespecíficos, de baixo valor preditivo e que se confundem com as condições clínicas próprias do período, como taquipneia transitória, apneia da prematuridade, displasia broncopulmonar e outras.<sup>21-24</sup>

Considerando-se que o CVC pode ser o foco da infecção, para o diagnóstico definitivo da sepse relacionada a CVC (SRC) é necessária a confirmação microbiológica com hemoculturas, que devem ser obtidas a partir de um vaso periférico, pareada ao sangue refluído do cateter e/ou coleta da ponta para cultura, em caso de remoção do dispositivo.<sup>25,26</sup>

A coleta simultânea de duas amostras de sangue para hemocultura, uma delas proveniente de refluído de CVC, pareada a uma outra, periférica, é considerada a melhor abordagem para reduzir a suspeita em relação à possível colonização do dispositivo, contaminação da amostra durante a coleta ou a existência de quadro de sepse por microrganismos comensais, como é o caso do *Staphylococcus* coagulase negativo, principal agente etiológico da sepse neonatal tardia.<sup>22,27-31</sup>

Não obstante, a confirmação da SRC no recém-nascido prematuro e de baixo peso é considerada complexa, uma vez que a obtenção de hemoculturas de CVC e periférica pareadas nem sempre é possível, dessa forma, muitos casos de SRC não são identificados, ou emprega-se apenas a cultura de ponta de CVC, quando o dispositivo for removido.<sup>28,31-33</sup>

Assim, o presente artigo teve como objetivo a análise das publicações referentes à utilização da hemocultura de refluído e da cultura de ponta de CVC para confirmação da SRC em neonatologia, por meio de revisão sistemática da literatura.

## MÉTODO

### Estratégia de busca

Este estudo foi conduzido conforme recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>34</sup> para elaboração de revisões sistemáticas.

Realizou-se a busca por artigos científicos publicados de 1987 até 2017, sem restrição de idioma, indexados nas bases de dados *Pubmed*, *Embase*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scopus*, Google Acadêmico e literatura cinzenta (ou seja, publicações disponíveis em meio eletrônico, não controlado por editores científicos).

O processo de busca ocorreu com a definição dos descritores em ciências da saúde, para identificação artigos indexados naquelas bases de dados. Os descritores foram identificados no *Medical Subject Headings* (*MesH*), de acordo com a questão de pesquisa definida para o estudo: *"catheter-related infections"[MeSH Terms] OR ("catheter-related"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "catheter-related infections"[All Fields] OR ("catheter"[All Fields] AND "related"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "catheter related infections"[All Fields]) OR (catheter-related[All Fields] AND ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields])) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonate"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])*.

Também foram utilizados os seguintes descritores: sepse; infecção; cateter; neonatologia; neonato; recém-nascido; neonatologia; diagnóstico; sepse relacionada a cateter; infecção da corrente sanguínea associada a cateter.

## **Crêterios de inclusão e exclusão**

As estratégias de busca e sele o dos estudos, basearam-se na estratégia “PICOS” (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design*).<sup>34,35</sup>

A indaga o científica teve o seguinte enunciado: "Em popula o neonatal admitida em UTIN, a coleta de sangue de refluído de CVC em compara o com a cultura da ponta de CVC para diagnóstico de SRC, apresenta maior sensibilidade e eventos adversos?"

Desta forma, pode-se definir a estratégia PICOS como se segue: P- neonatos em uso de CVC; I- pacientes com diagnóstico de SRC com hemocultura de sangue refluído CVC; C- pacientes com diagnóstico de SRC com cultura de ponta de CVC; O (Desfecho) -confirma o da SRC e presença de eventos adversos; S (Estudos) - observacionais (coorte, transversal ou caso-controle).<sup>34,35</sup>

Foram incluídos artigos originais, de estudos observacionais realizados na popula o de neonatos com quadro de SRC, confirmada com hemocultura de refluído ou cultura de ponta de CVC, ao passo que foram excluídos resumos de congresso, artigos de revisão, teses, disserta es e cartas ao editor.

## **Sele o e avalia o dos estudos**

Para sele o dos artigos, dois revisores independentes (Ferreira, J e Romanelli, RMC) analisaram o título e o resumo de todos os estudos identificados em cada base de dados, para defini o das publica es elegíveis para análise.

Na etapa seguinte, procedeu-se   leitura do texto completo dos artigos considerados relevantes para confirmar se atendiam aos cr terios de elegibilidade da pesquisa. Foram



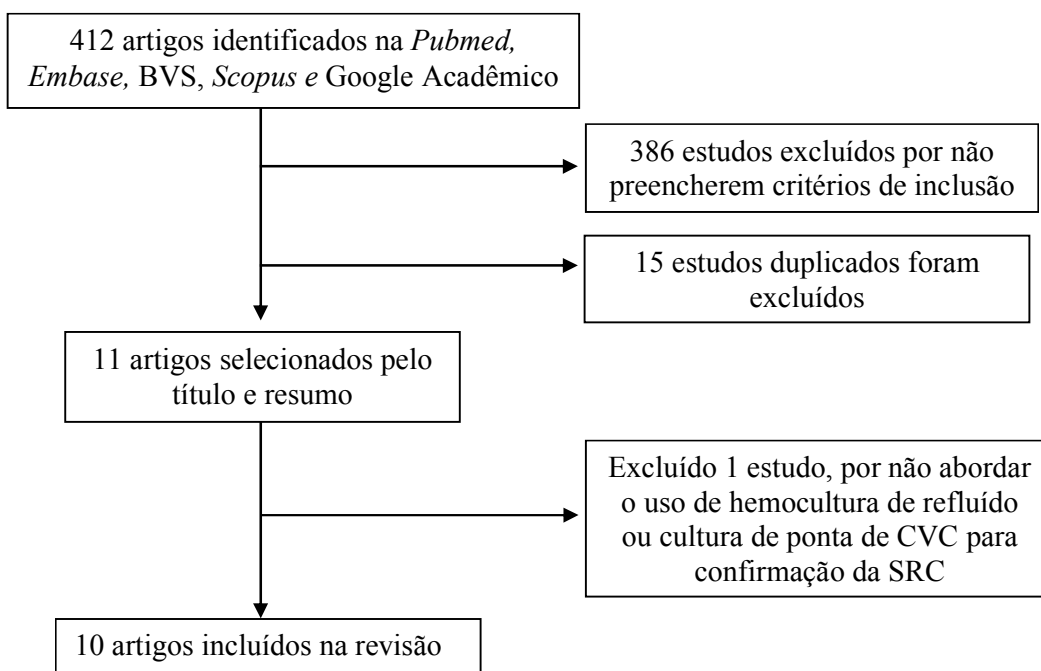
avaliados, para inclusão na pesquisa, dados como delineamento do estudo, população, intervenção, desfecho e presença de viés.

Para a descrição dos estudos observacionais, foi aplicada a lista de verificação, o “*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*” (STROBE).<sup>36,37</sup> A análise das informações dos estudos observacionais incluídos foi realizada de forma qualitativa.

A avaliação da qualidade metodológica, das evidências e dos resultados das pesquisas relatadas nos artigos selecionados, foi executada com aplicação do “*Grading of recommendation, assessment, development and evaluation*” (GRADE), considerando itens como riscos de viés, imprecisão, inconsistências e viés de publicação.<sup>38</sup>

## RESULTADOS

As buscas nas bases de dados identificaram 412 publicações, 207 na *Pubmed*, 100 na *Embase*, 53 na *BVS*, 51 no *Scopus* e uma no Google Acadêmico. Desses estudos, 386 (93,7%) foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade e 15 (3,6%) por estarem duplicados. Após leitura na íntegra dos 11 artigos restantes, foram selecionados 10 para inclusão nessa revisão sistemática e excluída uma publicação, que se referia à pesquisa de colonização de CVC, sem relação com o diagnóstico de SRC (Figura 1).



**Figura 1-** Fluxograma do processo de seleção dos estudos sobre diagnóstico de SRC no período neonatal

Dos dez artigos incluídos nessa revisão sistemática, havia sete estudos observacionais prospectivos e três estudos observacionais retrospectivos, publicados entre os anos de 1988 e 2017. As informações detalhadas, referentes aos dez artigos incluídos, estão apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1.** Síntese dos estudos incluídos para avaliação da utilidade clínica da hemocultura de refluído e da cultura de ponta de CVC associados a hemocultura periférica em recém-nascidos

<b>Primeiro autor, ano e local de publicação</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Amostra</b>	<b>Método utilizado</b>	<b>Confirmação da SRC com ponta de CVC</b>	<b>Confirmação da SRC com refluído de CVC</b>
Guerti, K <sup>39</sup> (2007) Bélgica	Observacional retrospectivo	144 pacientes com CVC* 14 episódios de SRC	SQ (ponta de CVC) Hemoculturas pareadas (periférica e de refluído de CVC)	14 episódios	S: 94% E: 71% VPP: 88% VPN: 73%
Ruderman, JW <sup>40</sup> (1988) Estados Unidos	Observacional prospectivo	63 pacientes com cateter umbilical ou Broviac 97 culturas pareadas 10 episódios de SRC	QT para hemocultura periférica e de refluído de CVC	NA	10 episódios de SRC: contagem (UFC) > 50% na HCC
Deleers, M <sup>41</sup> (2016) Bélgica	Observacional retrospectivo	66 pacientes com CVC* 35 episódios de SRC	QT para hemocultura periférica e de refluído de CVC	7 episódios de SRC	28 episódios de SRC (QT) S: 80% E: 99,4% VPP:93,3% VPN:98,1%
Mueller-Premru <sup>42</sup> (1999) Eslovênia	Observacional prospectivo	49 pacientes com CVC* 15 episódios de SRC	SQ, QT para ponta de CVC	15 episódios	NA
Marconi, C <sup>43</sup> (2008) Brasil	Observacional prospectivo	63 pacientes com CVC* 85 cateteres 11 episódios de SRC	SQ e QT para ponta de CVC	S: 100% (QT) e 90 % (SQ) E: 60% (QT) e 71% (SQ) VPP: 27% (QT) e 32%(SQ)	NA

Marconi, C <sup>44</sup> (2009) Brasil	Observacional prospectivo	63 pacientes com CVC* 85 cateteres 11 episódios de SRC	SQ para ponta de CVC	Crescimento $\geq$ 122 UFC S: 91% E: 81,1% VPP: 41,7% VPN: 98,4 %	NA
Riboli, DFM <sup>45</sup> (2014) Brasil	Observacional prospectivo	50 pacientes com CVC* 56 cateteres 29 episódios de SRC	SQ e QT para ponta de CVC	S:72,2% (SQ) e 59,28% (QT) E: 95,7 % (SQ) e 94,4% (QT)	NA
Guembe, M <sup>46</sup> (2016) Espanha	Observacional prospectivo	90 PICC 21 episódios de SRC	SQ para ponta; fragmentos, sonicação do lúmen do CVC	S: 66,7% (SQ) 85,7% (sonicação) 90,5 % (fragmentos de CVC)	NA
Ponnusamy, V <sup>47</sup> (2012) Inglaterra	Observacional prospectivo	143 pacientes com cateter venoso central percutâneo 47 cateteres 15 episódios de SRC	SQ para ponta, segmento médio e segmento proximal de CVC	Ponta de CVC VPP: 65% VPN: 93%	NA
Martín- Rabadán, P <sup>48</sup> (2017) Espanha	Observacional retrospectivo	277 pacientes com PICC 372 cateteres 94 episódios de SRC	SQ para ponta e fragmentos longitudinais de CVC	S: 96,8% (fragmento) e 58,5% (ponta) E: 88,5% (fragmento) e 92,8% (ponta) VPP: 74% (fragmento) e 73,3% (ponta) VPN: 98,8 % (fragmento) e 86,9% (ponta)	NA

Legenda: CVC\*: cateter venoso central (o tipo de CVC não foi informado); SQ- Cultura Semi-quantitativa; QT- Cultura Quantitativa; HCC- Hemocultura de CVC; S- Sensibilidade; E: Especificidade; VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo; UFC: Unidades Formadoras de Colônias; PICC: cateter venoso central de inserção periférica; NA: não se aplica.

Dos 10 estudos selecionados para essa revisão sistemática, três<sup>39-41</sup> analisaram resultados de hemoculturas de refluído de CVC para o diagnóstico da SRC, enquanto sete estudos<sup>42-48</sup> avaliaram culturas de ponta ou de fragmentos de CVC, para pesquisa de colonização e diagnóstico de SRC.

No estudo de Guerti *et al*<sup>39</sup> investigou-se a diferença do tempo de positividade das hemoculturas periférica (HCP) e de refluído de CVC (HCC) para o diagnóstico da SRC. O estudo identificou 14 episódios de SRC confirmados por meio de cultura semi-quantitativa da ponta de CVC pela técnica de Maki,<sup>49</sup> considerada padrão-ouro. A mediana da diferença do tempo de positividade das hemoculturas pareadas nos casos confirmados de SRC foi de 10,42 horas e 0,33 horas nos casos negativos, com sensibilidade, especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN) de 94%, 71%, 88% e 83%, respectivamente. Verificou-se que a diferença do tempo de positividade das hemoculturas pareadas pode auxiliar no diagnóstico da SRC em neonatos.

Ruderman *et al*<sup>40</sup> realizaram avaliação quantitativa de hemoculturas pareadas (de refluído de CVC e periférica) para diagnóstico da SRC. Do total de 97 hemoculturas pareadas, 21 apresentaram crescimento do mesmo microrganismo e foram consideradas positivas para sepse. Ao avaliar a contagem de microrganismos, foram confirmados 10 casos de SRC, nos quais houve contagem de microrganismos 50% maior na hemocultura de CVC em relação à hemocultura periférica. Os autores concluíram que a avaliação quantitativa da hemocultura de CVC pareada à hemocultura periférica foi considerada útil para identificação da SRC em neonatos.

Deleers *et al*<sup>41</sup> conduziram estudo para avaliação quantitativa de hemoculturas pareadas para diagnóstico da SRC, considerando o crescimento em hemoculturas de CVC  $\geq 5:1$  em relação à hemocultura periférica. Foram identificados 35 casos de SRC em 66 neonatos com suspeita de infecção. O método avaliado definiu 28 episódios de SRC, com sensibilidade de

80%, especificidade de 99,4%, VPP de 93,3% e VPN de 98,1%. Sete casos de SRC foram identificados por meio de cultura semi-quantitativa da ponta de CVC, entretanto, não foram comparados com os 28 episódios de SRC definidos por hemoculturas pareadas.

Mueller-Premru *et al*<sup>42</sup> realizaram estudo para avaliação do impacto da contaminação das conexões do canhão do CVC (*Hub*) na patogênese da SRC. Os pacientes foram alocados em dois grupos, Grupo A (conexões contaminadas) com 18 pacientes e Grupo B (conexões não contaminadas) com 31 pacientes. Foram confirmados 15 episódios de SRC por meio cultura semi-quantitativa da ponta de CVC pareada à hemocultura periférica, sendo significativamente mais frequente no grupo com colonização da conexão (12 casos no grupo A e 3 no grupo B). O estudo não identificou significância em relação à cultura de solução parenteral e suabe de pele na origem da SRC.

Marconi *et al*,<sup>43</sup> compararam os métodos quantitativo e semi-quantitativo para cultura da ponta de CVC, pareados à hemocultura periférica, para diagnóstico da SRC. Foram avaliados 85 cateteres, dos quais 36,5% apresentaram cultura semi-quantitativa positiva e 47,1% tiveram cultura quantitativa positiva. Foram confirmados 11 episódios de SRC, sendo que na comparação entre os métodos, a cultura quantitativa obteve sensibilidade de 100%, especificidade de 60% e VPP de 27% e o método semi-quantitativo apresentou sensibilidade de 90%, especificidade de 71% e VPP de 32%. Verificou-se que, embora o método semi-quantitativo tenha obtido menor sensibilidade que o método quantitativo, a especificidade e o VPP apresentaram melhores resultados, de modo que é considerada uma técnica eficiente e rápida para o diagnóstico da SRC em neonatos.

Marconi *et al*<sup>44</sup>, no estudo publicado em 2009, avaliaram o número de unidades formadoras de colônias (UFC) em cultura semi-quantitativa da ponta de CVC, que melhor se correlacionava com a sepse neonatal. Foram avaliados 85 cateteres, com confirmação de 11 casos de SRC, dos quais 10 apresentaram crescimento  $\geq 122$  UFC. O crescimento  $\geq 122$  UFC

em cultura semi-quantitativa da ponta de CVC apresentou sensibilidade de 91%, especificidade de 81,1%, VPP de 41,7% e VPN de 98,4%, comparado com o padrão-ouro definido pelo protocolo internacional<sup>26</sup> (crescimento  $\geq 15$  UFC), que apresentou sensibilidade de 91%, especificidade de 71,6% e VPP de 32,3%. O crescimento  $\geq 122$  UFC apresentou maior especificidade e VPP, sem perda da sensibilidade, com menor número de casos falsos positivos e dessa forma, melhor se correlacionou com a presença de SRC em recém-nascidos.

Riboli *et al*<sup>45</sup> realizaram estudo para comparação dos métodos quantitativo e semi-quantitativo de cultura da ponta de CVC, para o diagnóstico da SRC. Foram avaliadas 56 pontas de CVC e confirmados 29 episódios de SRC. O método semi-quantitativo (padrão-ouro) obteve melhores resultados de sensibilidade de 72,7% e especificidade de 95,7%, em comparação com o método quantitativo, com sensibilidade de 59,28% e especificidade de 94,4%. O diagnóstico de SRC baseado na comparação entre o método semi-quantitativo e a identificação genética dos microrganismos por Eletroforese de Campo Pulsante (PFGE), obteve sensibilidade de 82,6% e especificidade de 100%. A PFGE permite identificar se o patógeno presente na hemocultura periférica apresenta mesmo perfil genotípico do agente isolado na cultura da ponta de CVC. Concluiu-se que o método semi-quantitativo apresentou melhor desempenho para o diagnóstico da SRC no período neonatal.

O estudo de Guembe *et al*<sup>46</sup> realizou comparação da técnica semi-quantitativa para cultura da ponta de CVC, sonicação (solução injetada no lúmen da ponta do dispositivo) e cultura de fragmentos (cultura de dois ou três fragmentos de CVC), com a finalidade de detectar colonização e SRC. Foram analisados 90 cateteres de neonatos com suspeita de sepse e confirmados 21 casos de SRC, sendo que a sensibilidade do método semi-quantitativo para ponta de CVC, sonicação e fragmentos foi de 66,7%, 85,7% e 90,5%, respectivamente. O estudo obteve melhores resultados com as técnicas de sonicação e fragmentação do CVC em relação a cultura da ponta do CVC para identificação da SRC em neonatos.

Ponnusamy *et al.*<sup>47</sup> avaliaram cultura semi-quantitativa de fragmentos distintos do CVC (ponta, segmento médio e proximal), para definição de colonização e diagnóstico de SRC. Do total de 189 CVC, 47 foram removidos devido à suspeita de infecção, com confirmação de 15 casos de SRC, sendo que a cultura da ponta de CVC apresentou VPP (65%) e VPN (93%), em comparação com os segmentos médio (VPP: 64% e VPN: 82%) e proximal (VPP:73% e VPN: 81%). Os autores concluíram que as culturas dos segmentos proximal e médio não contribuíram para melhorar o diagnóstico de SRC em neonatos com suspeita de sepse.

Martín-Rabadán *et al.*<sup>48</sup> avaliaram a utilização da cultura semi-quantitativa da ponta e dos fragmentos (corte longitudinal) de CVC para detecção de colonização e para definição de SRC. Foram avaliados 372 cateteres e identificados 94 casos de SRC, sendo que a cultura de fragmentos longitudinais do cateter apresentou sensibilidade de 96,8%, especificidade de 88,5%, VPP de 74% e VPN de 98,8% em comparação com a cultura da ponta de cateter, que obteve sensibilidade de 58,5%, especificidade de 92,8%, VPP de 73,3% e VPN de 86,9%. Dessa forma, concluiu-se que a técnica de secção longitudinal do dispositivo pode melhorar a detecção da colonização e o diagnóstico da SRC em neonatos.

Os estudos incluídos na presente revisão sistemática, que avaliaram as culturas da ponta e fragmentos de CVC, apresentaram grande variação entre os resultados de sensibilidade (58,5% a 100%), especificidade (60% a 95,7%) e VPP (27% a 74%), nos resultados das comparações entre diferentes métodos (semi-quantitativo, quantitativo, sonicação e fragmentos de CVC) para identificação da colonização do CVC e diagnóstico da SRC.

Os três estudos que avaliaram culturas de sangue refluído de CVC, com ênfase na possibilidade de manutenção do dispositivo durante a investigação e tratamento da sepse, apresentaram sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 94%, 71%, 88% e 83% quando avaliada a diferença do tempo de positivação das hemoculturas pareadas e sensibilidade de



80%, especificidade de 99,4%, VPP de 93,3% e VPN de 98,1%, quando realizada avaliação quantitativa.

Os estudos incluídos na revisão identificaram o SCN como principal microrganismo relacionado aos episódios de SRC, com variação de 57,7% a 81% do total de isolamentos em culturas da ponta de CVC ou hemocultura refluído de CVC e em hemocultura periférica, seguido de outros microrganismos Gram positivos (*S. aureus* e *Enterococcus sp*) e Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* e *Acinetobacter baumannii*).<sup>39-48</sup>

Para avaliação metodológica dos estudos observacionais incluídos na presente revisão sistemática, foi utilizado o método GRADE,<sup>38,50</sup> o qual considera o delineamento dos estudos para classificação inicial da qualidade da evidência, bem como riscos de viés, imprecisão, inconsistências e limitações metodológicas. (Tabela 2).

De acordo com o método GRADE,<sup>38,50</sup> desfechos provenientes de ensaios clínicos randomizados iniciam a avaliação com pontuação de alta qualidade (4 pontos), enquanto aqueles gerados por estudos observacionais, como os incluídos na revisão sistemática, iniciam como baixa qualidade (2 pontos) devido à presença de limitações metodológicas referentes ao seu delineamento ou execução. Em seguida, é utilizado um sistema de ponderação para diminuir ou aumentar a qualidade da evidência, considerando o risco de viés, inconsistência dos resultados, presença de evidência indireta e imprecisão, bem como viés de publicação.

Dessa forma, algumas limitações importantes na condução dos estudos podem interferir na estimativa de efeito, como amostras pequenas, poucos eventos, presença de inconsistências, presença de desfechos substitutos e imprecisão, considerando-se a amplitude do intervalo de confiança de 95%. O sistema GRADE sugere reduzir o nível de evidência caso seja observado inconsistência (heterogeneidade) importante nos resultados, ou sobreposição nos intervalos de confiança.<sup>38,50</sup>

**Tabela 2. Sumário da avaliação qualitativa dos estudos sobre diagnóstico de SRC no período neonatal, conforme sistema GRADE**

Avaliação qualitativa							
Estudos	Delineamento	Limitações	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade
10 estudos observacionais	7 estudos prospectivos  3 estudos retrospectivos	Sem limitações graves <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Sem evidências indiretas importantes <sup>c</sup>	Grave <sup>d</sup>	Sem viés de publicação importante <sup>e</sup>	Muito baixa

<sup>a</sup> Estudos observacionais apresentam maior risco de viés. Entretanto, nenhum estudo apresentava limitações metodológicas graves.

<sup>b</sup> Inconsistência dos resultados foi analisada considerando-se as estimativas de efeito e o intervalo de confiança (IC) de 95%. Cinco estudos não avaliaram o intervalo de confiança para os resultados dos parâmetros de interesse.

<sup>c</sup> Com base na pergunta “PICOS” definida para a revisão, nenhuma evidência indireta importante foi observada, considerando-se a população, as intervenções e os desfechos avaliados nos estudos.

<sup>d</sup> Avaliação de poucos desfechos e tamanho da amostra considerado pequeno em nove estudos incluídos.

<sup>e</sup> Não foram identificados vieses de publicação importantes, como conflitos de interesse. Todos os estudos publicados foram incluídos, sem restrição de idiomas.

Do total de publicações analisadas, 50% dos estudos<sup>40-43,48</sup> não avaliaram o intervalo de confiança de 95% para os resultados dos parâmetros de interesse (comparação entre métodos utilizados para diagnóstico da SRC), o que interfere na precisão das estimativas e consistência dos resultados, com consequente redução da confiança na estimativa do efeito e redução da pontuação (1 ou 2 pontos).

A maioria dos estudos<sup>39-47</sup> analisou poucos desfechos, reduzindo dessa forma, a confiabilidade na estimativa do efeito e por consequência, o nível de evidência, devido a possibilidade de diferentes conclusões a partir dos resultados obtidos, para sugerir ou não a intervenção, ou seja, a utilização de métodos indicados para confirmação da SRC.

Nos estudos analisados, não houve avaliação de risco relativo, que proporcionasse elevação da pontuação e, portanto, da qualidade da evidência, uma vez que a análise da estimativa de risco de SRC em recém-nascidos não representava o objetivo dos trabalhos.

## DISCUSSÃO

A maioria das publicações selecionadas para essa revisão sistemática avaliou culturas da ponta ou de fragmentos de CVC para pesquisa de colonização e diagnóstico de SRC, enquanto apenas três estudos abordaram a utilização de hemocultura de refluído de CVC.

Em caso de suspeita de SRC, hemoculturas pareadas, de sangue refluído de CVC e de veia periférica, devem ser obtidas antes do início da antibioticoterapia. O diagnóstico definitivo de SRC requer a análise das hemoculturas pareadas, para avaliação quantitativa ou da diferença de tempo de positividade.<sup>25,26</sup>

Assim, para avaliação quantitativa de hemoculturas pareadas, o ponto de corte consiste na diferença  $\geq 3$  vezes o crescimento de microrganismos na cultura de sangue refluído do cateter em relação à hemocultura periférica, para definição de SRC. Quando avaliada a diferença de tempo de positividade, considera-se o crescimento de microrganismos na hemocultura de refluído de CVC, no mínimo duas horas anterior à positividade da hemocultura periférica, uma vez que a hemocultura de sangue refluído de cateter contém inóculo de microrganismos maior e, assim, menor tempo para positividade do que a hemocultura periférica.<sup>25,26,51</sup>

No estudo de Guerti *et al.*,<sup>39</sup> após avaliação da diferença do tempo de positividade das hemoculturas pareadas (periférica e de refluído de CVC), verificou-se que esse parâmetro pode auxiliar no diagnóstico da SRC em neonatos. Entretanto, os autores ressaltaram que a utilidade das culturas pareadas em neonatos pode ser questionada na prática clínica, devido à dificuldade para se obter o sangue refluído de cateteres com diâmetro muito pequeno e para coletar amostra de sangue de veia periférica em neonatos prematuros.

Os estudos de Ruderman *et al.*<sup>40</sup> e Deleers *et al.*<sup>41</sup> também consideraram útil a realização de hemoculturas pareadas para o diagnóstico da SRC em neonatos com suspeita de infecção da corrente sanguínea.

Deleers *et al*<sup>41</sup> enfatizaram que a realização de hemoculturas pareadas permite a manutenção do CVC, uma vez que a remoção do CVC para diagnóstico de infecção em neonatos não é recomendada, em função do risco de complicações para substituição do dispositivo, de modo que a obtenção de pequena quantidade de sangue refluído pode ser útil, devido à grande concentração de microrganismos na amostra, em caso de SRC.

Estudos realizados em Unidades Neonatais evidenciam que, dentre as complicações e eventos adversos, responsáveis pela remoção de CVC em recém-nascidos, a suspeita de infecção é a mais frequente, com aproximadamente 25% dos motivos para retirada. Alguns trabalhos ressaltam que a remoção do dispositivo invasivo é essencial para erradicar a infecção, entretanto, nem sempre é possível em neonatos prematuros e de baixo peso, devido à dificuldade para obtenção de acesso venoso.<sup>18,19,52,53</sup>

Em estudo de caso-controle conduzido durante cerca de 12 anos para avaliar o risco de bacteremia persistente por *Staphylococcus* coagulase negativo (SCN) em neonatos com quadro de sepse, verificou-se que a remoção precoce do CVC é recomendada para o tratamento da SRC por SCN em UTIN, uma vez que a demora na retirada do dispositivo associou-se significativamente com a ocorrência de bacteremia persistente.<sup>54</sup>

Em outro estudo, de coorte retrospectivo, realizado durante cinco anos em UTIN dos Estados Unidos, verificou-se que neonatos com quadro de infecção da corrente sanguínea apresentaram menor quantidade de complicações quando o CVC foi prontamente removido. Entretanto, quando isolado o SCN em uma única hemocultura, poderia se considerar o tratamento com a manutenção do dispositivo, desde que realizadas novas hemoculturas. De acordo com os autores, em caso de três hemoculturas positivas para SCN, o cateter deve ser retirado, uma vez que essa condição se associou a maior risco de morbimortalidade.<sup>55</sup>

Em revisão sistemática da Colaboração Cochrane,<sup>56</sup> verificou-se que não há estudos randomizados que abordam a questão, embora alguns estudos de coorte sugiram que a remoção

precoce do CVC esteja associada a menor risco de infecção persistente em neonato com quadro de infecção da corrente sanguínea.

Assim, a maioria dos artigos (70%) incluídos nessa revisão sistemática avaliou culturas da ponta ou de fragmentos de CVC para pesquisa de colonização e para definição de SRC, em neonatos com quadro clínico compatível de sepse, o que evidencia uma tendência à remoção do dispositivo para diagnóstico e imediato tratamento da sepse.

O critério para diagnóstico de SRC, quando removido o dispositivo, consiste de cultura semi-quantitativa ou cultura quantitativa da ponta do CVC, pareada à hemocultura periférica. Considera-se o crescimento  $> 15$  UFC em cultura semi-quantitativa de um segmento de 5 cm da ponta do cateter, ou crescimento  $> 10^2$  UFC, em caso de cultura quantitativa.<sup>25,26,49</sup>

Os estudos de Marconi *et al*<sup>43</sup> e Riboli *et al*<sup>45</sup> consideraram a cultura semi-quantitativa da ponta de CVC, uma técnica eficiente para o diagnóstico da SRC em recém-nascidos.

No estudo de Mueller-Premru *et al*<sup>42</sup> observou-se uma associação entre a contaminação das conexões do CVC, com a maior incidência de SRC confirmada por meio de cultura da ponta do dispositivo.

Guembe *et al*,<sup>46</sup> que compararam culturas da ponta de CVC, sonicação e fragmentos do CVC para detectar colonização e SRC em neonatos, observaram melhores resultados com as técnicas de sonicação e fragmentação do CVC.

Martín-Rabadán *et al*<sup>48</sup> também verificaram que a técnica de secção longitudinal do dispositivo (fragmentação) poderia melhorar a detecção da colonização e o diagnóstico da SRC, devido aos melhores resultados de sensibilidade, VPP e VPN em relação à cultura da ponta do cateter. O estudo de Ponnusamy *et al*,<sup>47</sup> por sua vez, obteve melhores resultados com cultura da ponta do cateter, considerando o VPP, o VPN e a taxa de detecção de SRC em recém-nascidos com suspeita de sepse, do que com as culturas dos segmentos proximal e médio.

O estudo de Ponnusamy *et al*<sup>48</sup> é prospectivo e analisa quantidade menor de pacientes que o estudo de Martín-Rabadán *et al*,<sup>47</sup> com 143 pacientes, 47 CVC e 15 episódios de SRC, comparado com os 277 pacientes, 372 CVC and 94 casos de SRC do estudo de Martín-Rabadán *et al*<sup>47</sup>.

Em estudo randomizado,<sup>57</sup> realizado durante dois anos na Espanha, também foram avaliados os três métodos para cultura de ponta de CVC (semi-quantitativo, quantitativo e sonicação) pareados com a hemocultura periférica, para diagnóstico de SRC na população adulta. O estudo identificou que não houve diferença com significância estatística na comparação entre as técnicas para definição de SRC. As culturas de fragmentos de CVC e sonicação do lúmen da ponta do CVC são realizadas para detecção da colonização intraluminal do CVC, entretanto, concluiu-se que os microrganismos deslocam-se pelas superfícies externa e interna do dispositivo, o que justifica o uso da técnica semi-quantitativa de Maki<sup>49</sup>.

Os estudos incluídos nessa revisão identificaram o SCN como principal microrganismo relacionado aos episódios de SRC. O SCN é o principal microrganismo isolado em infecções relacionadas à assistência à saúde em Unidades Neonatais. Embora considerado microrganismo comensal, o SCN é o principal agente etiológico da sepse relacionada a CVC em recém-nascidos, especialmente os prematuros e de baixo peso, com aumento da morbidade e elevação dos custos e do tempo de hospitalização.<sup>30,51,54,58,59</sup>

Em estudos realizados em Unidade Neonatal de referência de Belo Horizonte, o SCN foi identificado como principal microrganismo responsável pelos episódios de infecção da corrente sanguínea, com variação de 28% a 32,8% dos isolamentos em hemoculturas.<sup>9,27</sup>

Em outro estudo, conduzido durante dois anos em Uberlândia, o SCN foi considerado microrganismo mais frequente nos casos de sepse associada a CVC, responsável por 39,7% dos episódios notificados, seguido de *S. aureus* (24,6%) e bastonetes Gram negativos (19,2%).

Verificou-se também, maior incidência de sepse associada a CVC em neonatos com peso abaixo de 750 gramas.<sup>60</sup>

Estudo multicêntrico,<sup>10</sup> realizado durante dois anos em Unidades Neonatais de São Paulo, Rio de Janeiro e Campinas, também identificou o SCN como principal agente causador da sepse neonatal (22,9%), seguido do *Enterobacter* sp (14,6%) e *S. aureus* (13,7%). Outros estudos, realizados em países da Europa, identificaram os microrganismos Gram positivos como principais agentes etiológicos da sepse neonatal, principalmente o SCN, com variação de 54,2% a 80,1% dos isolamentos em hemoculturas.<sup>5,7,61-64</sup>

Nos estudos incluídos na presente revisão sistemática, não houve descrição de ocorrência de eventos adversos relacionados à coleta de sangue refluído ou ponta de CVC para investigação de SRC em neonatos com suspeita de infecção. Alguns autores, que avaliaram a realização de culturas de fragmentos do CVC, relataram riscos potenciais para o profissional, decorrentes da manipulação do dispositivo para realização do exame.<sup>46,48</sup>

Guembe *et al*,<sup>46</sup> que propuseram a cultura de dois ou três fragmentos CVC para melhorar a detecção da colonização intraluminal do dispositivo e diagnóstico da SRC, ressaltaram que o procedimento de fragmentação envolve risco de acidentes para os profissionais, caso seja utilizada lâmina de bisturi para secção do dispositivo.

Martín-Rabadán *et al*,<sup>48</sup> que também avaliaram as culturas de fragmentos de cateter para definição de colonização e SRC, destacaram que uma das preocupações ao implementar o procedimento, representava o risco potencial de acidentes para o profissional ao manipular da lâmina de bisturi para a secção do CVC. Embora a manipulação da lâmina de bisturi numa superfície escorregadia representasse um dos riscos potenciais para o profissional, o autor não relatou nenhum acidente ao processar os 372 CVC. Dessa forma, o risco efetivo, relacionado à técnica, pode ser considerado baixo.



Após avaliação das publicações, constatou-se que nenhum dos estudos estabeleceu comparação simultânea entre os dois métodos, a cultura da ponta de CVC com a hemocultura de sangue refluído de CVC, pareados à hemocultura periférica, para confirmação da SRC.

A avaliação metodológica dos estudos, baseado no método GRADE, resultou em baixa pontuação por se tratar de estudos observacionais, com limitações metodológicas referentes ao seu delineamento e execução, devido a fatores como amostras pequenas e poucos desfechos analisados, bem como presença de inconsistências e imprecisão das estimativas, relacionadas à análise do intervalo de confiança para os resultados apresentados.

## COMENTÁRIOS FINAIS

Observou-se heterogeneidade em relação aos métodos utilizados nos estudos, sendo que a maioria dos trabalhos analisou as culturas de ponta de cateter, com comparação de culturas semi-quantitativa e quantitativa, bem como análise da cultura de fragmentos e sonicação do CVC, em comparação com cultura semi-quantitativa da ponta do dispositivo, para avaliação da colonização intraluminal e relação com a SRC no período neonatal.

Observou-se ainda, uma tendência à remoção do CVC em neonatos com quadro sugestivo de infecção da corrente sanguínea, de modo a evitar bacteremia persistente, uma vez que a maioria dos estudos incluídos nessa revisão analisou as culturas de ponta e fragmentos de CVC.

O diagnóstico da SRC em neonatos continua sendo um desafio na prática clínica, considerando-se sobretudo, o dilema entre a manutenção ou remoção do dispositivo, que representa o principal foco de infecção em pacientes com grande limitação para obtenção de acesso venoso, como os recém-nascidos prematuros e de baixo peso.

Ressalta-se que, embora haja a recomendação para coleta de sangue refluído de CVC ou retirada do CVC e coleta da ponta para cultura, em caso de suspeita de SRC,<sup>25,26</sup> não há evidências de trabalhos até então publicados, que tenham abordado a comparação desses dois critérios para o diagnóstico e a notificação da sepse no período neonatal.

Assim, destaca-se a necessidade de realização de estudos que estabeleçam comparação entre os referidos critérios para o diagnóstico e a notificação da sepse no período neonatal. Enquanto estes estudos não estejam disponíveis, os resultados deste artigo de revisão sugerem que análise da hemocultura de sangue refluído de CVC e da cultura semi-quantitativa da ponta de CVC, pareados à hemocultura periférica, são métodos eficientes para o diagnóstico da SRC na população neonatal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silveira RC, Giacomini C, Procianoy RS. Seps e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(3):280-290.
2. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Lima LC, et al. Seps: atualidades e perspectivas. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(2):207-216.
3. Ferreira RC, Mello RR, Silva KS. Neonatal seps as risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(3):293- 299.
4. Olsen AL, Reinholdt J, Jensen AM, Andersen L, Jensen E. Nosocomial infection in a Danish Neonatal Intensive Care Unit: a prospective study. *Acta Paediatr*. 2009;98(8):1294-1299.
5. Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gatmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. *J Hosp Infect*. 2008;68:214-221.
6. Mach-wójkowska J, Gulczynsa E, Nowiczewski M, et al. Late-onset bloodstream infections of very-low-birth-weight infants: data from Polish Neonatology Surveillance Network in 2009-2011. *BMC Infect Dis*. 2014;14(339):1-8.
7. Neto MT, Serelha M. Vigilância prospectiva da infecção relacionada com a prestação de cuidados de saúde numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais – uma experiência de seis anos. *Acta Pediatr Port*. 2009;40(4):150-153.
8. Urzedo JE, Levenhagen MMMD, Pedroso RS, Abdallah VOS, Sabino SS, Brito DVD. Nosocomial infection in a neonatal intensive care during 16 years: 1992-2012. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;43(3):321-326.

9. Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, et al. Infecções relacionadas à assistência à saúde baseada em critérios internacionais, realizada em unidade neonatal de cuidados progressivos de referência de Belo Horizonte, MG. *Rev Bras Epidemiol.* 2013;16(1):77-86.
10. Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, et al. Healthcare-Associated Infections Among Neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(9):772-777.
11. Jonusas S, Dik P, Mariani G, Fustiñana C, Del Pont J. Infecciones nosocomiales en una Unidad de Cuidados Neonatales: programa de vigilancia epidemiológica. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(5):398- 405.
12. Nercelles P, Vernal S, Brenner P, Rivero P. Riesgo de bacteriemia asociada a dispositivos intravasculares estratificados por peso de nacimiento en recién nacidos de un hospital público de alta complejidad: seguimiento de siete años. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32(3):278-282.
13. Dueñas L, Bran de Casares A, Rosenthal VD, Jesus Machuca L. Devid-associated infection rates in pediatric and neonatal intensive care units in El Salvador: Findings of the INICC. *J Infect Dev Ctries.* 2011;5(6):445-451.
14. Villalobos A, Barrero L, Rivera S, Ovalle M, Valera D. Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011. *Biomédica.* 2014;34:67-80.
15. Mussi-Pinhata MM, Rego MAC. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:S59- S68.
16. Costa P, Paiva ED, Kimura AF, Castro TE. Fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada ao cateter central de inserção periférica em neonatos. *Acta Paul Enferm.* 2016;29(2):161-168.

17. Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(2):189-196.
18. Uygun I, Okur MH, Octu S, Ozturk H. Peripherally inserted central catheters in the neonatal period. *Acta Cir Bras*. 2011;26(5):404-411.
19. Paiva ED, Costa P, Kimura AF, Castro TE. Causas de remoção não eletiva do cateter epicutâneo em neonatos. *Rev Esc Enferm USP*. 2013;47(6):1279-1284.
20. Ventura CAU, Alves JGB, Meneses JA. Eventos Adversos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Rev Bras Enferm*. 2012;65(1):49-55.
21. Meireles LA, Vieira AA, Costa CR. Avaliação do diagnóstico da sepse neonatal: uso de parâmetros laboratoriais e clínicos como fatores diagnósticos. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(1):33-39.
22. Zea-Vera A, Ochoa T. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61:1-13.
23. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of Neonatal Sepsis: A clinical and Laboratory Challenge. *Clin Chem*. 2004;50(2):279-287.
24. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):939-959.
25. Band JD. Diagnosis of intravascular catheter-related infections. *Up to date*. 2015;2016.
26. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related infection: 2009. Update by Infections Diseases Society of America. *IDSA Guidelines*. 2009;49:1-45.
27. Ferreira J, Rosado V, Jesus LA, Clemente WT, Romanelli RM. Avaliação dos critérios para notificação de sepse tardia por microrganismos comensais em Unidade Neonatal de Referência. *JIC*. 2016;5(1):1-15.

28. Hooven TA, Polin R. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. *Early Hum Dev.* 2014;90(Suppl 1):S4-S6.
29. Hall KK, Lyman JA. Updated Review of Blood Culture Contamination. *Clin Microbiol.* 2006;19(4):788-801.
30. Blanchard AC, Quach C, Autmizguine J. Staphylococcal Infections in Infants. Updates and Current Challenges. *Clin Perinatol.* 2015;42:119-132.
31. Russel ARB. Neonatal Sepsis. *Pediatrics and Child Health.* 2010;21(6):265-269.
32. Nagata E, Brito A, Matsuo T. Infecções Hospitalares em uma unidade de terapia intensiva neonatal: um estudo de coorte de três anos. *J Infect Control.* 2015;4(1):01-05.
33. Benitz WE. Adjunct Laboratory Tests in the Diagnosis of Early- Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37:421-438.
34. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-anlyses: The PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8:336-341.
35. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde.* 2014;23(1):183-184.
36. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais *Rev Saúde Pública.* 2010;44(3):559-565.
37. Elm EV, G AD, Egger M, Pocock SJ, Gostzch PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:344-349.

38. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxmand AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-735.
39. Guerti K, Leven M, Mahieu L. Diagnosis of catheter-related bloodstream infection in neonates: a study on the value of differential time to positivity of paired blood cultures. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(5):470-475.
40. Ruderman J, Morgan M, Klein A. Quantitative blood cultures in the diagnosis of sepsis in infants with umbilical and Broviac catheters. *J Pediatr*. 1988;122(5):748-751.
41. Deleers M, Dodémont M, Overmeire BV, et al. High positive predictive value of Grain stain on catheter-drawn blood samples for the diagnosis of catheter related infection in intensive care neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:691-696.
42. Mueller-Premru M, Gubina M, Kaufmann M, Primožic J, Cookson B. Use of semi-quantitative and quantitative culture methods and typing for studying the epidemiology of central venous catheter-related infections in neonates on parenteral nutrition. *J Med Microbiol*. 1999;48:451-460.
43. Marconi C, Lyra JC, Cunha MLRS, et al. Comparison between qualitative and semiquantitative catheter-tip cultures: laboratory diagnosis of catheter-related infection in newborns. *Braz J microbiol*. 2008;39(2):262-267.
44. Marconi C, Cunha M, Lyra J, et al. Usefulness of catheter tip culture in the diagnosis of neonatal infections. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(1):80-83.
45. Riboli D, Lyra J, Silva E, et al. Diagnostic accuracy of semi-quantitative and quantitative culture techniques for the diagnosis of catheter-related infections in newborns and molecular typing of isolated microorganisms. *BMC Infect Dis*. 2014;14:283-291.

46. Guembe M, Martín-Rabadán P, Cruces R, Granda M, Bouza E. Roll-Plate Alone Does Not Demonstrate Colonization In Silicone Neonatal Catheters. *BMC Infect Dis.* 2016;35(3):351-355.
47. Ponnusamy V, Venkatesh V, Curley A, et al. Segmental percutaneous central venous line cultures for diagnosis of catheter-related sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2012;97(4):F273-278.
48. Martín-Rabadán P, Pérez-García F, Flores E, Nisa E, Guembe M, Bouza E. Improved method for the detection of catheter colonization and catheter-related bacteremia in newborns. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;87(4):311-314.
49. Maki D, Weise C, Sarafin H. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977;296(23):1305-1309.
50. Galvão TF, Pereira MG. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. *Epidemiol Serv Saúde.* 2015;24(1):173-175.
51. Rogers KL, Frey PD, Rupp ME. Coagulase-Negative Staphylococcal Infections. *Infect Dis Clin N Am.* 2009;23:73-98.
52. Costa P, Kimura AF, Vizzotto MdPS, Castro TE, West A, Dorea E. Prevalência e motivos de remoção não eletiva do cateter central de inserção periférica em neonatos. *Rev Gaúcha Enfer.* 2012;33(3):126-133.
53. Ramasethu J. Complications of Vascular Catheters in the Neonatal Intensive Care unit. *Clin Perinatol.* 2008;35:199-222.
54. Furuichi M, Miyairi I. Risk factors for persistent bacteremia in infants with catheter-related bloodstream infection due to coagulase- negative Staphylococcus in the neonatal intensive care unit. *J Infect Chemother.* 2016;22:785-789.
55. Benjamin Jr D, Miller W, Garges H, et al. Bacteremia, Central Catheters, ans Neonates: When to Pull the line. *Pediatrics.* 2001;107(6):1272- 1276.



56. Vasudevan C, McGuire W. Early removal versus expectant management of central venous catheter in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(7).
57. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, et al. A Prospective, Randomized, and comparative Study of 3 Different Methods for the Diagnosis of Intravascular Catheter Colonization. *Clin Infect Dis.* 2005;40(8):1096-1100.
58. Gray JW. Surveillance of infection in neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* 2007;83:157- 163.
59. Jean- Baptiste N, Benjamin Jr DK, Cohen- Wolkowicz M, et al. Coagulase-negative Staphylococcal Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(7):679-685.
60. Brito CS, Brito DV, Abdalalh VOS, Gontijo Filho PP. Occurrence of bloodstream infection with different types of central vascular catheter in critically neonates. *J Infect.* 2010;60:128-132.
61. Martins L, Fernandes A, Fernandes D, Serrano A, Ornelas H. Sépsis associadas aos cateteres venosos centrais. *Acta Pediatr Port.* 2010;41(1):05-07.
62. Lindquist S, Hentz IT, Elfin A. Very low birthweight infants face increased risk of bloodstream infections following the removal of umbilical catheters. *Acta Paediatr.* 2016;105:391-396.
63. Rallis DR, Karagianni P, Papakotoula I, Nikolaos N, Tsakalidis C. Significant reduction of central line-associated bloodstream infection rates in a tertiary neonatal unit. *Am J Infect Control.* 2016;44:458-457
64. Durand S, Novais ARB, Mesnage R, et al. Validation of nosocomial infection in neonatology: a new method for standardized surveillance. *Am J Infect Control.* 2014;42(8):1-4.

### **3- OBJETIVO**

#### **3.1- Objetivo geral**

- Avaliar os critérios diagnósticos para a confirmação da SRC na população neonatal.

#### **3.2 – Objetivos específicos**

- Avaliar o uso da hemocultura de sangue refluído do CVC para o diagnóstico da SRC na população neonatal.
- Comparar o uso da hemocultura de sangue refluído com a da cultura da ponta de cateter para o diagnóstico da SRC na população neonatal.
- Determinar a associação entre a coleta de sangue refluído e a ocorrência de eventos adversos com CVC.
- Descrever e avaliar a densidade de incidência e os fatores associados à ocorrência SRC na população neonatal.

## **4- MÉTODO**

### **Delineamento e local do estudo**

Trata-se de estudo observacional, de coorte prospectivo, realizado na Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos (UNCP) do HC/UFMG, no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2018.

O HC/UFMG é hospital universitário, público e geral, que realiza atividades de assistência, ensino, pesquisa e extensão. A instituição é referência no sistema municipal e estadual de saúde para o atendimento a pacientes portadores de doenças de média e alta complexidade.

A maternidade do serviço é considerada referência para o alto risco obstétrico para o município de Belo Horizonte e o Estado de Minas Gerais, com a realização de aproximadamente 200 partos por mês.

A UNCP possui capacidade total de 26 leitos e presta assistência intensiva e cuidados intermediários a neonatos com diagnóstico de prematuridade, baixo peso e afecções diversas, como malformações e alterações do desenvolvimento, os quais necessitam de procedimentos invasivos e intervenções cirúrgicas.

### **População**

A população alvo do estudo representou todos os recém-nascidos de alto risco admitidos na UNCP no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2018.

Segundo Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), devem ser incluídos na rotina de vigilância epidemiológica de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS),

todos os recém-nascidos de alto risco internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) ou Unidades de Cuidados Intermediários Neonatal (UCIN).<sup>1</sup>

De acordo com a ANVISA, são considerados recém-nascidos de alto risco para a vigilância epidemiológica, aqueles com peso ao nascimento menor que 1.500g, bem como todos os neonatos em uso de assistência ventilatória (ventilação mecânica sob entubação ou traqueostomia), em uso de CVC (cateter central de inserção periférica, cateter umbilical, flebotomia, etc.), em pós-operatório, e em caso de presença de quadro infeccioso com manifestação sistêmica (ex.: pneumonia, sepse, enterocolite, meningite, etc.).<sup>1</sup>

No HC/UFGM, todos os recém-nascidos de alto risco são rotineiramente acompanhados pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), por meio da vigilância epidemiológica de IRAS, conduzida de forma ativa, contínua e sistemática, conforme recomenda a legislação nacional.<sup>1,2</sup>

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos todos os recém-nascidos de alto risco que utilizaram CVC durante o período do estudo, os quais foram acompanhados pela rotina de vigilância epidemiológica do SCIH, conforme Instrução Técnica de Trabalho: "Vigilância Epidemiológica - Pacientes da Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos" (ANEXO 2).

Foram excluídos do estudo os recém-nascidos de alto risco acompanhados pela vigilância epidemiológica de IRAS, que não utilizaram CVC no período de realização do estudo.

## **Cálculo amostral**

Trata-se de amostra não probabilística, uma vez que não foram identificados na literatura, artigos e trabalhos científicos com resultados que estipulassem parâmetros para o cálculo amostral.

Dessa forma, foram incluídos na amostra do estudo, todos os recém-nascidos de alto risco que utilizaram CVC durante a realização do estudo.

## **Conceitos e critérios para diagnóstico de infecções**

Infecção primária da corrente sanguínea: são aquelas infecções de consequências sistêmicas graves, bacteremia ou sepse, sem foco primário identificável.<sup>3</sup>

### Sepse laboratorialmente confirmada

São as infecções da corrente sanguínea confirmadas, de acordo com critérios clínicos e laboratoriais definidos:<sup>1,4</sup>

- Uma ou mais hemoculturas positivas com o crescimento de microrganismos não contaminantes da pele, e que o microrganismo não esteja relacionado a infecção em outro sítio.
- A ocorrência pelo menos um sinal ou sintoma clínico, sem outra causa reconhecida e sem relação com infecção em outro sítio (instabilidade térmica, bradicardia, apneia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica, hipoatividade/letargia), e pelo menos um dos achados: microrganismos contaminantes comuns da pele cultivados em pelo menos duas hemoculturas colhidas com intervalo máximo de 48 horas; ou o *Staphylococcus* coagulase negativo cultivado em pelo menos uma hemocultura periférica de paciente em uso de CVC.

### Cateter venoso central

Cateter utilizado para infusão, coleta de amostra sanguínea ou monitoramento hemodinâmico, cuja terminação está posicionada próxima ao coração ou em grande vaso. São considerados grandes vasos: aorta, artéria pulmonar, veias cavas, veias braquiocefálicas, veias jugulares internas, veias subclávias, veias ilíacas externa e comum, veias femorais e, em neonatos, cateter umbilical venoso ou arterial.<sup>3,4</sup>

### Sepse relacionada a cateter (SRC)

Para a confirmação do diagnóstico de SRC é necessária a identificação do mesmo microrganismo na hemocultura de veia periférica e na amostra obtida do cateter, conforme critérios da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA)<sup>5</sup> e da ANVISA.<sup>1,4</sup>

- Critério 1: crescimento do mesmo microrganismo na hemocultura de veia periférica e na hemocultura do sangue refluído do CVC, considerando-se a mesma espécie e perfil no antibiograma, com uma diferença de tempo de positividade de duas horas, ou seja, o crescimento ocorre no mínimo duas horas mais rápido na amostra do sangue refluído do cateter.
- Critério 2: identificação do mesmo microrganismo na hemocultura de veia periférica e na cultura da ponta do CVC, considerando-se a mesma espécie e perfil fenotípico em testes de sensibilidade, com crescimento maior ou igual a 15 unidades formadoras de colônia por campo pela técnica semi-quantitativa.

### **Coleta de dados**

A coleta das informações dos recém-nascidos de alto risco é realizada rotineiramente por profissional capacitado e treinado do SCIH, por meio da busca ativa diária de IRAS, com o

registro dos dados na ficha de cadastro (ANEXOS 3 e 4) e no banco de dados do sistema de vigilância epidemiológica do serviço.

Os recém-nascidos de alto risco em uso de cateter foram acompanhados sistematicamente, todos os casos de sepse laboratorialmente comprovada foram registrados e foram identificados os episódios de sepse que atenderam aos critérios para confirmação do diagnóstico de SRC.

Foram acompanhados pacientes em uso de cateter central de inserção periférica (CCIP), cateter umbilical venoso e cateter venoso de inserção central. Foram agrupados como CVC de inserção central os acessos obtidos por punção venosa profunda (veia subclávia, veia jugular interna ou veia femoral), os acessos dissecados e os cateteres de longa permanência tunelizados.

Todos os dados, incluindo os episódios de IRAS, os casos de SRC, os critérios utilizados para a confirmação da SRC e a ocorrência de eventos adversos com cateteres, foram obtidos pelo pesquisador principal (JF), por meio de consulta aos prontuários, aos formulários de vigilância epidemiológica e ao banco de dados do SCIH, bem como ao sistema informatizado do Laboratório de Microbiologia da instituição.

As informações referentes aos pacientes acompanhados, tais como peso de nascimento, sexo, idade gestacional, realização de procedimento cirúrgico, notificações de SRC, critério utilizado para a confirmação da SRC, bem como a ocorrência de eventos adversos com CVC, foram registradas em formulário próprio (APÊNDICE).

Foram registrados todos os eventos adversos com cateter que ocorreram durante o período de realização do estudo, tais como obstrução, perda acidental do dispositivo ou outros (rompimento, flebite, infiltração, derrame pleural, hemotórax e isquemia do membro).

Os dados da pesquisa foram digitados no programa Excel versão 14.0. Após a conclusão do estudo, as planilhas foram conferidas e os dados analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 19.0.

## Coleta de amostras biológicas

Em caso de suspeita de sepse, uma amostra de 1 (um) ml de sangue é coletada por meio de punção venosa periférica e/ou de sangue refluído de CVC, de acordo com a definição de conduta e a solicitação pelo médico assistente da UNCP.

Conforme rotina institucional, a coleta de hemocultura periférica é realizada pelo técnico do Setor de Coleta Ambulatorial e Hospitalar. Para a punção venosa, são utilizadas luvas de procedimento não estéreis e a antissepsia da pele é realizada preferencialmente com uso da *Clorexidina* alcoólica 0,5%. Para evitar a contaminação da amostra, é realizada a desinfecção da tampa de borracha dos frascos de coleta com álcool 70%.

A coleta de sangue refluído de CVC é realizada pelo enfermeiro da UNCP, com uso de luvas de procedimento não estéreis e seringa estéril, após a desinfecção das conexões do cateter e da tampa de borracha dos frascos de coleta com álcool 70%.

As amostras de sangue para hemocultura são enviadas ao Laboratório de Microbiologia do HC/UFMG, onde a identificação de microrganismos é realizada por método automatizado *VITEK2<sup>R</sup>* (*bioMerieux Inc.*, Estados Unidos).

A coleta do ponta do CVC é realizada de forma asséptica pelo enfermeiro da UNCP com uso de máscara cirúrgica, luvas de procedimento e pacote de curativo estéril. O cateter é removido assepticamente, após a antissepsia da pele, realizada preferencialmente com uso da *Clorexidina* alcoólica 0,5%, além do uso de pinças e tesoura estéreis. O tamanho padronizado é de 5 a 7 cm da parte distal do cateter, enviada em frasco estéril e seco ao Laboratório de Microbiologia do HC/UFMG, onde é semeada em placa de cultura com meio de ágar sangue.

O resultado da hemocultura de sangue periférico é comparado com o resultado da hemocultura do sangue refluído do CVC e/ou cultura da ponta do dispositivo.



## **Análise Estatística**

No primeiro artigo, a análise descritiva incluiu o total de episódios de SRC notificados e o percentual de diagnóstico de SRC por cada critério (ponta e/ou refluído de CVC), bem como a incidência e o percentual de eventos adversos com CVC.

Para a análise estatística do desfecho ocorrência de eventos adversos com cateteres, considerando-se como variável preditora a coleta ou não de sangue refluído de CVC, foi utilizado o teste  $X^2$ , considerando-se a significância estatística se o valor de  $p < 0,05$

Para análise e comparação dos critérios para diagnóstico da SRC foram avaliados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN) e a acurácia da hemocultura de sangue refluído e da cultura da ponta de CVC em relação a todos os casos confirmados de SRC.

No segundo artigo, a análise descritiva incluiu a densidade de incidência (DI) de IRAS (número de infecções por 1.000 pacientes-dia) estratificada por faixa de peso, a DI de SRC (número de SRC por 1.000 CVC-dia) e os microrganismos associados aos casos de sepsis notificados.

O denominador paciente-dia é calculado somando-se o total de dias de permanência de cada paciente na unidade no período e o denominador cateter-dia é calculado somando-se o total de dias de permanência do dispositivo no período.

A DI de SRC foi estratificada por faixa de peso, com análise comparativa do risco, com o *Mid-P exact test*, considerando-se a significância se  $p < 0,05$  e o intervalo de confiança (IC) de 95%, utilizando-se a modificação de *Miettinen* (1974).

As variáveis categóricas foram descritas por frequência e percentuais e, para análise, foi utilizado o teste Qui-quadrado ( $X^2$ ), com significância estatística definida como o valor de  $p < 0,05$ . Na análise das variáveis quantitativas, utilizou-se o *Teste T*, para variáveis de distribuição

Gaussiana, e o teste não paramétrico *Mann Whitney*, para as variáveis de distribuição não Gaussiana, com relevância estatística definida como o valor de  $p < 0,05$ .

Foram avaliados os fatores associados à ocorrência SRC nos neonatos em uso de cateter, considerando-se as variáveis peso, sexo, idade gestacional, tipo e tempo de uso de cateter, bem como a realização de procedimento cirúrgico durante o período de uso do CVC.

Realizou-se análise multivariada, com regressão de *Poisson* para a análise do desfecho SRC, com inclusão das variáveis que apresentaram valores de  $p$  inferiores a 0,20 na análise univariada.

### **Aspectos Éticos**

Esse estudo faz parte do projeto "Vigilância e Controle de Infecções Hospitalares em Neonatologia" aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, ETIC 312/08, atualizado e aprovado em 2016 na Plataforma Brasil (CAAE 58973616.2.0000.5149). (ANEXO 5)

As informações incluídas e os indicadores analisados seguem recomendações da legislação brasileira que regulamenta sobre IRAS e as recomendações específicas para vigilância epidemiológica em neonatologia. Os dados coletados permitem o cálculo dos indicadores de IRAS, estratificados por faixa de peso, conforme recomendação da ANVISA.<sup>1</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Nacionais de Infecções Associadas à Assistência à Saúde: Neonatologia. Brasília: ANVISA; 2017.
- 2- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 2.616, de 12 de maio de 1998. Estabelece diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. Diário Oficial [da União da República Federativa do Brasil], Brasília, DF, 13 maio. 1998.
- 3- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES Nº 03/2019. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Anvisa, 2019.
- 4- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa, 2017.
- 5- Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related infection: 2009. Update by Infections Diseases Society of America. *IDSA Guidelines*. 2009; 49:1-45

## 5- ARTIGO ORIGINAL

### 5.1- Artigo original 1

#### **Utilidade da hemocultura de sangue refluído e ponta de cateter para diagnóstico da sepse relacionada a cateter venoso central no período neonatal**

##### **RESUMO**

**Objetivo-** O estudo objetiva avaliar os critérios para diagnóstico da sepse relacionada a cateter (SRC) em neonatologia, com a comparação do uso da hemocultura de sangue refluído do cateter venoso central (CVC) e da cultura da ponta do CVC, bem como avaliar a associação entre a coleta do sangue refluído de cateter e a ocorrência de eventos adversos (EA).

**Método** – Estudo de coorte prospectivo, realizado de 2012 a 2018, em Unidade Neonatal de referência. Foram incluídos todos os neonatos que utilizaram CVC e identificados todos os episódios de SRC. Foram avaliados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN) e a acurácia da hemocultura de refluído e da cultura da ponta de CVC. Para avaliar associação entre a coleta de sangue refluído e a ocorrência de EA foi utilizado o teste  $\chi^2$ .

**Resultados-** Foram acompanhados 1.983 recém-nascidos, dos quais 1.495 (75,39%) fizeram uso de CVC e foram incluídos no estudo. Foram notificados 399 episódios de sepse, dos quais 105 episódios foram considerados SRC. Na comparação entre os critérios, o sangue refluído apresentou sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia de 81,8%, 100,0%, 100%, 92,3% e 94,3, respectivamente. A ponta de CVC apresentou sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia de 23,9%, 100%, 100%, 74,2% e 76,1%, respectivamente. Foram notificados 209 EA com cateteres, sendo que não foi identificada associação entre a coleta de sangue refluído e a ocorrência de EA (teste  $\chi^2$ ;  $p=0,625$ ).

**Conclusão-** Observou-se maior identificação de casos de SRC e maior acurácia com o uso da hemocultura de sangue refluído de CVC, com maior sensibilidade em comparação com a cultura da ponta de cateter, sem evidências de associação com a ocorrência de eventos adversos.

## ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to analyze the criteria for the diagnosis of intravascular catheter-related sepsis (CRBSI) in neonates, using catheter-drawn blood samples and catheter tip cultures and compare the methods, as well as evaluate the association between performing catheter-drawn blood samples and occurrence of adverse events.

**Methods:** This is a prospective observational study conducted from 2012 to 2018 in a referral centre. It included the neonates with central venous catheter (CVC) and reported all episodes of CRBSI. We performed analysis of sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy for the catheter-drawn blood samples and the catheter tip cultures. The chi-squared was used to evaluate the association between performing catheter-drawn blood samples and occurrence of adverse events.

**Results.** A total of 1,983 newborns were followed and 1,495 patients (75.39%) used at least one CVC during the period. 399 episodes of neonatal sepsis were notified, and 105 episodes were considered CRBSI. The sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy were 81,8%, 100,0%, 100%, 92,3% and 94,3 for catheter-drawn blood samples, and 23,9%, 100%, 100%, 74,2% and 76,1%, for the analysis of catheter tip culture. A total of 209 adverse events were notified and there were no association with the catheter-drawn blood samples ( $\chi^2$ ;  $p=0,625$ ).

**Conclusion:** We observed that culture of the catheter-drawn blood sample, paired with peripheral blood culture is an efficient method for the diagnosis of CRBSI in neonates, with greater sensitivity and accuracy, in comparison with the culture of the catheter tip, with no association to adverse events.

## INTRODUÇÃO

A sepse representa a infecção relacionada à assistência à saúde mais frequente em unidades de terapia intensiva neonatais (UTIN). Alguns estudos evidenciam que a sepse responde por mais de 50% do total de infecções diagnosticadas e notificadas em UTIN.<sup>1-3</sup>

Os principais fatores de risco para sepse neonatal são a prematuridade, o baixo peso ao nascimento, o tempo prolongado de hospitalização na UTIN e o uso de dispositivos invasivos, sobretudo o cateter venoso central (CVC).<sup>4-6</sup>

A inserção de CVC é um dos procedimentos mais comuns em Unidades Neonatais, considerado item fundamental para o fornecimento de nutrientes, soluções e medicamentos, todavia, representa um risco de eventos adversos mecânicos, como a obstrução e a ruptura do dispositivo, bem como eventos adversos infecciosos, principalmente a sepse.<sup>7-9</sup>

Apesar da elevada incidência, o diagnóstico da sepse neonatal ainda é considerado um desafio na prática clínica da UTIN, em função dos sinais clínicos inespecíficos e de baixo valor preditivo, bem como a baixa sensibilidade da hemocultura, cujo resultado negativo não exclui o quadro de sepse no recém-nascido.<sup>10-13</sup>

Deve-se ressaltar que, para o diagnóstico definitivo da sepse relacionada a CVC (SRC) é preciso comprovar que o CVC representa o foco primário da infecção da corrente sanguínea. Assim, é necessário que o microrganismo identificado na hemocultura do sangue periférico esteja presente na cultura obtida do cateter, ou seja, na hemocultura de sangue refluído ou na cultura da ponta do CVC, em caso de remoção do dispositivo.<sup>14-16</sup>

A confirmação que o CVC representa o foco primário da infecção da corrente sanguínea, auxilia na definição da conduta terapêutica, como a manutenção ou a remoção do dispositivo, a escolha do antimicrobiano, a realização de testes diagnósticos adicionais e o tempo de tratamento.<sup>14,15</sup>

Ressalta-se que, quando a hemocultura de sangue refluído do CVC não é realizada, há maior risco de bacteremia persistente, por vezes sendo necessário o uso de antimicrobianos por tempo prolongado, devido à colonização do dispositivo. Dessa forma, é fundamental a coleta do sangue refluído do CVC, especialmente quando se opta pela manutenção do cateter.<sup>13,17,18</sup>

De acordo com a revisão bibliográfica aprofundada, não foram identificados trabalhos científicos publicados que comparem a utilização da hemocultura de sangue refluído com a cultura de ponta de CVC, para o diagnóstico da SRC na população neonatal.<sup>19</sup>

Assim, esse estudo pretende avaliar a hemocultura de sangue refluído, comparada com a cultura da ponta de CVC, para o diagnóstico da SRC em neonatologia, bem como avaliar a ocorrência de eventos adversos, associados com a coleta do sangue refluído durante o período de utilização do dispositivo.



## MÉTODO

Trata-se de estudo observacional, de coorte prospectivo, conduzido na Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos (UNCP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG), no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2018.

O HC/UFMG é hospital universitário, público e geral, referência em assistência de média e alta complexidade na cidade de Belo Horizonte.

A população alvo do estudo considerou todos os recém-nascidos de alto risco admitidos na UNCP, os quais são acompanhados na rotina de vigilância epidemiológica das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), conforme recomenda a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).<sup>20</sup>

São considerados recém-nascidos de alto risco para a vigilância epidemiológica aqueles que apresentam pelo menos uma das condições: peso abaixo de 1.500g; uso de ventilação mecânica; uso de CVC; uso de antimicrobianos para tratamento de quadro infeccioso com manifestação sistêmica; submetidos a procedimentos cirúrgicos.<sup>20</sup>

Foram incluídos no estudo todos os recém-nascidos de alto risco acompanhados que utilizaram CVC durante o período de estudo e considerou-se amostra não probabilística, uma vez que não foram identificadas publicações com dados que estipulassem parâmetros para o cálculo amostral.

A coleta de dados foi realizada por profissional do SCIH mediante consulta aos prontuários eletrônicos, acesso ao banco de dados do SCIH e ao sistema informatizado do Laboratório de Microbiologia da instituição. Os dados foram digitados no programa Excel versão 14.0 e analisados com o auxílio do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 19.0.

Para a diagnóstico de sepse laboratorialmente confirmada considerou-se uma ou mais hemoculturas positivas com crescimento de microrganismos patogênicos, não relacionados a infecção em outro sítio. Considerou-se também a presença de microrganismos contaminantes comuns da pele, cultivados em pelo menos duas hemoculturas, colhidas com intervalo máximo de 48 horas, ou o crescimento de *Staphylococcus* coagulase negativo cultivado em pelo menos uma hemocultura periférica de paciente em uso de CVC, com quadro clínico sugestivo de sepse.<sup>20</sup>

Para a confirmação do diagnóstico de SRC considerou-se o crescimento do mesmo microrganismo (com mesmo perfil fenotípico em testes de sensibilidade) na hemocultura periférica e na hemocultura de refluído do CVC, com uma diferença de tempo de positividade de duas horas na amostra do cateter (crescimento mais precoce). Considerou-se também o crescimento do mesmo microrganismo (com mesmo perfil fenotípico em testes de sensibilidade) na cultura da ponta do cateter (maior ou igual a 15 unidades formadoras de colônia por campo pela técnica semi-quantitativa) e na hemocultura periférica.<sup>16</sup>

Para a análise estatística das variáveis associadas ao desfecho considerou-se o primeiro episódio de sepse de cada dispositivo. Para análise dos critérios para diagnóstico da SRC foram avaliados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN) e a acurácia da hemocultura de sangue refluído e da cultura da ponta de CVC.

Para a análise estatística do desfecho ocorrência de eventos adversos com cateteres, considerando-se como variável preditora a coleta ou não de sangue refluído de CVC, foi utilizado o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ), considerando-se a significância estatística se o valor de  $p < 0,05$ .

Esse estudo faz parte do projeto de pesquisa "Vigilância e Controle de Infecções Hospitalares em Neonatologia", aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (ETIC 312/08), atualizado e aprovado na Plataforma Brasil em 2016 (CAAE 58973616.2.0000.5149).

## RESULTADOS

Do total 1.983 recém-nascidos de alto risco acompanhados, 1.495 (75,39%) fizeram uso de algum tipo de CVC e foram incluídos no estudo. Foram excluídos do estudo, 488 recém-nascidos de alto risco, os quais foram acompanhados na rotina de vigilância epidemiológica, mas não utilizaram CVC durante a internação na UNCP.

Foram acompanhados pacientes em uso de cateter central de inserção periférica (CCIP) (49,08%), cateter umbilical venoso (39,45%) e cateter venoso de inserção central (11,47%). Foram agrupados como CVC de inserção central aqueles obtidos por punção venosa profunda (veia subclávia, veia jugular interna ou veia femoral), os acessos dissecados e os cateteres de longa permanência tunelizados.

Foram utilizados 2.783 cateteres no período, com média e mediana da duração da utilização de 10,0 e 7,0 dias, respectivamente. A média e a mediana da duração de utilização do cateter umbilical venoso foram de 3,7 dias e 4,0 dias, do CCIP de 13,8 dias e 11,0 dias e do cateter venoso de inserção central de 16,3 dias e 13,0 dias, respectivamente.

Foram notificados 399 episódios de sepse com confirmação laboratorial, dos quais 105 episódios preencheram critérios para confirmação da SRC, com a identificação do mesmo microrganismo na hemocultura periférica e na amostra obtida do cateter (refluído e/ou ponta),

Durante o período de realização do estudo foram colhidas e analisadas 114 amostras de cultura de ponta de cateter, pareadas com hemocultura periférica, em neonatos com quadro de sepse laboratorialmente confirmada. Do total de amostras, 25 (21,7%) foram identificadas como positivas, com isolamento do mesmo microrganismo presente na hemocultura periférica.

Para o sangue refluído de cateter, foram analisadas 112 amostras de hemocultura de refluído, pareadas com hemocultura periférica, em neonatos com quadro de sepse

laboratorialmente confirmada. Do total de amostras, 84 (75,0%) foram consideradas positivas, com isolamento do mesmo microrganismo identificado na hemocultura periférica.

Em relação ao total de notificações de SRC, foram analisados 102 episódios, dos quais 77 casos (75,49%) foram preenchidos exclusivamente pelo critério com sangue refluído de cateter, 18 episódios (17,65%) foram registrados somente com o uso da cultura da ponta do CVC e 7,0 (6,86%) por ambos os critérios (positivo para a ponta e refluído de cateter).

Dessa forma, verificou-se maior frequência de diagnósticos de SRC pelo método da hemocultura de sangue refluído de CVC, em comparação com a cultura da ponta de cateter, com maior percentual de resultados positivos, quando pareados com a hemocultura periférica.

Para a comparação entre os critérios diagnósticos, foram avaliados a sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia da hemocultura de refluído e da ponta do CVC, em relação a todos os casos confirmados. (Tabelas 1 e 2).

**Tabela 1- Avaliação da hemocultura de refluído de CVC, HC/ UFMG, 2012 a 2018.**

<b>Teste</b>	<b>Índice</b>	<b>IC (95%)</b>
Sensibilidade	81,8%	68,4 – 95,3
Especificidade	100,0 %	100,0 – 100,0
VPP	100,0 %	100,0 – 100,0
VPN	92,3%	86,3 – 98,4
Acurácia	94,3%	89,8 – 98,8

**Tabela 2- Avaliação da cultura da ponta de CVC, HC/ UFMG, 2012 a 2018.**

<b>Teste</b>	<b>Índice</b>	<b>IC (95%)</b>
Sensibilidade	23,9%	9,0 – 38,8
Especificidade	100,0 %	100,0 – 100,0
VPP	100,0 %	100,0 – 100,0
VPN	74,2%	65,2 – 83,1
Acurácia	76,1%	67,7 – 84,5

Um total de 209 eventos adversos associados aos dispositivos intravasculares foram identificados com uma taxa de incidência de 7,5% dos cateteres.

Os eventos adversos com CVC mais frequentes foram a perda acidental (38,76%), a infiltração (24,88%), a obstrução (17,22%) e a flebite (11,0%). A distribuição dos eventos adversos identificados na UNCP encontra-se na tabela 3.

**Tabela 3- Frequência de eventos adversos em CVC, conforme a coleta de sangue refluído, HC/ UFMG, 2012 a 2018.**

Tipo de evento	Coleta de refluído		Total n (%)
	Não n (%)	Sim n (%)	
Isquemia do membro	1 (0,48)	0	01 (0,48)
Hemotórax	1 (0,48)	0	01 (0,48)
Derrame pleural	1 (0,48)	0	01 (0,48)
Rompimento	13 (6,22)	1 (0,48)	14 (6,70)
Flebite	22 (10,52)	1 (0,48)	23 (11,0)
Obstrução	32 (15,31)	4 (1,91)	36 (17,22)
Infiltração	49 (23,44)	3 (1,44)	52 (24,88)
Perda	78 (37,32)	3 (1,44)	81(38,76)
<b>Total</b>	<b>197 (94,25)</b>	<b>12 (5,75)</b>	<b>209 (100)</b>

Verificou-se que em 94,25% dos eventos adversos com cateter central, não havia registro de coleta prévia de sangue refluído para a realização de exames laboratoriais. Para o grupo com os cateteres que não foram manipulados para a coleta de sangue refluído (n=2.643), foram registrados 197 eventos adversos e para o grupo de dispositivos em que houve a coleta de sangue refluído de CVC (n=140), foram notificados 12 eventos adversos.

Não se identificou associação entre a coleta de sangue refluído de CVC e ocorrência de eventos adversos com os dispositivos intravasculares (teste  $\chi^2$ ; p=0,625).

## DISCUSSÃO

A maioria dos recém-nascidos de alto risco (75,39%), acompanhados durante o período de realização desse estudo, fez uso de algum tipo de CVC, sendo mais frequente a utilização do CCIP (49,08%) e do cateter umbilical venoso (39,45%).

Ressalta-se que a utilização de dispositivos intravasculares é muito frequente em neonatologia, em função do tratamento prolongado, da necessidade de hemodiluição adequada de soluções vesicantes e hiperosmolares, bem como a prevenção da dor e do desconforto decorrentes de punções venosas periféricas frequentes.<sup>21,22</sup>

Assim, a taxa de utilização de CVC é considerada elevada em neonatologia, sendo que cerca de 60% dos recém-nascidos com peso abaixo de 1.000g nas Unidades Neonatais brasileiras utilizam CVC, enquanto nos Estados Unidos, o *National Healthcare Safety Network* (NHSN) reporta cerca de 30% a 40% de utilização do dispositivo em neonatos na mesma faixa de peso.<sup>23,24</sup>

O cateter umbilical venoso é amplamente utilizado em neonatologia, especialmente em neonatos prematuros, principalmente devido à falta de opções de acesso venoso periférico nessa população. O CCIP também é muito utilizado em recém-nascidos, devido ao risco menor de complicações durante a inserção e em função do pequeno calibre da rede venosa em neonatos prematuros e de baixo peso.<sup>21,22,25</sup>

Foram notificados nesse estudo, 399 episódios de sepse laboratorialmente confirmada, dos quais 105 foram considerados casos de SRC. Observou-se maior frequência de identificação de episódios de SRC pelo método da hemocultura de refluído (84 casos), com sensibilidade de 81,8%. A ponta de cateter identificou 25 casos positivos de SRC, com sensibilidade de 23,9%. Observou-se também, maior acurácia com o uso da hemocultura de refluído (94,3%), ou seja, maior percentual de respostas corretas com o emprego do teste.

Considera-se que os estudos acerca da SRC no período neonatal são escassos, sendo que a maioria geralmente descreve a retirada do dispositivo, com o subsequente uso da cultura da ponta ou de fragmentos de cateter para a confirmação do diagnóstico da SRC.<sup>19</sup>

As diretrizes para diagnóstico e tratamento da SRC recomendam que o CVC deve ser removido em caso de sepse grave, tromboflebite séptica, endocardite e bacteremia persistente após 72 horas de tratamento, ou de acordo com o microrganismo identificado. Em caso de sepse causada por *Staphylococcus aureus*, bastonetes Gram negativos, *Enterococcus* e fungos é recomendada a pronta remoção do CVC.<sup>13,16,26</sup>

As indicações para a remoção do CVC em pacientes pediátricos são as mesmas descritas para adultos, contudo, os benefícios devem ser avaliados, principalmente em função da dificuldade para obtenção de acesso venoso nessa população. Assim, pode ser necessário tratar a SRC sem a remoção do dispositivo intravascular, sobretudo em neonatos prematuros e de baixo peso.<sup>16,27,28</sup>

Embora estudos acerca do uso da cultura da ponta de cateter sejam mais frequentes, observa-se na prática clínica, a dificuldade para a remoção do CVC e obtenção de novo acesso venoso em recém-nascidos. Assim, a coleta de amostra de sangue refluído de CVC pode auxiliar na confirmação do quadro de SRC e na definição de conduta clínica, como o tempo de antibioticoterapia, necessidade de outros exames e decisão pela manutenção ou remoção do cateter.<sup>14,28-30</sup>

No presente estudo foram notificados 209 eventos adversos com CVC, com taxa de incidência de 7,5% dos dispositivos intravasculares, sendo os mais frequentes a perda acidental (38,8%), a infiltração (24,8%) e a obstrução (17,2%).

Os eventos adversos associados a CVC são complicações frequentes em neonatologia, principalmente a obstrução. As causas de obstrução do cateter são variadas e podem decorrer

de presença de precipitados minerais, lipídicos e de medicamentos, da dobra do cateter, da presença de suturas muito apertadas e mau posicionamento do dispositivo.<sup>31,32</sup>

A obstrução do CCIP caracteriza-se como evento adverso passível de prevenção, por meio da instituição de cuidados e intervenções criteriosas, constantemente atualizados, com base nas melhores práticas durante a manipulação do cateter.<sup>31</sup>

De acordo com estudo descritivo, realizado em UTIN de Porto Alegre, os principais eventos adversos associados a CVC identificados nos neonatos acompanhados foram a obstrução (19,44%), seguido de rompimento do cateter (8,8%) e infiltração (5,09%).<sup>7</sup>

Em outro estudo, conduzido em UTIN de São Paulo, foram identificadas as complicações mais frequentes, responsáveis pela remoção não eletiva de CCIP em neonatos internados. A remoção não eletiva ocorreu em 35,2% dos cateteres avaliados e os eventos adversos com maior incidência foram o rompimento (15,4%), a obstrução (11%) e a perda acidental do dispositivo (4,4%).<sup>33</sup>

Em estudo transversal, conduzido no México, verificou-se que os principais eventos adversos mecânicos associados a CVC em neonatos prematuros foram a infiltração (18%), o rompimento do dispositivo (10,0%) e a perda acidental (6,0%). Na avaliação de recém-nascidos a termo, os principais eventos adversos notificados foram a perda acidental (22%), o rompimento do dispositivo (28,0%) e a infiltração (4,0%).<sup>34</sup>

Outro estudo, observacional retrospectivo, conduzido em Unidade Neonatal dos Estados Unidos, demonstrou que os eventos adversos ocorreram em 26,9% dos CVC inseridos em recém-nascidos, sendo os mais frequentes a flebite (22%), o rompimento (15,5%) e a obstrução (13,3%).<sup>35</sup>

Nesse estudo, observou-se maior frequência de eventos adversos nos cateteres que não foram submetidos a coleta de sangue refluído para exames laboratoriais. Assim, a coleta de



sangue refluído não foi considerada fator significativamente associado à ocorrência de eventos adversos com CVC.

Outros estudos,<sup>36-44</sup> que analisaram os principais fatores de risco para a ocorrência de eventos adversos com CVC na população neonatal, não identificaram a associação entre a realização de coleta de sangue refluído de cateter e essas complicações.

Determinados trabalhos,<sup>37,40-44</sup> desenvolvidos para avaliar os fatores associados à ocorrência de eventos adversos com CVC em neonatos, demonstraram que a manutenção da ponta do cateter na posição central associou-se ao menor risco de eventos adversos e complicações com esses dispositivos nessa população.

Outros estudos<sup>38,39</sup> definiram o peso, a idade gestacional e o tempo de internação na UTIN como fatores de risco independentes para a ocorrência de eventos adversos com CVC em recém-nascidos.

No presente estudo, não foram avaliados outros possíveis fatores e variáveis associadas com a ocorrência de eventos adversos com cateteres, pois essa análise não representava o objetivo da pesquisa.

## **CONCLUSÃO**

Verificou-se maior sensibilidade e acurácia com o uso da hemocultura de sangue refluído de CVC, em comparação com a cultura da ponta de cateter, com maior identificação de casos de SRC na população neonatal, sem evidências de associação com a ocorrência de eventos adversos.

A hemocultura de sangue refluído de CVC foi considerado um importante recurso para o diagnóstico da SRC na população neonatal, contribuindo para a definição de conduta na prática clínica, como o tempo de tratamento e necessidade de remoção do dispositivo, bem como reduzir o risco de complicações, como quadros de bacteremia persistente.

Dessa forma, recomenda-se a implementação da rotina de coleta de sangue refluído de cateter para a realização de hemocultura, pareada à hemocultura periférica, em caso de suspeita de sepse relacionada a CVC em neonatologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shah B, Padbury J. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170-178.
2. Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gatmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. *J Hosp Infect*. 2008;68:214-221.
3. Russel A. Neonatal Sepsis. *Pediatrics and Child Health*. 2010;21(6):265-269.
4. Nascimento LFC. Fatores de risco para óbito em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Rev Paul Pediatr*. 2009;27(2):186-192.
5. Rosado V, Camargos P, Anchieta L, et al. Risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population-systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):3-14.
6. Romanelli RM, Anchieta LM, Carvalho EAA, et al. Risk factors for laboratory-confirmed bloodstream infection in neonates undergoing surgical procedures. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(4):400-405.
7. Franceschi A, Cunha M. Adverse Events Related to the Use of Central Venous Catheters in Hospitalized Newborns. *Rev Latino- Am Enfermagem*. 2010;18(2):196-202.
8. Costa P, Paiva E, Kimura A, Castro T. Fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada ao cateter central de inserção periférica em neonatos. *Acta Paul Enferm*. 2016;29(2):161-168.
9. Richtmann R, Baltieri S. Prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Neonatologia. In: *Epidemiologia, Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde*. Belo Horizonte: COOPMED; 2013:279-292.

10. Caldas JPS, Marba STM, Blotta MHSL, Calil R, Morais SS, Oliveira RTD. Accuracy of white blood cell count, C-reactive protein, interleucine-6 and tumor necrosis factor alpha for diagnosing late neonatal sepsis. *Jornal de Pediatria*. 2008;84(6):536-541.
11. Meireles LA, Vieira AA, Costa CR. Avaliação do diagnóstico da sepse neonatal: uso de parâmetros laboratoriais e clínicos como fatores diagnósticos. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(1):33-39.
12. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):939-959.
13. OPAS-OMS. *Prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Neonatologia*. Montevideo. 2017.
14. ANVISA. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. In. Brasília: ANVISA; 2017.
15. Band J. Diagnosis of intravascular catheter-related infections. *Up to date*. 2015;2016.
16. Mermel L, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related infection: 2009. Update by Infections Diseases Society of America. *IDSA Guidelines*. 2009;49:1-45.
17. Furuichi M, Miyairi I. Risk factors for persistent bacteremia in infants with catheter-related bloodstream infection due to coagulase-negative Staphylococcus in the neonatal intensive care unit. *J Infect Chemother*. 2016;22:785-789.
18. Benjamin Jr D, Miller W, Garges H, et al. Bacteremia, Central Catheters, and Neonates: When to Pull the line. *Pediatrics*. 2001;107(6):1272-1276.
19. Ferreira J, Camargos P, Clemente W, Romanelli R. Clinical usefulness of catheter-drawn blood samples and catheter tip cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections in neonatology: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2018;46(1):81-87.

20. ANVISA. Neonatologia: critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. In. Brasília: ANVISA; 2017.
21. Pettit J. Fostering a New Era of Vascular Access Device Selection in Neonates. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2006;6(4):186-192.
22. Uygun I, Okur M, Octu S, Ozturk H. Peripherally inserted central catheters in the neonatal period. *Acta Cir Bras*. 2011;26(5):404-411.
23. Dudeck M, Edwards J, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2013, Device-Associated Module. *Am J Infect Control*. 2015;43(3):206-221.
24. ANVISA. *Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 16: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2016*. 2017.
25. Ares G, Hunter C. Central venous access in children: indications, devices, and risks. *Curr Opin Pediatr* 2017;29(3):340-346.
26. Band J. Intravascular catheter-related infection: clinical manifestation and diagnosis *UptoDate*. 2018.
27. Vasudevan C, McGuire W. Early removal versus expectant management of central venous catheter in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(7).
28. Polin R, Denson S, Brady M, Newborn CoFa, . CoID. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012;129(4):1104-1109.
29. Ramasetu J. Complications of Vascular Catheters in the Neonatal Intensive Care unit. *Clin Perinatol*. 2008;35:199-222.

30. Tsai M, Hsu J, Lien R, et al. Catheter management in neonates with bloodstream infection and a percutaneously inserted central venous catheter in situ: Removal or not? . *Am J Infect Control*. 2012;40(1):59-64.
31. Pedreira M. Obstrução de cateteres centrais de inserção periférica em neonatos: a prevenção é a melhor intervenção. *Rev Pau Pediatr*. 2015;33(3):255-257.
32. Pettit J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 1. Detecting the most frequently occurring complications. *Adv Neonatal Care*. 2002;2(6):304-315.
33. Dórea E, Castro T, Costa P, Kimura A, Santos F. Práticas de manejo do cateter central de inserção periférica em uma unidade neonatal. *Rev Bras Enferm*. 2011;64(4):997-1002.
34. Higareda-Almaraz M, Gutiérrez-Monraz P, Castillo-Sánchez R, León J, Zavalza-Gómez A, Higareda-Almaraz E. Complications associated to percutaneous catheter in preterm and term born children. *Gac Med Mex*. 2018;154(1):47-53.
35. Collacchio K, Deng Y, Bizzarro M. Complications associated with central and non-central venous catheters in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2012;32(2):941-946.
36. Panagiotounakou P, Antonogeorgos G, Gounari S, Labadaridis J, Gounaris A. Peripherally inserted central venous catheter: frequency of complications in premature newborn depends on the insertion site. *J Perinatol*. 2014;34(6):461-463.
37. Racadio J, Doellman D, Johnson N, Bean J, Jacobs B. Pediatric Peripherally Inserted Central Catheters: Complication Rates Related to Catheter Tip Location *Pediatrics*. 2001;107:E28.

38. Barrionuevo L, Esandi M. Epidemiología de eventos adversos en el servicio de neonatología de un hospital público regional en la Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(4):303-310.
39. Ventura CAU, Alves JGB, Meneses JA. Eventos Adversos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Rev Bras Enferm.* 2012;65(1):49-55.
40. Lloreda-García J, Lorente-Nicolás A, Bermejo-Costa F, Fernández-Fructuoso. Complicaciones mecánicas asociadas a la localización de la punta de catéteres centrales en una unidad neonatal. *An Pediatr.* 2016;85(2):77-85.
41. Goldwasser B, Baia C, Kim M, Taragin B, Angert R. Non-central peripherally inserted central catheters in neonatal intensive care: complication rates and longevity of catheters relative to tip position. *Pediatr Radiol.* 2017;47(12):1676-1681.
42. Erhard D, Nguyen S, Guy K, Casalaz D, Konig K. Dwell times and risk of non-elective removal of a 1-French peripherally inserted catheters according to catheter tip positions in very preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2017;176:407-411.
43. Jain A, Deshpande P, Shah P. Peripherally inserted central catheter tip position and risk of associated complications in neonates. *J Perinatol.* 2013;33(4):307-312.
44. Yu X, Yue S, Wang M, et al. Risk Factors Related to Peripherally Inserted Central Venous Catheter Nonselective Removal in Neonates. *BioMed Research International.* 2018:1-6.

## 5.2- Artigo original 2

### **Fatores associados com a sepse relacionada a cateter venoso central na população neonatal**

#### **RESUMO**

**Objetivo-** O estudo objetiva descrever e avaliar a densidade de incidência (DI) e os fatores associados com a ocorrência de sepse relacionada a cateter venoso central (SRC) na população neonatal.

**Método** – Estudo de coorte prospectivo, realizado de 2012 a 2018, em Unidade Neonatal de referência. Foram incluídos todos os neonatos que utilizaram cateter venoso central (CVC), notificados todos os episódios de sepse e identificados os casos de SRC. Realizou-se análise descritiva da DI de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e DI de SRC. A DI de SRC foi estratificada por faixa de peso e avaliado o risco, com o *Mid-P exact test*. Utilizou-se o teste qui-quadrado ( $X^2$ ) para a análise univariada das variáveis categóricas e o *Teste T* ou *Mann Whitney* para as variáveis quantitativas. Realizou-se a análise multivariada, para as variáveis consideradas significativas na análise univariada ( $p < 0,20$ ).

**Resultados-** Foram incluídos no estudo 1.495 neonatos de alto risco, que utilizaram CVC no período, e notificados 399 episódios de sepse neonatal, dos quais 105 episódios foram considerados casos de SRC, com ID de 4,15 por 1.000 CVC-dia. Na análise univariada, o peso ( $p=0037$ ) e o tipo de CVC ( $p < 0,001$ ) foram considerados associados à SRC. Na análise multivariada, apenas o tipo de cateter ( $p < 0,001$ ) se mostrou associado ao desfecho SRC.

**Conclusão-** A identificação dos fatores de risco para a SRC em neonatologia é fundamental para o planejamento de ações e estratégias para prevenção e controle desse agravo.



**ABSTRACT**

**Objective:** This study aimed to describe and evaluate the incidence density (ID) and the risk factors for intravascular catheter-related sepsis (CRBSI) in the neonatal population.

**Methods:** This is a prospective observational study conducted from 2012 to 2018 in a referral centre. It included the neonates with central venous catheter (CVC) and reported all episodes of sepsis and identified which were CRBSI. Statistical analysis included calculation ID of healthcare-associated infections (HAI) and the ID of CRBSI, with the distribution by weight and risk, by Mid-P exact test. The chi-squared, T test or the non parametric Mann Whitney test were used, followed by multivariate analysis. The statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

**Results.** A total 1,495 patients used at least one CVC during the period. A total of 399 episodes of neonatal sepsis were notified, which 105 were cases of CRBSI, with ID of 4,15 per 1,000 catheter-day. In univariate analyses the weight ( $p= 0,037$ ) and the type of CVC ( $p<0,001$ ) were associated with CRBSI. In multivariate analysis, only the type of CVC ( $p<0,001$ ) remained significantly associated with CRBSI.

**Conclusion:** The recognition of risk factors for CRBSI is an important tool for development of interventions in the neonatal population.

## INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são eventos graves, responsáveis por elevada morbimortalidade em unidades de terapia intensiva neonatais (UTIN). As principais causas de morte neonatal são a prematuridade, o baixo peso ao nascimento e as infecções potencialmente graves, como a sepse.<sup>1,2</sup>

Recém-nascidos prematuros e de baixo peso representam os grupos com maior risco de para IRAS. Quanto menor o peso de nascimento, maior o risco para o neonato, devido à imaturidade dos órgãos e sistemas, bem como a necessidade de intervenções, procedimentos e dispositivos invasivos.<sup>1-3</sup>

A sepse representa a IRAS de maior incidência em neonatologia. Os principais fatores de risco para sepse no neonato são a prematuridade, o baixo peso ao nascimento, o tempo prolongado de hospitalização na UTIN, os procedimentos cirúrgicos e o uso de dispositivos invasivos, principalmente o cateter venoso central (CVC).<sup>2-4</sup>

Os dispositivos intravasculares são amplamente utilizados em UTIN, considerados artigos indispensáveis para a assistência aos neonatos prematuros e de baixo peso. Contudo, ressalta-se que o CVC é considerado o principal fator de risco para a sepse neonatal e a sepse relacionada a cateter (SRC) representa uma das principais causas de mortalidade e morbidade elevadas em neonatologia.<sup>5-8</sup>

Considerando-se a importância clínico-epidemiológica da SRC em neonatologia, é fundamental conhecer os indicadores e identificar os fatores associados à ocorrência de sepse em recém-nascidos em uso de cateter. Ressalta-se que, apesar da baixa sensibilidade da hemocultura, o diagnóstico de SRC baseia-se na definição de sepse com confirmação microbiológica, com exclusão dos casos com

diagnóstico clínico presumido, uma vez que os sinais e sintomas são inespecíficos na população neonatal.<sup>9-11</sup>

Assim, esse estudo pretende descrever e avaliar a densidade de incidência e os fatores associados com a sepse relacionada a cateter venoso central (SRC) em neonatologia.

## MÉTODO

Trata-se de estudo observacional, de coorte prospectivo, realizado no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2018, com base em dados dos recém-nascidos de alto risco admitidos na Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos (UNCP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG).

O HC/UFMG é hospital universitário, público e geral com capacidade total de 507 leitos, que realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência. A UNCP possui capacidade total de 26 leitos de terapia intensiva e semi-intensiva.

Considerou-se como a população alvo do estudo, todos os recém-nascidos de alto risco admitidos na UNCP, os quais são acompanhados na rotina de vigilância epidemiológica das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) conforme recomenda a legislação.<sup>12</sup>

São considerados recém-nascidos de alto risco aqueles que apresentam pelo menos uma das condições: peso abaixo de 1.500g; uso de ventilação mecânica; uso de CVC; uso de antimicrobianos para tratamento de quadro infeccioso com manifestação sistêmica; submetidos a procedimentos cirúrgicos.<sup>12</sup>

Considerou-se amostra não probabilística, com inclusão de todos os recém-nascidos de alto risco que utilizaram CVC no período e exclusão dos pacientes que não utilizaram o dispositivo.

Foram acompanhados pacientes em uso de cateter central de inserção periférica (CCIP), cateter umbilical venoso, e cateter venoso de inserção central. Foram agrupados como CVC de inserção central aqueles obtidos por punção venosa profunda, os acessos dissecados e os cateteres de longa permanência tunelizados.

A coleta de dados foi realizada por profissional do SCIH mediante consulta aos prontuários, acesso ao banco de dados do SCIH e ao sistema informatizado do Laboratório de Microbiologia da instituição. Os dados foram digitados no programa Excel versão 14.0 e analisados com o auxílio do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 19.0.

Para a diagnóstico de sepse laboratorialmente confirmada considerou-se uma ou mais hemoculturas positivas com crescimento de microrganismos patogênicos, não relacionados a infecção em outro sítio. Considerou-se também a presença de microrganismos contaminantes comuns da pele, cultivados em pelo menos duas hemoculturas, colhidas com intervalo máximo de 48 horas, ou o crescimento de *Staphylococcus* coagulase negativo cultivado em pelo menos uma hemocultura periférica de paciente em uso de CVC, com quadro clínico sugestivo de sepse.<sup>12</sup>

Para a confirmação da SRC considerou-se o crescimento do mesmo microrganismo (com mesmo perfil fenotípico em testes de sensibilidade) na hemocultura periférica e no refluído do CVC, com uma diferença de tempo de positivação de duas horas na amostra do cateter (crescimento mais precoce). Considerou-se também o crescimento do mesmo microrganismo (com mesmo perfil fenotípico em testes de sensibilidade) na cultura da ponta do cateter (maior ou igual a 15 unidades formadoras de colônia por campo pela técnica semi-quantitativa) e na hemocultura periférica.<sup>13</sup>

As amostras de sangue periférico e de sangue refluído de CVC, são rotineiramente encaminhadas ao Laboratório de Microbiologia do HC/UFMG, onde a identificação de microrganismos é realizada por método automatizado VITEK2® (*bioMerieux*). A ponta do CVC é coletada de forma asséptica e enviada ao Laboratório de Microbiologia do HC/UFMG, onde é semeada em placa de ágar sangue.

A análise descritiva incluiu a densidade de incidência (DI) de IRAS (número de infecções por 1.000 pacientes-dia) por faixa de peso, DI de SRC (número de SRC por 1.000 CVC-dia) e os microrganismos associados aos casos de sepse notificados.

A DI de SRC foi estratificada por faixa de peso, com análise comparativa do risco, com o *Mid-P exact test*, considerando-se a significância estatística se o valor de  $p < 0,05$ .

Para a análise estatística das variáveis associadas ao desfecho considerou-se o primeiro episódio de sepse de cada dispositivo. Para a análise das variáveis categóricas entre os grupos (com e sem SRC) foi utilizado o teste qui-quadrado ( $X^2$ ) e para as variáveis quantitativas, utilizou-se o *Teste T* (para variáveis de distribuição Gaussiana) ou o *Mann Whitney* (para variáveis de distribuição não Gaussiana), com relevância estatística definida como  $p < 0,05$ .

Realizou-se análise multivariada, com regressão de *Poisson*, para a análise do desfecho SRC, com inclusão das variáveis que apresentaram valores de  $p$  inferiores a 0,20 na análise univariada.

Esse estudo faz parte do projeto de pesquisa "Vigilância e Controle de Infecções Hospitalares em Neonatologia", aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (ETIC 312/08), atualizado e aprovado na Plataforma Brasil em 2016 (CAAE 58973616.2.0000.5149).

As ações de vigilância epidemiológica e notificação de IRAS são executadas conforme recomenda a legislação nacional e se destinam a elaboração de indicadores institucionais, considerados obrigatórios, coletados na rotina do SCIH.

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, realizou-se a vigilância epidemiológica de 1.983 recém-nascidos de alto risco internados na UNCP, totalizando 50.284 pacientes-dia. Do total de recém-nascidos de alto risco acompanhados, 1.495 fizeram uso de CVC e foram incluídos no estudo.

Foram notificados 1.075 episódios de IRAS, com densidade de incidência de 21,38 infecções por 1.000 pacientes-dia. Desses episódios de infecção, 399 (37,11%) representaram notificações de sepse com confirmação laboratorial. A quantidade de recém-nascidos de alto risco acompanhados, o total de pacientes-dia, o número de notificações e a DI de IRAS estratificados por faixa de peso, foram apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1 - Distribuição de IRAS estratificada por faixa de peso, HC/ UFMG, 2012 a 2018.**

<b>Faixa de peso</b>	<b>Recém-nascidos de alto risco n (%)</b>	<b>Pacientes-dia n (%)</b>	<b>Total de IRAS n (%)</b>	<b>Densidade de incidência de IRAS</b>
Até 750 g	46 (2,31)	2196 (4,37)	64 (5,95)	29,14
751 a 1.000 g	122 (6,15)	6851 (13,62)	165 (15,35)	24,08
1.001 a 1.500 g	263 (13,27)	8506 (16,92)	158 (14,69)	18,58
1.501 a 2.500 g	711 (35,86)	16235 (32,29)	361 (33,58)	22,24
Acima de 2.500 g	841(42,41)	16496 (32,80)	327 (30,42)	19,38
<b>Total</b>	<b>1.983 (100)</b>	<b>50.284 (100)</b>	<b>1.075 (100)</b>	<b>21,38</b>

Verificou-se que a maioria (78,27%) dos pacientes internados na Unidade Neonatal encontrava-se nas faixas de peso de acima de 1.500g. As faixas de peso abaixo de 1.000g apresentaram menor quantidade de pacientes acompanhados (8,46%), contudo, apresentaram DI de IRAS mais elevadas, em comparação com as demais.

Do total de casos de sepse laboratorialmente confirmada identificados (n=399), 105 episódios preencheram critérios para a notificação e confirmação da SRC. A taxa de incidência de SRC em pacientes em uso de cateter foi de 7,09% e a densidade de incidência de 4,15 episódios de SRC por 1.000 CVC-dia. A distribuição dos casos e a DI de SRC, estratificadas por faixa de peso e o risco, foram apresentadas na tabela 2.

**Tabela 2- Densidade de incidência e risco de SRC por faixa de peso, HC/ UFMG, 2012 a 2018.**

Faixa de peso	Casos de SRC n	CVC-dia	DI de SRC	p*	IC 95%
Até 750 g	4	1141	3.5	0.7971	1.1 – 8.5
751 a 1.000 g	12	3056	3.9	0.5556	2.1 – 6.7
1.001 a 1.500 g	13	4200	3.1		1.7 – 5.2
1.501 a 2.500 g	42	9240	4.5	0.2242	3.3 – 6.1
Acima de 2.500 g	34	7638	4.5	0.2662	3.1 – 6.2

\* Teste exato Mid -P calculado em relação à faixa de peso 1.001 a 1.500 g.

Observou-se maior número de casos de SRC (72,38%) nas faixas de peso acima de 1.500g, nas quais verificou-se a maior proporção de dias de uso de cateter. Entretanto, não houve variação significativa da densidade de incidência e do risco de SRC entre as faixas de peso ( $p > 0,05$ ).

Foram identificados 427 microrganismos, associados aos casos de sepse registrados. Foi identificado mais um microrganismo na hemocultura em 11 episódios de sepse. Os principais microrganismos, associados às notificações de sepse foram os cocos Gram positivos, principalmente o *Staphylococcus coagulase negativo* (56,37%) e o *Staphylococcus aureus* (11,32%). Entre as bactérias Gram negativas, observou-se maior frequência de *Klebsiella* spp. (6,37%) e *Enterobacter* spp. (3,30%). A distribuição dos microrganismos identificados nos episódios de sepse encontra-se na tabela 3.



**Tabela 3- Distribuição percentual dos microrganismos associados aos episódios de sepse laboratorialmente confirmada, HC/ UFMG, 2012 a 2018.**

<b>Microrganismo</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo	239	56,37
<i>Staphylococcus aureus</i>	48	11,32
<i>Klebsiella</i> spp.	27	6,37
<i>Enterococcus faecalis</i>	19	3,77
<i>Enterobacter</i> spp.	14	3,30
<i>Candida</i> não-albicans	13	3,07
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	2,36
<i>Serratia</i> spp.	9	2,12
<i>Escherichia coli</i>	8	1,89
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	1,65
<i>Candida albicans</i>	6	1,42
<i>Pantoea</i> spp.	6	1,42
Estreptococo grupo viridans	3	0,73
BGN não identificado	2	0,47
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	0,47
<i>Candida</i> sp.	2	0,47
<i>Proteus</i> spp.	2	0,47
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	0,47
<i>Citrobacter</i> spp.	1	0,24
<i>Acinetobacter ursingii</i>	1	0,24
Estreptococo alfa-hemolítico não identificado	1	0,24
Estreptococo grupo piogênico	1	0,24
<i>Haemophilus</i> spp.	1	0,24
<i>Micrococcus</i> sp.	1	0,24
<i>Neisseria</i> spp.	1	0,24
<i>Achromobacter</i> spp.	1	0,24
<b>Total</b>	<b>427</b>	<b>100</b>

BGN: bastonetes Gram negativos

Para análise estatística das variáveis associadas ao desfecho, considerou-se o primeiro episódio de sepse de cada dispositivo acompanhado, considerando-se um total de 102 casos de SRC para a análise.

A análise comparativa demonstrou significância estatística na associação entre a ocorrência da SRC e as variáveis tipo de cateter e o peso, os quais apresentaram valor de  $p < 0,05$  na análise univariada. (Tabela 4).

**Tabela 4- Análise univariada dos fatores associados a SRC, HC/UFMG, 2012 a 2018.**

Variável	SRC			p
	Não n (%)	Sim n (%)	Total (%)	
Sexo feminino	109 (50,9)	47 (46,1)	156 (49,4)	0,420*
Sexo masculino	105 (49,1)	55 (53,9)	160 (50,6)	
Tipo de CVC- KTU	15 (7,0)	1 (1,0)	16 (5,1)	
Tipo de CVC- CCIP	155 (72,4)	61 (59,8)	216 (68,4)	0,001*
Tipo de CVC- inserção central	44 (20,6)	40 (39,2)	84 (26,6)	
Cirurgia – sim	42 (19,6)	28 (27,5)	70 (22,2)	0,117*
Cirurgia – não	172 (80,4)	74 (72,5)	246 (77,8)	
Evento adverso – sim	15 (7,0)	6 (5,9)	21 (6,6)	0,707*
Evento adverso – não	199 (93,0)	96 (94,1)	295 (93,4)	
Idade gestacional	-	-	-	0,323**
Tempo de uso do CVC	-	-	-	0,117***
Peso	-	-	-	0,037**

*Legenda:* KTU – cateter umbilical venoso; CCIP- cateter venoso central de inserção periférica; \*Teste  $X^2$ , \*\* Teste T, \*\*\* Teste *Mann Whitney*

Para a análise multivariada foram incluídos o tipo de CVC, o peso, o tempo de uso de CVC e a realização de cirurgia durante o período de utilização do cateter. A única variável que se manteve associada de forma significativa à SRC foi o tipo de CVC, considerando-se o CCIP e o cateter de inserção central ( $p < 0,001$ ).

## DISCUSSÃO

Nesse estudo, identificou-se uma DI de IRAS de 21,38 episódios por 1.000 pacientes-dia, mais elevada em pacientes com peso de nascimento abaixo de 750g (29,14 infecções por 1.000 pacientes-dia) e de 751g a 1.000g (24,08 infecções por 1.000 pacientes-dia), em comparação com as demais faixas de peso.

Outros estudos nacionais identificaram indicadores semelhantes, com DI de IRAS em torno de 24 a 29 episódios de infecção por 1.000 pacientes-dia, enquanto de acordo com dados de trabalhos conduzidos em países da Europa e nos Estados Unidos, a DI de IRAS é considerada mais baixa, variando em torno de 5,0 a 9,0 infecções por 1.000 pacientes-dia.<sup>7,14-19</sup>

A variação da DI de IRAS está associada a fatores relacionados à organização e qualidade da assistência durante a internação na UTIN, como superlotação e proporção adequada de recursos humanos por recém-nascidos internados, bem como o uso e tempo de permanência de dispositivos invasivos, sobretudo o CVC.<sup>4,6,20,21</sup>

Foram notificados nesse estudo, 399 episódios de sepse laboratorialmente confirmada, dos quais 105 (26,31%) foram casos de SRC, com DI de SRC de 4,15 episódios por 1.000 CVC-dia.

Em estudo transversal, conduzido de 2006 a 2008 em UTIN de hospital universitário de Uberlândia, com acompanhamento de 318 neonatos em uso de CVC, obteve-se uma DI de SRC relativamente mais baixa, com 2,1 episódios por 1.000 CVC-dia, todavia, com utilização exclusiva da cultura de ponta de CVC para a confirmação do diagnóstico.<sup>22</sup>

Destaca-se que, na maioria das vezes, os dados de SRC não são divulgados nos relatórios de vigilância epidemiológica e nos artigos científicos, de modo que são publicados apenas os indicadores de sepse associada a cateter. Assim, a definição de sepse associada a CVC costuma ser mais inclusiva, uma vez que pode ser feita com a manutenção do dispositivo e sem a

necessidade de obtenção de outras amostras microbiológicas para avaliação quantitativa ou qualitativa da hemocultura de refluído e da ponta de CVC.<sup>12,23</sup>

Portanto, geralmente a definição mais simplificada, sepse associada a cateter, é amplamente utilizada em neonatologia, posto que considera os mesmos critérios adotados na prática, ou seja, a presença de hemocultura periférica positiva em neonato em uso de CVC. Porém, como essa infecção da corrente sanguínea não teve sua origem confirmada (o cateter como foco primário), a real incidência da SRC pode ser superestimada na população neonatal.<sup>3,23</sup>

O *Staphylococcus* coagulase negativo (SCN) representou o principal microrganismo identificado nos casos de infecção da corrente sanguínea notificados nesse estudo, respondendo por 56,37% dos isolamentos em hemoculturas, nos casos de sepse laboratorialmente confirmadas.

O SCN é identificado como patógeno de origem hospitalar, importante agente causador da infecção da corrente sanguínea associada ao uso de procedimentos invasivos e ao tempo de internação prolongado nas Unidades Neonatais. Embora a mortalidade atribuída à sepse causada pelo SCN seja baixa, devido à baixa virulência do patógeno, o evento está associado a elevada morbidade e complicações no período neonatal.<sup>22,24-27</sup>

Os dados do presente estudo são semelhantes aos resultados obtidos em estudo transversal, realizado em UTIN de hospital universitário de Uberlândia, no qual o percentual de isolamentos de SCN em notificações de infecções da corrente sanguínea foi de 64,3%.<sup>28</sup>

Um estudo multicêntrico, conduzido em sete Unidades Neonatais do Rio de Janeiro, Campinas e São Paulo, também identificou o SCN como principal agente etiológico em infecções da corrente sanguínea, com 20,4% dos isolamentos em hemocultura, percentual menor que o observado nesse estudo.<sup>14</sup>

Em outro estudo de coorte, conduzido em seis UTIN de Belo Horizonte, o SCN foi identificado em 20,8% dos casos de infecção da corrente sanguínea, com menor proporção em relação aos bastonetes Gram negativos, que responderam por 51,6% dos isolamentos em hemocultura e notificações de sepse.<sup>19</sup>

A literatura descreve a predominância dos microrganismos Gram negativos como principais agentes de infecções da corrente sanguínea em países em desenvolvimento, associada principalmente às questões de organização do atendimento e baixa qualidade da assistência neonatal.<sup>29,30</sup>

Na análise da SRC, verificou-se a associação entre as variáveis peso e tipo de cateter, contudo, na análise multivariada apenas o tipo de cateter (CCIP e dispositivo de inserção central), se manteve associado de forma significativa ao desfecho.

Em estudo, com revisão sistemática da literatura para avaliação do risco de sepse associada aos dispositivos intravasculares em recém-nascidos, o tempo de permanência do cateter, a prematuridade e o baixo peso ao nascimento, foram os principais fatores de risco, identificados nas análises realizadas pelos trabalhos avaliados.<sup>31</sup>

Em estudo de caso-controle, realizado de janeiro de 2008 a maio de 2012 na UNCP do HC-UFMG, com amostra de 1.414 recém-nascidos de alto risco, identificou-se a cirurgia prévia, além do uso do cateter, como fator associado às infecções da corrente sanguínea de início tardio em neonatos hospitalizados.<sup>4</sup>

De acordo com dados de estudo de coorte, realizado em UTIN do Canadá de 2010 a 2013, não observou-se diferença significativa em relação ao risco de sepse associada a CVC em neonatos prematuros com idade gestacional menor que 30 semanas que utilizaram exclusivamente o CCIP, em comparação com aqueles que fizeram uso do cateter umbilical, de modo que não demonstrou-se associação da sepse com o tipo de CVC.<sup>32</sup>

Em estudo multicêntrico, realizado na Austrália no período de janeiro de 2007 a dezembro 2009, foram acompanhados 3.985 recém-nascidos em uso de cateter umbilical e CCIP, com identificação do tempo de uso do CVC como fator significativamente associado à ocorrência de risco de sepse associada aos dispositivos.<sup>33</sup>

## CONCLUSÃO

Os fatores considerados associados com a SRC em recém-nascidos internados na UNCP foram o peso e o tipo de CVC, considerando-se o PICC e cateter de inserção central. Entretanto, na análise multivariada, apenas o tipo de cateter ( $p < 0,001$ ) se mostrou associado ao desfecho SRC.

O HC/UFGM é considerado referência para pré-natal de alto risco e acompanhamento da medicina fetal, com atendimento a recém-nascidos com quadros clínicos complexos e de extrema gravidade, com necessidade de intervenções cirúrgicas, além da além dos prematuros e de baixo peso, o que pode interferir na avaliação do risco.

Ressalta-se que é fundamental conhecer os indicadores e fatores de risco para a SRC em neonatologia tendo em vista a necessidade de planejamento e implementação de intervenções para prevenção e controle

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Russel A. Neonatal Sepsis. *Pediatrics and Child Health*. 2010;21(6):265-269.
2. Nascimento L. Fatores de risco para óbito em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Rev Paul Pediatr*. 2009;27(2):186-192.
3. Costa P, Paiva E, Kimura A, Castro T. Fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada ao cateter central de inserção periférica em neonatos. *Acta Paul Enferm*. 2016;29(2):161-168.
4. Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(2):189- 196.
5. Raju V, Purkayastha J, Lewis L, Ramesh B. Nosocomial Infections in Very Low Birth Weight Infants: Etiology and Risk Factors. *J Microbiol Infect Dis*. 2017;7(1):7-12.
6. Couto R, Pedrosa T, Tofani C, Pedroso E. Risk Factors for Nosocomial Infection in a Neonatal Intensive Care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(6):571-575.
7. Kawagoe J, Segre C, Pereira C, Cardoso M, Silva C, Fukushima J. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: 5 year prospective cohort study. *Am J Infect Control*. 2001;29(2):109-114.
8. Rallis D, Karagianni P, Papakotoula I, Nikolaos N, Tsakalidis C. Significant reduction of central line-associated bloodstream infection rates in a tertiary neonatal unit. *Am J Infect Control*. 2016;44:458-457
9. Wynn J. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):135- 140.
10. Gerdes J. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):939–959.
11. Shane A, Sánchez P, Stoll B. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017(17):1-11.



12. ANVISA. Neonatologia: critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. In. Brasília: ANVISA; 2017.
13. Mermel L, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related infection: 2009. Update by Infections Diseases Society of America. *IDSA Guidelines*. 2009;49:1-45.
14. Pessoa-Silva C, Richtmann R, Calil R, et al. Healthcare-Associated Infections Among Neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(9):772-777.
15. Olsen A, Reinholdt J, Jensen A, Andersen L, Jensen E. Nosocomial infection in a Danish Neonatal Intensive Care Unit: a prospective study. *Acta Paediatr*. 2009;98(8):1294-1299.
16. Orsi G, d'Ettorre G, Panero A, Chiarini F, Vullo V, Venditti M. Hospital-acquired infection surveillance in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2009;37(3):201- 203.
17. Banerjee S, Grohskopf L, Sinkowitz-Cochran R, Jarvis W. Incidence of pediatric and neonatal intensive care unit-acquired infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(6):561-570.
18. Stover B, Shulman S, Bratcher D, Brady M, Levine G, Jarvis W. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric care units. *Am J Infect Control*. 2001;29(3):152-157.
19. Couto R, Carvalho E, Pedrosa T, Pedroso E, Neto M, Biscione F. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control*. 2007;35(3):183-189.
20. Zaidi AKM, Traver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens Associated With Sepsis in Newborns and Young Infants in Developing Countries. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(1):S10- S17.

21. OPAS-OMS. *Prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Neonatologia*. Montevideo.2017.
22. Brito C, Brito D, Abdalalh V, Gontijo Filho P. Occurrence of bloodstream infection with different types of central vascular catheter in critically neonates. *J Infect*. 2010;60:128-132.
23. ANVISA. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. In. Brasília: ANVISA; 2017.
24. Marchant E, Boyce G, Sadarangani M, Lavoie P. Neonatal Sepsis due to Coagulase-Negative Staphylococci. *Clin Deve Immunol*. 2013;2013:1-10.
25. Blanchard A, Quach C, Autmizguine J. Staphylococcal Infections in Infants. Updates and Current Challenges. *Clin Perinatol*. 2015;42:119-132.
26. Stoll B, Hanse N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low birth weight infants. *N Eng J Med*. 2002;347(4):240-247.
27. Anderson-Berry A, Brinton B, Lyden E, Faix R. Risk factors associated with development of persistent coagulase-negative staphylococci bacteremia in the neonate and associated short-term and discharge morbidities. *Neonatology*. 2011;99:23-31.
28. Soares L, Borges R, Brito C, Brito D, Abdallah V, Filho P. Incidência e fatores de risco para sepse tardia por Staphylococcus em neonatos críticos. *Rev Saúde e Biolo*. 2010;5(1):13-18.
29. Zaidi A, Traver D, Ali S, Khan T. Pathogens Associated With Sepsis in Newborns and Young Infants in Developing Countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(1):S10- S17.
30. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377(9761):228-241.

31. Rosado V, Camargos P, Anchieta L, et al. Risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population-systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):3-14.
32. Shalabi M, Adel M, Yoon E, Aziz K, Lee S, Shah P. Risk of Infection Using Peripherally Inserted Central and Umbilical Catheters in Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2015;136(6):1073- 1079.
33. Sanderson E, Yeo K, Wang A, et al. Dwell time and risk of central-line-associated bloodstream infection in neonates. *J Hosp Infect*. 2017;97:267-274.

## 6- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a literatura evidencie uma tendência à remoção do CVC em neonatos com quadro sugestivo de sepse, a prática clínica demonstra a grande dificuldade para a obtenção e a troca de dispositivos intravasculares em centros de referência para atenção ao recém-nascido gravemente enfermo.

Assim, considera-se que o uso hemocultura de sangue refluído de cateter é um importante recurso para o diagnóstico da SRC na população neonatal, com maior sensibilidade em comparação com a cultura da ponta de CVC, sem evidências de associação com a ocorrência de eventos adversos.

A instituição de boas práticas para o manejo e cuidados adequados durante a inserção e manutenção dos dispositivos intravasculares é fundamental para reduzir as taxas de SRC e dos eventos adversos mecânicos com cateteres em neonatologia.

Algumas limitações podem ser atribuídas ao presente estudo, uma vez que os dados são provenientes de um único centro, considerado referência para pré-natal de alto risco e acompanhamento da medicina fetal, com atendimento a recém-nascidos com quadros clínicos complexos e de extrema gravidade, além dos prematuros e de baixo peso.

## ANEXO 1 - ARTIGO DE REVISÃO

American Journal of Infection Control 46(2018) 81-7



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: [www.ajicjournal.org](http://www.ajicjournal.org)

State of the Science Review

## Clinical usefulness of catheter-drawn blood samples and catheter tip cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections in neonatology: A systematic review



Janita Ferreira MPH <sup>a,\*</sup>, Paulo Augusto Moreira Camargos PhD <sup>b</sup>,  
Wanessa Trindade Clemente PhD <sup>b</sup>, Roberta Maia de Castro Romanelli PhD <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

**Key Words:**  
Catheter-related sepsis  
Neonate  
Newborn

**Objectives:** Neonatal sepsis is the most frequent health care-associated infection in neonatal units. This study aimed to analyze articles on the clinical usefulness of catheter-drawn blood samples and catheter tip cultures for the diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection (CRBSI) in neonates.  
**Methods:** A systematic search was performed for studies published from 1987-2017, without language restriction. Observational studies carried out in neonates with CRBSI diagnosed using catheter-drawn blood samples or catheter tip cultures were included.

**Results:** A total of 412 articles were identified in the databases and 10 articles were included. The 7 studies that evaluated central venous catheter tip cultures and cultures of catheter fragments presented sensitivities ranging from 58.5%-100% and specificities ranging from 60%-95.7%. Three studies that evaluated catheter-drawn blood cultures, paired with peripheral blood cultures, reported sensitivity and specificity of 94% and 71% when evaluated for the differential time to positivity. When quantitative evaluation was performed, the sensitivity and specificity were 80% and 99.4%.

**Conclusions:** Most of the studies analyzed cultures from the central venous catheter tip and catheter fragments for the diagnosis of CRBSI in neonatal populations. The results of this review suggest that the analysis of the catheter-drawn blood samples and catheter tip cultures, paired with peripheral blood cultures, are efficient methods for the diagnosis of CRBSI in neonates.

© 2018 Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Neonatal sepsis represents a common adverse event in health care in neonatal intensive care units (NICUs), causing increases in morbidity, mortality, and prolongation of hospital stays.<sup>1-3</sup>

The incidence density of central line-associated bloodstream infections, which is the number of episodes of sepsis per 1,000 central line-days, varies among countries and institutions, and is associated with factors such as quality of health care, as well as the number of suitably trained health professionals. Thus, the incidence density of catheter-associated sepsis in neonatology ranges from 4.1-8.8 episodes per 1,000 central line-days in European countries, whereas the results of studies carried out in Latin America range from 3.0-12.6 infections per 1,000 central line-days. The national studies performed in neonatal

units in Brazil present rates around 18 infections per 1,000 central line-days.<sup>4-14</sup>

Prematurity and low birth weight are considered to be 2 of the most important risk factors for neonatal sepsis, due to immaturity of both the immune system and the protective barrier of the skin. The main exogenous risk factors related to health care are the length of hospitalization in the NICU, surgical procedures, the use of parenteral nutrition, and use of invasive devices such as mechanical ventilation and central venous catheters (CVCs).<sup>15-17</sup>

Preterm and low-birth-weight neonates usually need prolonged treatments with vesicant medication (that may cause tissue damage) that are harmful to the vascular endothelium, indicating the need for a CVC. Intravascular devices, such as peripherally inserted central catheters, are widely used in neonatology; however, they may be associated with adverse events such as failure during insertion, obstruction, rupture, and bloodstream infection.<sup>18-20</sup>

Despite increasing knowledge of the related pathophysiology and treatment, neonatal sepsis remains a pathology that is difficult to

\* Address corresponding to Janita Ferreira, MPH, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Alfredo Balena, 110, 1º andar, CCH, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil.

E-mail address: [erreira.jaf@gmail.com](mailto:erreira.jaf@gmail.com) (J. Ferreira).

Conflicts of interest: None to report.

manage clinically. The diagnosis of neonatal sepsis is difficult due to the nonspecific clinical manifestations with low predictive value that may be attributed to the clinical conditions during that period, such as transient tachypnea, apnea of prematurity, and bronchopulmonary dysplasia.<sup>21–24</sup>

Catheter-related bloodstream infection (CRBSI) should be suspected when sepsis occurs in the setting of a CVC with no other apparent source. Because the CVC may be the focus of the infection, the diagnostic approach to CRBSI consists of clinical evaluation and microbiologic confirmation using paired blood samples drawn from the catheter and a peripheral vein or tip cultures when the catheter is removed.<sup>25,26</sup>

The drawing of paired blood samples from the catheter and a peripheral vein is considered the best approach to reduce suspicion of colonization of the device; contamination of the sample; or true bloodstream infection caused by common commensal microorganisms, such as coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), the main etiologic agent of neonatal sepsis.<sup>22,27–31</sup>

However, the definitive diagnosis of CRBSI in preterm and low-birth-weight infants is complicated because the drawing of paired blood samples from the catheter and peripheral vein is not always possible. Therefore, many cases of CRBSI are only identified by culturing the tip when the device is removed.<sup>28,31–33</sup>

The aim of this study was to carry out a systematic review evaluating the clinical usefulness of catheter-drawn blood samples and catheter tip cultures for the diagnosis of CRBSI in neonates.

## METHOD

### Literature search strategy

This review followed the guidelines described in the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses statement.<sup>34</sup>

We conducted a systematic search for studies published from 1987–2017, without language restriction, in databases such as Medline, Embase, Biblioteca Virtual em Saúde, Scopus, Google Scholar, and grey literature (ie, publications available in electronic media not reviewed by scientific editors).

The search strategy started with the definition of key terms, identified using Medical Subject Headings (MeSH): “catheter-related infections” [MeSH Terms] OR (“catheter-related” [All Fields] AND “infections” [All Fields]) OR “catheter-related infections” [All Fields] OR (“catheter” [All Fields] AND “related” [All Fields] AND “infections” [All Fields]) OR “catheter related infections” [All Fields] OR (catheter-related [All Fields] AND (“sepsis” [MeSH Terms] OR “sepsis” [All Fields]) AND (“infant, newborn” [MeSH Terms] OR “infant” [All Fields] AND “newborn” [All Fields]) OR “newborn infant” [All Fields] OR “neonate” [All Fields] AND (“diagnosis” [Subheading] OR “diagnosis” [All Fields] OR “diagnosis” [MeSH Terms])).

The following search terms were also used: *sepsis, infecção, cateter, neonatologia, neonato, recém-nascido, diagnóstico, sepsis relacionada a cateter, and infecção da corrente sanguínea associada a cateter.*

### Inclusion and exclusion criteria

The research question was, Does catheter-drawn blood sample have a higher sensitivity and occurrence of adverse events than catheter tip culture for the diagnosis of CRBSI in a neonatal population? For the selection process, we used the population, intervention, comparison, outcome, study design strategy.<sup>34,35</sup>

Thus, according to the population, intervention, comparison, outcome, study design strategy, we defined the eligibility criteria for the studies as P = neonates with a CVC, I = patients with CRBSI diagnosed by catheter-drawn blood sample, C = patients with CRBSI

diagnosed by catheter tip culture, O = definition of sepsis related to central venous catheter and occurrence of adverse events, and S = observational studies (cohort, cross-sectional or case-control).<sup>36,37</sup>

The inclusion criteria were observational studies carried out in neonates with CRBSI, diagnosed by catheter-drawn blood sample or catheter tip culture. Congress abstracts, review articles, theses, dissertations, and letters to the editor were excluded.

### Data extraction and quality assessment

The results of the literature search were assessed by 2 reviewers (JF and RMC). All the titles and abstracts identified in each database were analyzed to select studies that met the eligibility criteria.

The full texts of potentially relevant studies were obtained and they were evaluated for the study design, population, intervention, outcome, and presence of bias.

To evaluate the quality of the description of the observational studies, the strengthening the reporting of observational studies in epidemiology checklist was used.<sup>36,37</sup> The information about the observational studies included was studied qualitatively.

Grading of recommendation, assessment, development, and evaluation (GRADE) was applied to evaluate the methodology, quality of the evidences, and outcomes reported in the studies, considering items such as risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias.<sup>38</sup>

## RESULTS

The literature database search retrieved a total of 412 references (207 on Medline, 100 on Embase, 53 on Biblioteca Virtual em Saúde, 51 on Scopus, and 1 on Google Scholar). Of these studies, 386 (93.7%) were excluded because they did not meet the eligibility criteria and 15 (3.6%) because they were duplicated. After reading the full text of the remaining 11 studies, 10 were selected for inclusion in this systematic review, and 1 article about CVC colonization survey was excluded because it was unrelated to the diagnosis of CRBSI (Fig 1).

Of 10 articles included in this systematic review, there were 7 prospective observational studies and 3 retrospective observational

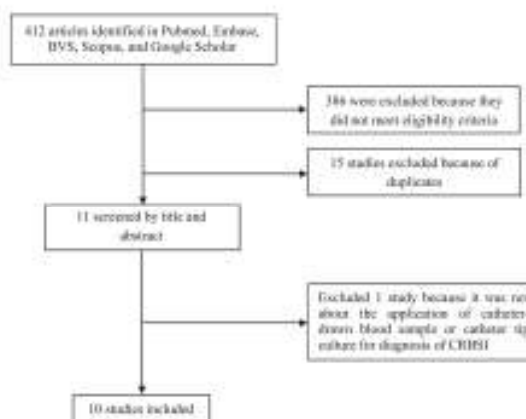


Fig 1. Flow diagram of the study selection on diagnosis of catheter-related bloodstream infections (CRBSI) in neonates. BVS, Biblioteca Virtual em Saúde.

**Table 1**  
Characterization of included studies on diagnosis of catheter-related bloodstream infections (CRBSI) in neonates

First author, (publication year) country of study	Study design	Sample	Method	CVC tip culture	Catheter-drawn blood sample
Guerti <sup>39</sup> (2007) Belgium	Retrospective study	144 patients with CVC 14 episodes of CRBSI	SQ (CVC tip) Paired cultures (from peripheral vein and CVC)	14 episodes of CRBSI	S: 94% SP: 71% PPV: 88% NPV: 73% 10 episodes of CRBSI; CFU >50% in CDBC
Ruderman <sup>40</sup> (1988) United States	Prospective study	63 patients with an umbilical artery catheter or a Broviac venous catheter 97 paired samples 10 episodes of CRBSI	QT for cultures drawn from peripheral vein and CVC	NA	10 episodes of CRBSI (QT)
Deleers <sup>41</sup> (2016) Belgium	Retrospective study	66 patients with CVC 35 episodes of CRBSI	QT for cultures drawn from peripheral vein and CVC	7 episodes of CRBSI	S: 80% SP: 90.4% PPV: 93.3% NPV: 98.1%
Muelles-Petru <sup>42</sup> (1999) Slovenia	Prospective study	40 patients with CVC 15 episodes of CRBSI	SQ, QT for CVC tip	15 episodes of CRBSI	NA
Marconi <sup>43</sup> (2006) Brazil	Prospective study	63 patients with CVC 85 catheters 11 episodes of CRBSI	SQ and QT for CVC tip	S: 100% (QT) and 90% (SQ) SP: 60% (QT) and 71% (SQ) PPV: 27% (QT) and 32% (SQ)	NA
Marconi <sup>44</sup> (2000) Brazil	Prospective study	63 patients with CVC 85 catheters 11 episodes of CRBSI	SQ for CVC tip	Growth $\geq$ 122 CFU S: 91% SP: 81.1% PPV: 41.7% NPV: 98.4%	NA
Riboli <sup>45</sup> (2014) Brazil	Prospective study	50 patients with CVC 56 catheters 28 episodes of CRBSI	SQ and QT for CVC tip	S: 72.2% (SQ) 99.28% (QT) SP: 95.7% (SQ) 94.4% (QT)	NA
Gamble <sup>46</sup> (2016) Spain	Prospective study	80 PICC 21 episodes of CRBSI	SQ for CVC tip, segments, and sonication	S: 60.7% (SQ) 85.7% (sonication) 90.5% (segments)	NA
Ponnusamy <sup>47</sup> (2012) England	Prospective study	143 patients with percutaneous central venous catheter 47 catheters 15 episodes of CRBSI	SQ for segments (tip, middle, proximal)	CVC tip PPV: 65% NPV: 93%	NA
Martin-Rabadán <sup>48</sup> (2017) Spain	Retrospective study	277 patients with PICC 372 catheters 94 episodes of CRBSI	SQ for tip and catheter-segments	S: 96.8% (segments) and 98.5% (tip) SP: 88.5% (segments) and 92.8% (tip) PPV: 74% (segments) and 73.3% (tip) NPV: 98.8% (segments) and 86.9% (tip)	NA

CDBC, catheter-drawn blood culture; CVC, central venous catheter (type of catheter used was not informed); NA, not applicable; NPV, negative predictive value; PICC, peripherally inserted central catheter; PPV, positive predictive value; QT, quantitative; S, sensitivity; SP, specificity; SQ, semiquantitative.

studies published between 1988 and 2017. Detailed information on the studies is presented in Table 1.

Among the 10 eligible observational studies selected for this review, 3 studies<sup>39–41</sup> analyzed catheter-drawn blood samples for the diagnosis of CRBSI, whereas 7 studies<sup>42–48</sup> evaluated catheter tip culture or catheter segment cultures for the diagnosis of CRBSI.

Guerti et al<sup>39</sup> investigated the accuracy and usefulness of differential time to positivity of paired quantitative blood cultures (peripheral and catheter-drawn blood cultures) for the diagnosis of CRBSI in a NICU. The study identified 14 episodes of CRBSI by semiquantitative CVC tip culture using the Maki technique,<sup>19</sup> which is considered to be the gold standard. The median of the differential time to positivity of paired quantitative blood cultures was 10.42 hours in CRBSI and 0.33 hours in non-CRBSI. The sensitivity was 94%, specificity 71%, positive predictive value (PPV) 88%, and negative predictive value (NPV) 83%. The study suggested that the differential time to positivity of paired blood cultures may have some potential in the diagnosis of catheter-related infections in neonates.

Ruderman et al<sup>40</sup> evaluated paired quantitative blood cultures (peripheral and catheter-drawn blood cultures) for the diagnosis of CRBSI in a NICU. Over a period of 2 years, 97 paired blood cultures were obtained from 63 infants. Both the catheter and peripheral blood cultures were positive for growth in 21 cases, and diagnosis was considered to be sepsis. The colony counts were more than 50% greater in the catheter than in peripheral specimens in 10 of 21 cases, suggesting catheter-related sepsis. The authors considered that paired quantitative blood cultures from a central catheter and a peripheral vessel may be useful in identifying catheter-related sepsis in neonates.

Deleers et al<sup>41</sup> carried out a study to assess the validity of paired blood cultures for the diagnosis of CRBSI in a neonatal population. Episodes of bacteremia were considered to be catheter-related when the ratio of quantitative cultures between the CVC and peripheral culture was  $\geq$  5:1. During the 7-year study period, 35 episodes of CRBSI were identified in 66 infants with suspected infection. The paired blood cultures confirmed 28 episodes of CRBSI. The sensitivity,

specificity, PPV, and NPV of the quantitative method were 80%, 99.4%, 93.3%, and 98.1%, respectively. Seven cases of CRBSI were identified through catheter tip cultures; however, they were not compared with the 28 episodes of CRBSI defined by paired blood cultures.

Mueller-Premru et al.<sup>12</sup> performed a study to investigate the epidemiology of CRBSI and the influence of the contamination of the CVC stopcocks and other potential sites of bacterial access in the pathogenesis of CVC infections. Forty-nine neonates were included in the study, and divided into 2 groups: group A consisted of 18 neonates who had contaminated stopcocks and group B consisted of 31 neonates who had sterile stopcocks. Fifteen episodes of CRBSI were confirmed by semiquantitative CVC tip cultures paired with peripheral blood cultures, being significantly more frequent in the group with colonization of the stopcocks (12 cases in group A and 3 cases in group B). The study did not find any significant difference between the culture of parenteral solution and swabs of skin in the pathogenesis of the CRBSI.

Marconi et al.<sup>13</sup> conducted a study to compare the quantitative and semiquantitative methods for CVC tip culture, paired with peripheral blood culture, for diagnosis of CRBSI in newborn infants. Eighty-five catheters were assessed, of which 36.5% were positive by the semiquantitative culture method, and 47.1% were positive by the quantitative culture method. The diagnosis of catheter-related infection was observed in 11 episodes. The rates of sensitivity, specificity, and PPV were 100%, 60%, and 27%, respectively, for the quantitative method and 90%, 71%, and 32%, respectively, for the semiquantitative method. In this study, although the sensitivity in the quantitative method was higher than that in the semiquantitative method, the specificity and PPV were lower. Thus, the semiquantitative method is considered to be a rapid and efficient technique for diagnosing catheter-related infection in newborn infants.

Marconi et al.<sup>13</sup> also performed a study to determine the number of colony-forming units in CVC tip cultures that best correlates with catheter-related infections in newborn infants. Eighty-five catheters were evaluated and 11 episodes of CRBSI were confirmed, of which 10 showed a growth of  $\geq 122$  CFU. The growth of  $\geq 122$  CFU by semiquantitative culture presented sensitivity of 91%, specificity of 81.1%, PPV of 41.7%, and NPV of 98.4% compared with the gold standard<sup>14</sup> (ie, growth of  $>15$  CFU), which presented sensitivity of 91%, specificity of 71.6%, and PPV of 32.3%. The growth of  $\geq 122$  CFU showed higher specificity and PPV, with no reduction in sensitivity, as well as a lower number of false positive cases and, therefore, better correlated with the presence of CRBSI in newborn infants.

Riboli et al.<sup>15</sup> performed a study to compare the quantitative and semiquantitative methods for CVC tip culture for diagnosis of CRBSI. Fifty-six catheter tips from 50 newborn infants were analyzed and 29 episodes of CRBSI were confirmed. The sensitivity of the semiquantitative and quantitative methods was 72.7% and 59.28%, respectively, and specificity was 95.7% and 94.4%, respectively. The diagnosis of CRBSIs based on the similarity of isolates from catheter tips and blood cultures determined by pulsed-field gel electrophoresis genotyping showed a sensitivity of 82.6% and specificity of 100%. Pulsed-field gel electrophoresis allows determining whether the pathogen present in the peripheral blood culture has the same genotypic profile of the pathogen identified in CVC tip culture. The authors concluded that the semiquantitative culture technique showed higher sensitivity and specificity for the diagnosis of CRBSIs in newborn infants when compared with the quantitative culture.

Guembe et al.<sup>16</sup> compared the yield of the semiquantitative technique for CVC tip culture, sonication, and catheter slicing for detection of colonization and CRBSI in neonates. Ninety catheters were analyzed for suspected sepsis and 21 episodes of CRBSI were defined. The sensitivity of the semiquantitative technique for the CVC tip culture, sonication, and catheter segments was 66.7%, 85.7%, and

90.5%, respectively. The study found better results with the techniques of sonication and fragmentation of the CVC than the CVC tip culture for the diagnosis of CRBSI in neonates.

Ponnusamy et al.<sup>17</sup> evaluated the semiquantitative technique for catheter segment culture (tip, middle, and proximal) for the definitive diagnosis of catheter colonization and CRBSI. Forty-seven of 189 lines were removed because sepsis was suspected and 15 cases of CRBSI were diagnosed. The catheter tip culture presented with PPV of 65% and NPV of 93%, the middle segment PPV of 64% and NPV of 82%, and proximal segment PPV of 73% and NPV of 81%. The authors concluded that in infants with suspected sepsis, the culture of proximal and middle segments did not improve the diagnosis rate for definite CRBSI.

Martin-Rabadán et al.<sup>18</sup> analyzed the usefulness of the semiquantitative technique for CVC tip culture and segments (longitudinal slice) culture for the diagnosis of catheter colonization and CRBSI in newborn infants. They evaluated 372 catheters and identified 94 cases of CRBSI. The rates of sensitivity, specificity, PPV, and NPV, were 96.8%, 88.5%, 74%, and 98.8%, respectively, for longitudinal segments, and 58.5%, 92.8%, 73.3%, and 86.9%, respectively, for CVC tip culture. Thus, it was concluded that culture of the longitudinal section of the catheter could improve the detection of colonization and the diagnosis of CRBSI in neonates.

The 7 studies included in this systematic review that evaluated the CVC tip culture and catheter fragment cultures presented sensitivities that varied from 58.5%–100%, specificities from 60%–95.7%, and comparisons of different methods (ie, semiquantitative, quantitative, sonication, and fragments of CVC) for the identification of CVC colonization and diagnosis of CRBSI.

Three studies evaluated catheter-drawn blood cultures paired with peripheral blood cultures, with emphasis on the possibility of maintenance of the device during the investigation and treatment of sepsis. These studies showed sensitivity, specificity, PPV, and NPV of 94%, 71%, 88%, and 83%, respectively, when evaluated for the differential time to positivity, and 80%, 99.4%, 93.3%, and 98.1%, respectively, when quantitative evaluation was performed.

The studies included in the review identified CNS as the main microorganism related to the episodes of CRBSI, ranging from 57.7%–81% of the total isolated in CVC tip culture or catheter-drawn blood culture and in peripheral blood culture, followed by other gram-positive (*Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* sp) and gram-negative microorganisms (*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, and *Acinetobacter baumannii*).<sup>21–48</sup>

The GRADE<sup>28,29</sup> method was used for the methodologic evaluation of the observational studies included in the present systematic review. The GRADE system considers the design of the studies for the initial classification of quality of evidence, as well as risks of bias, imprecision, inconsistencies, and methodologic limitations. (Table 2)

According to the GRADE method,<sup>28,29</sup> outcomes from randomized clinical trials begin the evaluation with high quality score (4 points), whereas those resulting from observational studies, such as those included in the systematic review, start as low quality (2 points) due to the presence of methodologic limitations regarding design or execution. Then, a weighting system was used to decrease or increase the quality of evidence, considering the risk of bias, inconsistency of results, presence of indirect evidence and imprecision, as well as publication bias.

Thus, some important limitations in conducting studies may have influenced the estimation of effect were limitations such as small samples; few outcomes; presence of inconsistencies; presence of surrogate outcomes; and imprecision, considering the amplitude of the 95% confidence interval (CI). The GRADE system recommends reducing the level of evidence if significant inconsistency (heterogeneity) is observed in the results, or if there is overlap in CIs.<sup>28,29</sup>



**Table 2**

Qualitative evaluation of included studies on the diagnosis of catheter-related bloodstream infection (CRBSI) in neonates, according to the grading of recommendation, assessment, development, and evaluation system

First author	Methodologic limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Score
Guertl <sup>33</sup>	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	-1
Ruderman <sup>34</sup>	Moderate	High	Low	High	Low	-2
Deleers <sup>35</sup>	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	-1
Mueller-Premru <sup>36</sup>	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	-1
Marconi <sup>37</sup>	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	-2
Marconi <sup>38</sup>	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	-2
Kilicki <sup>39</sup>	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	+1
Guembe <sup>40</sup>	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	-1
Ponnuvarry <sup>41</sup>	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	+1
Martin-Rabadán <sup>42</sup>	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	-1

Of the 10 publications analyzed, 50% of studies<sup>33–42</sup> did not evaluate the 95% CI for the results of the parameters of interest (methods to diagnose CRBSI), which influenced the precision of the estimates and the consistency of the results, reducing confidence in the estimation of the effect and decreasing the score (1 or 2 points).

Most studies<sup>33–47</sup> analyzed few outcomes, reducing confidence in the estimation of the effect and, consequently, the level of evidence, due to the possibility of different conclusions from the results.

In the studies evaluated, there was no assessment of relative risk because the analysis of the risk estimate of CRBSI in newborn infants was not the objective of the studies. An assessment of relative risk could have resulted in an increase in the score and, therefore, in the quality of the evidence.

## DISCUSSION

Most of the publications selected for this systematic review evaluated catheter tip cultures or CVC fragments for the definition of colonization and diagnosis of CRBSI, whereas only 3 studies analyzed the usefulness of catheter-drawn blood samples.

For suspected CRBSI, paired blood samples, drawn from the catheter and a peripheral vein, should be obtained before initiation of antimicrobial therapy. A definitive diagnosis of CRBSI requires that 2 blood samples be drawn (1 from a catheter hub and the other from a peripheral vein) that, when cultured, meet CRBSI criteria for quantitative blood cultures or differential time to positivity.<sup>25,26</sup>

Therefore, for quantitative blood cultures, a colony count of microbes grown from blood obtained through the catheter hub that is at least 3-fold greater than the colony count from blood obtained from a peripheral vein best defines CRBSI. For differential time to positivity, growth of microbes from a blood sample drawn from a catheter hub at least 2 hours before microbial growth is detected in a blood sample obtained from a peripheral vein best defines CRBSI. This is due to the larger inoculum of microorganisms from the blood of the CVC and, thus, less time for growth than with a peripheral blood culture.<sup>25,26,31</sup>

In the study by Guertl et al<sup>33</sup> that evaluated the differential time to positivity of paired hemocultures (peripheral and CVC-drawn blood samples), it was concluded that this method may help in the diagnosis of CRBSI in neonates. However, the authors emphasized that the usefulness of paired cultures for the diagnosis of CRBSI in neonates can be questioned in clinical practice because of the difficulty in obtaining blood from very-small-diameter catheters and peripheral blood samples in preterm infants.

The studies by Ruderman et al<sup>34</sup> and Deleers et al<sup>35</sup> also considered the clinical usefulness of paired blood cultures for the diagnosis of CRBSI in neonates suspected of having sepsis.

According to Deleers et al,<sup>35</sup> paired hemocultures allow the maintenance of CVCs because the removal of a CVC for diagnosis of sepsis in neonates is not recommended because of the risk of complications related to replacing the device. Thus, obtaining small blood samples from the CVC may be useful in detecting CRBSI due to the high concentration of microorganisms in the sample.

Other studies performed in NICUs showed that suspected infection is among the most frequent adverse events responsible for the removal of a CVC in newborn infants, accounting for approximately 25% of the reasons for removal. Some studies emphasize that CVC removal is essential to eradicate sepsis, although it is not always possible in premature and low-birth-weight infants due to difficulty in obtaining central venous access.<sup>18,19,52,53</sup>

In a case-control study that assessed the risk of persistent bacteremia due to CNS,<sup>54</sup> early removal of the CVC was recommended for the treatment of CRBSI caused by CNS because the delay in withdrawal of the device was significantly associated with the occurrence of persistent bacteremia.

Another retrospective cohort study, conducted over a 5-year period in a NICU in the United States, demonstrated that newborn infants with bloodstream infection had fewer complications when the CVC was promptly removed. However, when CNS was isolated in a single blood culture, treatment with the maintenance of the device could be considered, provided that new blood cultures were performed. According to the authors, in the case of 3 blood cultures being positive for CNS, the catheter should be withdrawn, because CRBSI was associated with a higher risk of morbidity and mortality.<sup>23</sup>

In a systematic review,<sup>20</sup> it was shown that there are no randomized studies addressing the issue, although some cohort studies suggest that early removal of a CVC is associated with a lower risk of persistent infection in neonates with bloodstream infection.

Thus, most of the articles (70%) included in this systematic review evaluated the use of catheter tip cultures or CVC fragment cultures for research on colonization, and for the definition of CRBSI in neonates with suspicion of sepsis, and they showed a preference for the removal of the device for diagnosis and immediate treatment of sepsis.

The criterion for diagnosis of CRBSI when the device is removed is the growth of >15 CFU from a 5-cm segment of the catheter tip by semiquantitative (roll-plate) culture or growth of >10<sup>3</sup> CFU from a catheter by quantitative culture (sonication).<sup>25,26,49</sup>

The studies by Marconi et al<sup>37</sup> and Riboli et al<sup>39</sup> considered semiquantitative culture of the catheter tip to be an efficient technique for the diagnosis of CRBSI in neonates.

The study by Mueller-Premru et al<sup>36</sup> demonstrated an association between the contamination of the CVC stopcocks and CRBSI confirmed by semiquantitative CVC tip cultures.

Goembe et al.<sup>46</sup> who compared CVC tip cultures, sonication, and CVC fragment cultures to detect colonization and CRBSI in neonates, observed better results with the sonication and fragmentation techniques of CVC than the tip culture.

A study by Martín-Rabadán et al.<sup>47</sup> found that splitting the neonatal silastic catheters may improve the diagnosis of CRBSI due to higher sensitivity, PPV, and NPV than the CVC tip culture. The study by Ponnusamy et al.<sup>47</sup> observed better results of PPV, NPV, and the rate of definitive diagnosis of CRBSI in neonates with suspected sepsis with CVC tip culture than the proximal and middle segment cultures.

The study by Ponnusamy et al.<sup>47</sup> was prospective and it analyzed 143 patients (47 CVC and 15 CRBSI) in their study compared with 277 patients (372 CVC and 94 CRBSI) in the study by Martín-Rabadán et al.<sup>47</sup>

In a randomized study<sup>47</sup> conducted in Spain, the 3 methods for CVC tip culture (semiquantitative, quantitative, and sonication) were also evaluated by pairing it with peripheral blood culture for the diagnosis of CRBSI in an adult population. The study found that there was no statistically significant difference between the techniques for the definition of CRBSI. Usually the catheter fragments and sonication of the CVC tip are used to detect the intraluminal colonization; however, it was concluded that the microorganisms move through both the external and internal surfaces of the device, which justifies the use of the semiquantitative technique by Maki et al.<sup>48</sup>

The studies included in this review identified CNS as the main causal microorganism related to CRBSI. CNS is the main microorganism isolated in health care-associated infections in NICUs. Although considered a commensal microorganism, CNS is the main etiologic agent of catheter-related sepsis in newborn infants, especially premature and low-birth-weight infants, with increased morbidity, costs, and length of hospitalization.<sup>3,13,14,20,23</sup>

In studies performed in a neonatal unit of Belo Horizonte, CNS was identified as the main microorganism responsible for the bloodstream infection episodes, ranging from 28%–32.8% of isolates in blood cultures.<sup>5,21</sup>

In another study, conducted over a 2-year period in Uberlândia,<sup>49</sup> CNS was considered to be the most frequent microorganism associated with CRBSI, being responsible for 39.7% of episodes, followed by *S aureus* (24.6%) and gram-negative bacteria (19.2%). There was also a higher incidence of catheter-associated sepsis in neonates weighing <750 g.

A multicenter study<sup>15</sup> conducted over 2 years in neonatal units in São Paulo, Rio de Janeiro, and Campinas, also identified CNS as the main etiologic agent of neonatal sepsis (22.9%), followed by *Enterobacter* sp (14.6%) and *S aureus* (13.7%). Other studies carried out in Europe identified gram-positive microorganisms as the main etiologic agents of neonatal sepsis, especially CNS, which ranged from 54.2%–80.1% of the isolates in blood cultures.<sup>5,51–54</sup>

In the studies selected for this systematic review, there was no report of adverse events related to performing catheter-drawn blood sample culture or CVC tip culture for investigation of CRBSI in neonates suspected of having an infection. Some authors who evaluated CVC fragment cultures reported that the health professionals performing the examinations were advised about the potential risks when manipulating the device.<sup>46,48</sup>

Goembe et al.<sup>46</sup> who proposed the culture of 2 or 3 catheter fragments to improve the detection of intraluminal colonization and diagnosis of CRBSI, emphasized that the fragmentation procedure involves risk for health professionals if a scalpel blade is used to section the device.

Martín-Rabadán et al.<sup>48</sup> who also evaluated the CVC fragment cultures for the definition of colonization and CRBSI, highlighted that a concern when implementing the protocol was the potential risk of accidents by the health professional when manipulating the scalpel blade for the catheter section. Although a potential danger

of longitudinally cutting a catheter is the risk of handling a scalpel on a slippery surface, the author did not report any incident when processing the 372 catheters. Due to this fact, the real risk of such technique seems to be low.

It was verified that none of the studies that were evaluated had established a comparison between the 2 methods (the CVC tip culture with catheter-drawn blood sample paired with the peripheral blood culture) for the diagnosis of CRBSI in neonates.

The methodologic evaluation, based on the GRADE method, resulted in low scores because they were observational studies with methodologic limitations regarding their design and execution due to factors such as small samples and few analyzed outcomes. The low scores were also due to inconsistencies and imprecision of the estimates, which were related to the analysis of the CI for the reported results.

## FINAL CONSIDERATIONS

Heterogeneity was observed in the methods used in the studies for the definition of CRBSI in neonates. Most of the studies analyzed the catheter tip cultures, comparing semiquantitative and quantitative cultures, as well as analysis of the CVC fragments and sonication, compared with CVC tip by semiquantitative culture, for the detection of colonization and diagnosis of CRBSI in the neonatal population.

It was also observed that there was a tendency to remove CVCs in newborn infants with a suspicion of bloodstream infection to avoid persistent bacteremia because most of the studies included in this review analyzed catheter tip cultures and CVC fragments.

The diagnosis of CRBSI in neonatology settings is still a challenge, especially considering the decision to maintain or remove the device, which represents the focus of infection in patients with great limitation to venous access, such as premature and low-birth-weight newborn infants.

Although there is a recommendation to perform catheter-drawn blood culture and a catheter tip culture<sup>15,20</sup> in the case of suspected CRBSI, there are no published studies that have compared these 2 techniques for the diagnosis and notification of sepsis during the neonatal period.

Therefore, it is necessary to perform studies that compare these 2 techniques for the diagnosis and identification of CRBSI during the neonatal period. Until such studies are available, the results of this review suggest that the catheter-drawn blood culture analysis and catheter tip testing by semiquantitative culture, paired with peripheral blood culture, are efficient methods for the diagnosis of CRBSI in the neonatal population.

## References

- Silveira RC, Guacimini C, Procianny RS. Sepsis e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016;22:280–90.
- Suganaka-Batista R, Gomes AP, Calisto-Lima L, Vilasboas RL, Perez MC, Mendonça RC, et al. Sepsis: atualidades e perspectivas. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011;23:207–16.
- Ferreira BC, Mello RR, Silva KS. Neonatal sepsis as risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:293–9.
- Olson AL, Reinholdt J, Jørgensen AM, Andersen L, Jensen E. Nosocomial infection in a Danish neonatal intensive care unit: a prospective study. *Acta Paediatr* 2009;98:1294–9.
- Geffers C, Bauerhoff S, Schwab E, Garbmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. *J Hosp Infect* 2009;90:214–21.
- Mach-Veljkovska J, Cukczynska E, Nowiczowski M, et al. Late-onset bloodstream infections of very-low-birth-weight infants: data from Polish Neonatology Surveillance Network in 2009–2011. *BMC Infect Dis* 2014;14:1–6.
- Neto MT, Serênia M. Vigilância prospectiva da infecção relacionada com a prestação de cuidados de saúde numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais – uma experiência de seis anos. *Acta Paediatr Port* 2009;40:150–3.

8. Uviedo JE, Iverengen MMMD, Peirano RS, Abdallah VOS, Saboso SS, Brito DVD. Nosocomial infection in a neonatal intensive care during 16 years: 1992–2012. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014;43:321–6.
9. Romanelli RMC, Ancheria LM, Mourão MVA, et al. Infecções relacionadas à assistência à saúde baseada em critérios internacionais, realizada em unidade neonatal de cuidados progressivos de reabilitação de Belo Horizonte, MG. *Rev Bras Epidemiol* 2013;16:77–80.
10. Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Cato R, et al. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:772–7.
11. Jorjans S, Die P, Mariani G, Ruffinano C, Del Porti J. Infecciones nosocomiales en una Unidad de Cuidados Neonatales: programa de vigilancia epidemiológica. *Arch Argent Pediatr* 2011;109:398–405.
12. Neresões F, Vernal S, Brenner P, Rivero P. Risco de bacteremia associada a dispositivos intravascularres entubados por peso de nascimento em recém-nascidos de um hospital público de alta complexidade: seguimento de sete anos. *Rev Chilena Infectol* 2015;32:278–82.
13. Daeflan L, Bran de Casares A, Rosenthal MT, Jesus Machado L. Device-associated infection rates in pediatric and neonatal intensive care units in El Salvador: findings of the INCC. *J Infect Dev Ctries* 2011;3:449–51.
14. Villalobos A, Barco L, Rivera S, Ovalle M, Valera D. Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011. *Biomédica* 2014;34:67–80.
15. Mossi-Pinhata MM, Rogo MAC. Particulizadas imunológicas de pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepsé hospitalar. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:559–68.
16. Costa P, Paiva RZ, Kirsara AF, Castro TE. Fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada ao cateter central de inserção periférica em neonatos. *Acta Paul Endocr* 2010;29:161–8.
17. Romanelli RMC, Ancheria LM, Mourão MVA, et al. Risk factors and etiology of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin commensal pathogens in neonates. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:189–96.
18. Uggan L, Obar MB, Octo S, Otsuk H. Peripherally inserted central catheters in the neonatal period. *Acta Cir Bras* 2011;26:404–11.
19. Tama ED, Costa P, Kirsara AF, Castro TE. Causas de rejeição não eletiva do cateter opérculado em neonatos. *Rev Esc Enferm USP* 2013;47:1279–84.
20. Ventura CML, Alves JCB, Mesquita JA. Eventos Adversos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Rev Bras Enferm* 2012;65:49–55.
21. Mesquita JA, Vieira AA, Costa CR. Avaliação do diagnóstico da sepsé neonatal: uso de parâmetros laboratoriais e clínicos como fatores diagnósticos. *Rev Esc Enferm USP* 2011;45:33–9.
22. Zea-Vera A, Octavio T. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 2015;51:1–13.
23. Chiesa C, Panero A, Orsini F, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004;50:279–87.
24. Gordon JB. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Bull Am Coll Surg* 2004;99:400–34.
25. Bard JD. Diagnosis of intravascular catheter-related infections. *UpToDate* 2015.2016.
26. Mermel LA, Alon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1–45.
27. Ferreira J, Rosado V, Jesus LA, Chermeno WT, Romanelli RM. Avaliação dos critérios para notificação de sepsé tardia por microrganismos comensais em Unidade Neonatal de Referência. *JIC* 2016;5:1–15.
28. Hanson TA, Pfaller K. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. *Early Hum Dev* 2014;90(Suppl 1):54–6.
29. Hall KK, Lipsitz JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol* 2006;19:788–801.
30. Blanchard AC, Quach C, Autissiergne J. Staphylococcal infections in infants. Updates and current challenges. *Clin Perinatol* 2015;42:119–32.
31. Brouil AB. Neonatal sepsis. *Pediatr Child Health* 2010;21:265–9.
32. Nagata E, Brito A, Mahon L. Infecções hospitalares em uma unidade de terapia intensiva neonatal: um estudo de coorte de três anos. *J Infect Control* 2015;4:1–5.
33. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010;37:421–38.
34. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8:336–41.
35. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde* 2014;23:181–4.
36. Motta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMP, Silva CMPP, Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública* 2010;44:599–605.
37. Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2007;61:344–9.
38. Andrews JC, Schustermaus HL, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation: determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66:726–35.
39. Gaertt K, Lewin M, Mahon L. Diagnosis of catheter-related bloodstream infection in neonates: a study on the value of differential time to positivity of paired blood cultures. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:470–5.
40. Ruderman J, Morgan M, Kreis A. Quantitative blood cultures in the diagnosis of sepsis in infants with umbilical and Broviac catheters. *J Pediatr* 1988;132:748–51.
41. DeLencastre M, Dorenzoni M, Overmire BV, et al. High positive predictive value of Grain state on catheter-downblood samples for the diagnosis of catheter-related infection in intensive care neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;25:891–6.
42. Muefler-Fremm M, Cuhira M, Kaufmann M, Protznic J, Cookson B. Use of semi-quantitative and quantitative culture methods and typing for studying the epidemiology of central venous catheter-related infections in neonates on parenteral nutrition. *J Med Microbiol* 1999;46:451–60.
43. Marconi C, Lyra JC, Cunha MBRS, et al. Comparison between qualitative and semi-quantitative catheter-tip cultures: laboratory diagnosis of catheter-related infection in newborns. *Braz J Microbiol* 2008;39:262–7.
44. Marconi C, Cunha M, Lyra J, et al. Usefulness of catheter tip culture in the diagnosis of neonatal infections. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85:80–3.
45. Ribick D, Lyra J, Silva E, et al. Diagnostic accuracy of semi-quantitative and quantitative culture techniques for the diagnosis of catheter-related infections in newborns and molecular typing of isolated microorganisms. *BMC Infect Dis* 2014;14:283–91.
46. Guemre M, Martini-Rabadán P, Cruzes B, Grande M, Bruzo E. Red-gelc alone does not demonstrate colonization in silicone neonatal catheters. *BMC Infect Dis* 2016;16:151–5.
47. Ponnusamy V, Venkatesh V, Curley A, et al. Segmental percutaneous central venous line cultures for diagnosis of catheter-related sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2012;97:727–8.
48. Martini-Rabadán P, Pires-Carria F, Flores E, Niva E, Guemre M, Basso E. Improved method for the detection of catheter colonization and catheter-related bacteremia in newborns. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;97:311–4.
49. Maki D, Wrenn C, Sarafin H. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305–9.
50. Galvão TF, Pereira MG. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. *Epidemiol Serv Saúde* 2015;24:173–5.
51. Rogers KL, Frey PD, Kapp ME. Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect Dis Clin N Am* 2009;23:73–88.
52. Costa P, Kirsara AF, Vizzotto MDP, Castro TE, West A, Dorea E. Prevalência e motivos de rejeição não eletiva de cateter central de inserção periférica em neonatos. *Rev Gaúcha Enfer* 2012;33:126–33.
53. Kamaewita J. Complications of vascular catheters in the neonatal intensive care unit. *Clin Neonatal* 2008;35:196–203.
54. Furuchi M, Miyata T. Risk factors for persistent bacteremia in infants with catheter-related bloodstream infection due to coagulase-negative Staphylococci in the neonatal intensive care unit. *J Infect Chemother* 2018;22:785–9.
55. Benjamin D Jr, Miller W, Garges H, et al. Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics* 2001;107:1272–6.
56. Vanuisevan C, Oddie SJ, McGuire W. Early removal versus expectant management of central venous catheter in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(4):CD008436.
57. Buzza E, Alvarado N, Akachi L, et al. A prospective, randomized, and comparative study of 2 different methods for the diagnosis of intravascular catheter colonization. *Clin Infect Dis* 2005;40:1096–100.
58. Gray JW. Surveillance of infection in neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2007;83:157–61.
59. Jean-Baptiste N, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M, et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:879–85.
60. Brito CS, Brito DV, Abdallah VOS, Górgis Filho PP. Ocorrência de bloodstream infection with different types of central vascular catheter in critically neonates. *J Infect* 2010;60:128–32.
61. Martins L, Fernandez A, Fernandes D, Serrano A, Ornelas H. Sepsis associadas aos cateteres venosos centrais. *Acta Pediatr Port* 2010;41:5–7.
62. Lindquist S, Hertz ET, Ellis A. Very low birthweight infants face increased risk of bloodstream infections following the removal of umbilical catheters. *Acta Paediatr* 2016;105:391–6.
63. Kozli D, Karagünnel P, Papadimitriou I, Nikolov N, Tsakalidou C. Significant reduction of central line-associated bloodstream infection rates in a tertiary neonatal unit. *Am J Infect Control* 2016;44:457–8.
64. Durand S, Novan ARB, Newnham K, et al. Validation of nosocomial infection in neonatology: a new method for standardized surveillance. *Am J Infect Control* 2014;42:1–4.

**Erratum**

In: Ferreira J, Camargos PAM, Clemente WT, Romanelli, RMC: Clinical usefulness of catheter-drawn blood samples and catheter tip cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections in neonatology: A systematic review, in the January issue of the American Journal of Infection Control (2018; 40: 81-87). The table 2 should be corrected, since the summary of quality was not published as recommended by GRADE system. GRADE judgments refer not to individual studies but to body of evidence. GRADE specifies four categories of evidence - high, moderate, low, and very low - that are applied to a body of evidence, not to individual studies. Thus, the GRADE recommends summarizing evidence in succinct, transparent, and informative summary of findings with judgments relating to the quality of evidence, as well as other comments. The errata does not affect the conclusions since it is a summary of the findings. Below are the correct table:

**Reference:**

Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-406.

**Table 2. Summary of quality assessment of studies on the diagnosis of CRBSI in neonates, according to the GRADE system**

Quality assessment							Quality
Studies	Study design	Methodological limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	
10 observational studies	7 prospective observational studies  3 retrospective observational studies	No severe limitation <sup>a</sup>	Severe inconsistency <sup>b</sup>	No important indirect evidence <sup>c</sup>	Severe imprecision <sup>d</sup>	No important publication bias <sup>e</sup>	Very low

<sup>a</sup> All the studies were observational, which present a greater risk of bias. However, there weren't any important methodological limitations.



<sup>b</sup> The inconsistency was assessed considering the effect measures and amplitude of the confidence interval of 95%. Five studies did not evaluate the 95% confidence interval for the results of the parameters of interest.

<sup>c</sup> Based on "PICOS" question, no serious indirect evidence was observed, since the population and outcomes were the same in all studies.

<sup>d</sup> Small samples and few analyzed outcomes suggesting imprecision in nine studies.

<sup>e</sup> There were no major publication biases, such as conflicts of interest. All published studies were included without any language restriction.

## ANEXO 2- ROTINA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

	<b>Instrução Técnica de Trabalho</b>	
<b>Título:</b> Vigilância Epidemiológica - Pacientes da Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos (UNCP)		<b>Código:</b> CCIH 016005
<b>1ª versão:</b> 20/01/2007	<b>Atualização:</b> 09/11/2016 <b>Versão n°:</b> 04	<b>IT n°:</b> 005 <b>Página:</b> 108 de 117
<b>Aprovador unidade:</b> Comissão de Controle de Infecção Hospitalar		<b>Responsável Técnico:</b> Paulo Henrique Orlandi Mourão
<b>Quem:</b> Enfermeiro da CCIH.		
<b>Objetivo:</b> monitorar todos os pacientes dos serviços da Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos (UNCP) internados na Instituição para fins de vigilância epidemiológica.		
<b>Descrição da Instrução de Trabalho:</b>		
<p><b>1. Separar os materiais necessários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>01 formulário de cadastro de pacientes: CADASTRO DE PACIENTE – BERÇÁRIO, CTI NEONATAL E CTI PEDIÁTRICO e CADASTRO DE PACIENTE – FOLHA COMPLEMENTAR</li> <li>01 Caneta esferográfica azul ou preta</li> <li>01 Prontuário do paciente (disponível em recurso MVPEP ou prontuário físico na UNCP)</li> <li>01 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID – 10)</li> <li>01 Lista de códigos de serviços e subserviços: Serviços e Subserviços para preenchimento da Folha de Cadastro do Paciente e Notificação de IH</li> <li>01 Lista de códigos de antimicrobianos:</li> <li>01 Lista de códigos de procedimentos invasivos:</li> <li>01 Lista de códigos de procedimentos cirúrgicos:</li> </ul> <p><b>2. Preenchimento do Formulário “CADASTRO DE PACIENTE - BERÇÁRIO, CTI NEONATAL E CTI PEDIÁTRICO”</b></p>		
<b>Frete do formulário:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ID: número de identificação exclusivo de cada paciente cadastrado nos bancos de dados eletrônicos da UNCP (banco de serviço NEO). Deixar em branco. Será anotado pelo subgrupo de Epidemiologia.</li> <li>▪ Registro: registro SAME do paciente. Campo numérico de preenchimento obrigatório. Observação: para o serviço de Neonatologia será permitido deixar o campo em branco se o paciente ainda não possuir registro SAME. Nesse caso, o banco de dados eletrônico atribuirá ao registro SAME o mesmo valor do ID do paciente.</li> <li>▪ Nome: nome do paciente. Campo alfanumérico de preenchimento obrigatório.</li> <li>▪ Data de nascimento: data de nascimento do paciente. Preenchimento obrigatório. Formato “dd/mm/aaaa”.</li> <li>▪ Sexo: sexo do paciente. Assinalar “M” (masculino), “F” (feminino), ou “I” (ignorado). Preenchimento obrigatório.</li> <li>▪ Peso nascimento (g): o primeiro peso do neonato, em gramas, após o parto. Preenchimento obrigatório .</li> <li>▪ IG (semanas): idade gestacional do neonato ao nascimento, em semanas. O campo poderá ser deixado em branco se, por qualquer motivo, não for possível recuperar o dado.</li> <li>▪ Estatura (cm): primeira estatura do neonato, em centímetros, após o parto. Não anotar casa decimal: para decimal correspondente até 5 mm, arredondar para o número inteiro anterior; para decimal maior que 5 mm, arredondar para o próximo número inteiro. Ex: 44,4 cm ou 44,5 cm: arredondar para 44 cm; 44,6 cm: arredondar para 45 cm. Preencher para o serviço de Neonatologia. O campo poderá ser deixado em branco se, por qualquer motivo, não for possível recuperar o dado.</li> <li>▪ Apgar ‘1: escala de Apgar no primeiro minuto após o nascimento, de zero até dez. O campo poderá ser deixado em branco se, por qualquer motivo, não for possível recuperar o dado.</li> <li>▪ ‘5: escala de Apgar no quinto minuto após o nascimento, de zero até dez. O campo poderá ser deixado em branco se, por qualquer motivo, não for possível recuperar o dado.</li> </ul>		

- Serviço: serviço no qual o paciente for acompanhado. Preenchimento obrigatório. Ver lista “Serviços e Subserviços para preenchimento da Folha de Cadastro do Paciente e Notificação de IH”.
- Subserviço: subserviço no qual o paciente for acompanhado. Preenchimento obrigatório. Ver lista “Serviços e Subserviços para preenchimento da Folha de Cadastro do Paciente e Notificação de IH”.
- Observação: o subserviço ao qual o paciente pertence deverá ser avaliado na admissão na unidade de internação, e não deverá ser modificado posteriormente. Ex: neonato com peso ao nascimento igual a 750 g pertencerá ao subserviço NEO1 durante toda a internação.
- Andar: andar e ala da unidade de internação. Ex: 4º Oeste. Preenchimento obrigatório.
- Leito: leito na unidade de internação. Preenchimento obrigatório. Observações: apenas um leito poderá ser anotado, por internação, para cada paciente. Considerar o leito onde o paciente permaneceu por maior período de tempo. Se o leito não for numerado, ou por qualquer motivo não for possível identificar o leito em que o paciente esteve internado, anotar 0 (zero).
- Data de Admissão na Unidade: data da admissão na unidade de internação correspondente ao serviço no qual o paciente for acompanhado. Preenchimento obrigatório. Formato “dd/mm/aaaa”.
- Data de Saída da Unidade: data de saída (alta, óbito, transferência) da unidade de internação correspondente ao serviço no qual o paciente for acompanhado. Preenchimento obrigatório. Formato “dd/mm/aaaa”.
- Procedência: origem do paciente à admissão na unidade de internação correspondente ao serviço no qual o paciente for acompanhado. Preenchimento obrigatório (assinalar apenas uma das opções):
  - Comunidade: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição (Pronto-Atendimento) é menor ou igual a “1”, e o paciente foi admitido na Instituição proveniente da comunidade.
  - Outro hospital: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição (Pronto-Atendimento) é menor ou igual a “1”, e o paciente foi transferido de outro hospital para o HC/UFGM, independentemente do tempo de permanência naquele hospital.
  - PA: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição (Pronto-Atendimento) é maior que “1”, e o paciente foi transferido do Pronto-Atendimento.
  - Outros Setores HC: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição é maior que “1” (Pronto-Atendimento ou data de nascimento, se nascido no HC/UFGM), e o paciente foi transferido de outra unidade de internação do HC/UFGM (exceto Pronto-Atendimento, Berçário, Bloco Obstétrico e CTI infantil).
  - CTI: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição (Pronto-Atendimento ou data de nascimento, se nascido no HC/UFGM) é maior que “1”, e o paciente foi transferido do CTI infantil.
  - Berçário: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição (Pronto-Atendimento ou data de nascimento, se nascido no HC/UFGM) é maior que “1”, e o paciente foi transferido do berçário.
  - BO: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição (nascimento no Bloco Obstétrico do HC/UFGM) é menor ou igual a “1”, e o paciente foi transferido do Bloco Obstétrico.

Exemplo 1:

Data de Admissão na Unidade: 02/01/2008

Data de Admissão na Instituição (PA): 01/01/2008 (Paciente proveniente da comunidade)

02/01/2008 – 01/01/2008 = 1: marcar “Comunidade”

Exemplo 2:

Data de Admissão na Unidade: 02/01/2008

Data de Admissão na Instituição (PA): 01/01/2008 (Paciente transferido de outro hospital)

02/01/2008 – 01/01/2008 = 1: marcar “Outro hospital”

Exemplo 3:

Data de Admissão na Unidade: 03/01/2008

Data de Admissão na Instituição (PA): 01/01/2008 (Paciente transferido de outro hospital)

03/01/2008 – 01/01/2008 = 2: marcar “PA”

Exemplo 4:

Data de Admissão na Unidade (berçário): 03/01/2008 (transferência do CTI infantil)

Data de Admissão na Instituição (PA): 01/01/2008

03/01/2008 – 01/01/2008 = 2: marcar “CTI”

- Óbito durante internação na Unidade?: assinalar obrigatoriamente “Sim” se o paciente morreu na unidade de internação correspondente ao serviço no qual foi acompanhado, ou “Não” se o paciente saiu da unidade de internação por outros motivos (alta, transferência).
- Data do Óbito: preencher obrigatoriamente se for marcado “Sim” em “Óbito durante internação na Unidade?”. Formato “dd/mm/aaaa”.
- Diagnósticos: diagnósticos de doenças e problemas relacionados à saúde (exceto infecções hospitalares) do paciente, na admissão no serviço ou durante internação:
  - CID: código CID-10 do diagnóstico. Preenchimento obrigatório.
  - Descrição: texto livre, de preenchimento opcional, para descrever o diagnóstico.
  - IC: infecção comunitária. Assinalar para diagnóstico de infecção não classificada como hospitalar.
- Procedimentos cirúrgicos: anotar obrigatoriamente o código do procedimento cirúrgico em “Cód.”, a descrição do procedimento cirúrgico em “Descrição” (texto livre), e a data do procedimento cirúrgico em “Data” (formato “dd/mm/aaaa”). Assinalar “Prótese” houve implante de prótese durante o procedimento cirúrgico, e “UI” se o procedimento cirúrgico foi realizado fora do bloco cirúrgico (ex: na própria unidade de internação). Ver lista “Códigos de Procedimentos Cirúrgicos (NHSN) para preenchimento de Folha de Cadastro do Paciente” para consulta de códigos. Observação: apenas procedimentos cirúrgicos NHSN deverão ser digitados no banco de dados. Se o procedimento cirúrgico não for NNIS, assinalar com “X” o campo “Cód.”.
- São incluídos nessa vigilância os recém-nascidos, em unidade neonatal, que preencham pelo menos um dos seguintes critérios
  - Peso  $\leq 1.500$  g
  - Uso de cateter venoso central (PICC, KTU, felebotomia e outros)
  - Uso de assistência ventilatória (RN em ventilação mecânica sob entubação ou traqueostomia)
  - Presença de quadro infeccioso com manifestação sistêmica (ex.: pneumonia, sepse, enterocolite, meningite e outros)
  - Pós-operatório
- Os pacientes deverão ser monitorados e computados no denominador enquanto permanecerem na unidade de terapia intensiva neonatal ou unidade de cuidados intermediários e deixarão de fazer parte deste tipo de vigilância quando saírem de alta da unidade neonatal ou até 90 dias de vida
- Responsável pelo Cadastro e Data: o enfermeiro responsável pelo cadastro e acompanhamento do paciente durante a internação na unidade de internação deverá assinar e carimbar o formulário no campo “Responsável pelo Cadastro”, e anotar a data do cadastro no campo “Data”, quando houver saída da unidade (alta, óbito ou transferência).
- Responsável pela Digitação e Data: deixar em branco. Será preenchido pelo subgrupo Epidemiologia.

Verso do formulário:

- Evolução:
  - Hipertermia /Hipotermia: anotar a temperatura axilar se maior ou igual a 37,8°C (paciente com idade maior que um ano), maior ou igual a 37,6°C (paciente com idade até um ano), ou menor ou igual a 35,9°C (independentemente da idade), e a data.
  - Leucopenia ( $< 4.000$  leucócitos /mm<sup>3</sup>) ou leucocitose ( $\geq 12.000$  leucócitos /mm<sup>3</sup>).
  - Ausculta pulmonar: anotar as alterações da ausculta (crepitações ou sons respiratórios).
  - Aspecto da secreção traqueal.
  - Início ou piora da tosse ou dispneia ou taquipneia.
  - Piora da troca gasosa (ex: dessaturação de O<sub>2</sub>, aumento da necessidade de O<sub>2</sub> ou aumento da demanda respiratória).
  - Ferida Operatória (FO): anotar o aspecto da ferida e tipo de secreção, se presente (serosa, serossanguinolenta, purulenta, etc.).
  - Outros: anotar relato de calafrios, hipotensão, oligúria, disúria, urgência miccional, entre outras alterações.
  - Observações: anotar alterações relacionadas à infecção que o paciente apresentar durante a internação.
- Exames:
  - Tipo: anotar o nome do exame relacionado à detecção de infecção (ex: hemocultura, urocultura, radiografia de tórax, proteína C reativa, etc.).
  - Data: anotar a data de coleta do material para o exame.
  - Resultado: anotar o resultado do exame.



- **Antimicrobianos:**
  - Cód: anotar o código do antimicrobiano. Ver “Lista de antimicrobianos para preenchimento da Folha de Cadastro do Paciente”. Apenas o código de antimicrobianos administrados por via **oral ou parenteral** deverá ser anotado. Se o uso for **tópico**, assinalar “X” no campo “Cód”. Preenchimento obrigatório.
  - Nome: anotar o nome do antimicrobiano. Texto livre. Preenchimento opcional.
  - Início: data de início do uso do antimicrobiano. Se o início da administração do antimicrobiano ocorreu fora do HC/UFGM (ex: comunidade, outro hospital) considerar a data de admissão na unidade de internação atual. Se o início da administração do antimicrobiano ocorreu em outra unidade de internação do HC/UFGM, considerar a data de início naquela unidade (a data de início será anterior à admissão na unidade de internação atual). Preenchimento obrigatório. Formato “dd/mm/aaaa”.
  - Término: data de suspensão do antimicrobiano. Se o paciente receber alta da unidade de internação em uso do antimicrobiano, anotar a data da alta da unidade. Preenchimento opcional. Formato “dd/mm/aaaa”.
- **Procedimentos:**
  - Cód.: anotar o código do procedimento invasivo. Ver lista “Procedimentos invasivos para preenchimento da Folha de Cadastro do Paciente e Folha de Notificação de IH”. Preenchimento obrigatório.
  - Início: data de início do procedimento invasivo. Se o início do procedimento ocorreu fora do HC/UFGM (ex: outro hospital) ou em outra unidade de internação do HC/UFGM, considerar a data de admissão na unidade de internação atual. Preenchimento obrigatório. Formato “dd/mm/aaaa”.
  - Término: data de término do procedimento invasivo. Se o paciente receber alta da unidade de internação em uso do procedimento, anotar a data de alta da unidade. Preenchimento obrigatório. Formato “dd/mm/aaaa”.
- **Notificações de IH:**
  - Sítios Princ./Espec.: anotar sítio principal e específico caso haja diagnóstico de infecção hospitalar para o paciente. Ex: BSI/LCBI1 (sepsis com confirmação laboratorial - critério 1); PNEU/PNEU3 (pneumonia do paciente imunocomprometido).
  - Data: data do diagnóstico da IH. Formato “dd/mm/aaaa”.

#### **Preenchimento do formulário “CADASTRO DE PACIENTE – FOLHA COMPLEMENTAR”**

- Deverá ser preenchido da mesma forma que o formulário “CADASTRO DE PACIENTE – BERÇÁRIO, CTI NEONATAL E CTI PEDIÁTRICO”.
- Utilizar o formulário de folha complementar apenas se não houver mais espaço para anotação no formulário “CADASTRO DE PACIENTE – BERÇÁRIO, CTI NEONATAL E CTI PEDIÁTRICO”.
- Anotar o número 01 no campo “Folha n°” da primeira folha complementar. Se houver necessidade do uso de mais folhas, essas deverão ser numeradas, em ordem crescente, a partir do número 02.

#### **Em caso de não conformidade:**

- Dificuldade de acesso ao prontuário: anotar o motivo (ex: realização de exame ou procedimento cirúrgico fora da unidade).
- Dúvida em relação aos dados contidos no prontuário: discutir junto ao subgrupo da CCIH de referência, e com a equipe assistencial.

#### **Referências Bibliográficas:**

- Horan TC., Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG, editor. Hospital Epidemiology and Infection Control, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1659-1702
- Centro de Controle de Doenças (CDC). The National Healthcare Safety Network (NHSN) Manual – Patient Safety Component Protocol. Disponível em [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nhsn/NHSN\\_Manual\\_PatientSafetyProtocol\\_CURRENT.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nhsn/NHSN_Manual_PatientSafetyProtocol_CURRENT.pdf). Acessado em 01/01/2008
- França E, Ribeiro MR, Oliveira AC, Armond GA. Vigilância das infecções hospitalares. In: Manual de Infecção Hospitalar: epidemiologia, prevenção e controle. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001: 110-34.
- Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Neonatologia: critérios nacionais de infecções associadas à assistência à saúde. Brasília: ANVISA; 2013. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/junho/Modulo%203%20-%20Neonatalogia.pdf>.

## ANEXO 3 – FICHA DE CADASTRO DE PACIENTES



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
SERVIÇO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR  
VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA



## CADASTRO DE PACIENTE - BERÇÁRIO, CTI NEONATAL E CTI PEDIÁTRICO

ID Registro  Nome 

Data de nascimento \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Sexo M  F  I 

Preencher apenas para Berçário e CTI Neonatal

Peso nascimento (g)  IG (semanas)  Estatura (cm)  Apgar 1'  5' Serviço  Subserviço  Andar  Leito 

Data de admissão na Unidade \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Data de saída da Unidade \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Procedência:

Comunidade  Outro hospital  PA  Outros Setores HC  CTI  Berçário  BO Óbito durante internação na Unidade? Não  Sim 

Diagnósticos			Classificação BMR/AR1/AR2 (Berçário /CTI Neonatal)		
CID	Descrição	IC		Início	Término
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	__/__/____	__/__/____
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	__/__/____	__/__/____
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	__/__/____	__/__/____
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	__/__/____	__/__/____

Procedimentos cirúrgicos				Gravidade (CTI Pediátrico)	
Cód.	Descrição	Data	Prótese	UI*	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> __/__/____
<input type="text"/>	<input type="text"/>	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> __/__/____
<input type="text"/>	<input type="text"/>	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> __/__/____
<input type="text"/>	<input type="text"/>	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> __/__/____

\*UI: procedimento cirúrgico realizado na Unidade de Internação (fora do Bloco Cirúrgico)

Responsável pelo cadastro  Data \_\_/\_\_/\_\_\_\_Responsável pela digitação  Data \_\_/\_\_/\_\_\_\_

### ANEXO 4 – VERSO DA FICHA DE CADASTRO DE PACIENTES

Data de admissão no HC \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Data de saída do HC \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

EVOLUÇÃO <small>Temperatura (hipotermia, hipertermia), calafrio, hipotensão, sinais e sintomas urinários (oligúria, disúria, urgência), ausculta pulmonar, aspecto de secreção respiratória, aspecto de FO, outros ...</small>	EXAMES		
	Tipo	Data	Resultado

#### ANTIMICROBIANOS

Cód.	Nome	Início	Término	NOTIFICAÇÕES DE IH	
				Sítios Princ./Espec.	Data

#### PROCEDIMENTOS

Cód.	Início	Término	Cód.	Início	Término	Cód.	Início	Término

PROCEDIMENTOS: 11. Cateter umbilical - 12. Cateter central temporário punção monolúmen - 13. Cateter central temporário punção mais de um lúmen - 14. Cateter central temporário dissecação monolúmen - 15. Cateter central temporário dissecação mais de um lúmen - 16. Cateter central temporário epicutâneo monolúmen - 17. Cateter central temporário epicutâneo mais de um lúmen - 18. Cateter central permanente tunelizado - 19. Cateter central permanente totalmente implantável - 32. Sonda Vesical de Demora - 45. Ventilação Mecânica

**ANEXO 5- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (COEP)**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 312/08

**Interessado(a): Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli**  
**Departamento de Propedêutica Complementar**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 17 de setembro de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Vigilância e controle de infecções hospitalares em neonatologia do Hospital das Clínicas da UFMG**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**

## APÊNDICE: FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

### SEPSE RELACIONADA A CATÉTER VENOSO CENTRAL

1- **Identificação**

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

ID: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Peso de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade gestacional: \_\_\_\_\_

2- **Tipo de Dispositivo:** \_\_\_\_\_ Tempo de uso do CVC: \_\_\_\_\_

Data de início: \_\_\_\_\_ Data de Término \_\_\_\_\_

3- **Notificação de sepse:**  NÃO  LCBI1  LCBI2 DATA: \_\_\_\_\_

Microrganismo: \_\_\_\_\_

SAC  SRC

4- **Notificação de sepse relacionada a CVC:**

Critério com refluído de CVC

Critério com ponta de CVC

AMBOS os critérios

5- **Esquema de ATB:** \_\_\_\_\_ Tempo: \_\_\_\_\_ dias

Data de início: \_\_\_\_\_ Data de Término \_\_\_\_\_

6- **Notificação de evento adverso**

GRUPO 1: Paciente com CVC e foi coletado refluído

GRUPO2: Paciente com CVC e **não** foi coletado refluído

7- **Tipo de evento adverso:**

Obstrução  Perda  Sangramento  Outros: \_\_\_\_\_

8- **Realização de cirurgia:**  SIM  NÃO Tipo: \_\_\_\_\_

8 - **ÓBITO:**  SIM  NAO

**LEGENDA:**

ID- Identificação no banco de vigilância; LCBI1- sepse laboratorialmente confirmada por microrganismo patogênico; LCBI2 - sepse laboratorialmente confirmada por microrganismo comensal; CVC: cateter venoso central; SAC: sepse associada a CVC; SRC: sepse relacionada a CVC, ATB: antibioticoterapia.