

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**

**ANA CAROLINA BUENO E SILVA**

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS PARA O  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E  
RESISTÊNCIA BACTERIANA EM UNIDADE DE CUIDADOS PROGRESSIVOS  
NEONATAL DE REFERÊNCIA.**

**BELO HORIZONTE  
2018**

**Ana Carolina Bueno e Silva**

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS PARA O  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E  
RESISTÊNCIA BACTERIANA EM UNIDADE DE CUIDADOS PROGRESSIVOS  
NEONATAL DE REFERÊNCIA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Profa. Dra. Roberta Maia de Castro Romanelli

Corientadora: Profa. Dra. Lêni Marcia Anchieta

**BELO HORIZONTE  
2018**

SI586a Silva, Ana Carolina Bueno e.  
Avaliação da utilização de antimicrobianos para o tratamento de infecções relacionadas à assistência à saúde e resistência bacteriana em Unidade de Cuidados Progressivos Neonatal de referência [recurso eletrônico]. / Ana Carolina Bueno e Silva. -- Belo Horizonte: 2018.  
58f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Roberta Maia de Castro Romanelli.  
Coorientador (a): Lêni Marcia Anchieta.  
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Sepse. 2. Farmacorresistência Bacteriana. 3. Interações entre Hospedeiro e Microorganismos. 4. Sepse Neonatal. 5. Anti-Infeciosos. 6. Dissertação Acadêmica. I. Romanelli, Roberta Maia de Castro. II. Anchieta, Lêni Marcia. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QW 45

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

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E RESISTÊNCIA BACTERIANA EM UNIDADE DE CUIDADOS PROGRESSIVOS NEONATAL DE REFERÊNCIA.**

### ANA CAROLINA BUENO E SILVA

Dissertação 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 Mestre em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Ciências da Saúde.

Aprovada em 29 de maio de 2018, pela banca constituída pelos membros:

Prof.ª Roberta Maia de Castro Romanelli - Orientadora  
UFMG

Prof.ª Lêni Márcia Anchieta - Coorientora  
UFMG

Prof.ª Ericka Viana Machado Carellos  
UFMG

Prof.ª Rosilu Ferreira Barbosa  
UNIFENAS

Belo Horizonte, 29 de maio de 2018.

## AGRADECIMENTOS

A Deus e a Nossa Senhora Aparecida por sempre estarem ao meu lado, me iluminando com muita força, fé e coragem durante a minha caminhada.

À Professora Roberta Romanelli por toda a confiança e ensinamentos que iniciaram durante a residência. Obrigada, por sempre acreditar em mim, mesmo quando eu mesmo não acreditava e por ser essa inspiração como pessoa e profissional.

À Professora Lêni Anchieta pelos ensinamentos também iniciados na época da residência, obrigada por sempre me ensinar a buscar o melhor para os meus alunos e pacientes.

Aos meus pais, Sérgio e Virginia, por sempre estarem ao meu lado, acreditando e lutando pelos meus sonhos como se fossem deles.

Ao meu irmão, Júnior, pela parceria de sempre e pelo incentivo nos momentos difíceis e à Aléxia por ter encaixado tão bem nessa família e estar sempre do meu lado.

A todos os meus professores e preceptores da residência, por me ensinarem a amar essa arte de ensinar e me mostrarem a responsabilidade desse ato.

Aos meus alunos de medicina da UFMG e da PUC-Minas, por todo o aprendizado, por compreenderem as minhas falhas do início e por cada dia me transformarem em uma professora melhor.

Aos meus colegas da PUC-Minas em especial ao Henrique, Sílvio e Natália, por sempre confiarem no meu trabalho e me incentivarem a continuar na vida acadêmica. A Adriana e Eliane pela amizade, ensinamentos e experiência única de vida em Itapuranga.

A todos os meus amigos e a minha madrinha, Solange, que sempre me ajudaram e torceram pelo sucesso desse projeto.

## NOTA EXPLICATIVA

De acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a dissertação será apresentada sob a forma de dois artigos:

Artigo 1 (Revisão) – Inadequate use of antibiotics and increase in neonatal sepsis caused by resistant bacteria related to health care assistance: a systematic review.

Artigo 2 (Original) – Avaliação da utilização de antimicrobianos para o tratamento de infecções relacionadas à assistência à saúde e resistência bacteriana em unidade de cuidados progressivos neonatal de referência.

## RESUMO

Tecnologias de suporte avançado de vida aumentaram a sobrevivência de prematuros, associado à imaturidade do sistema imune dos prematuros contribuiu para a ocorrência de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). O diagnóstico da IRAS neonatal é difícil devido aos sintomas pouco específicos e semelhantes a outras doenças comuns do período, e a necessidade de início precoce de tratamento, predispõe essa faixa etária a exposição desnecessária aos antimicrobianos. Esse trabalho tem como objetivo fazer uma investigação da associação do uso e tempo de exposição ao antimicrobiano e o perfil de sensibilidade de uma unidade neonatal de referências. No período de 2008 a 2016 foram internados 2.751 neonatos, o que corresponde a 60.656 pacientes-dia. Um total de 1398 IRAS, com incidência acumulada de 51% e densidade de 23 IRAS por 1000 paciente-dia. Nos antimicrobianos foi observado um total de 22.263 atm-dia, e para antimicrobianos de largo espectro 9.727 atm-dia. Quando comparamos a densidade de microrganismo multirresistente por atm-dia de largo espectro, foi observado um aumento significativo entre os dois períodos quando observado bactérias Gram negativas para todos os antimicrobianos de largo espectro, carbapenêmicos e as cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações. No nosso estudo foi possível encontrar associação entre o uso inadequado de antimicrobianos de largo espectro e o aumento de IRAS por bactérias multirresistentes.

**Palavras chaves:** Sepsis; Resistência antimicrobiana; Microrganismo; Pediatria, Neonatal; Agente antimicrobiano

## ABSTRACT

Technologies and life support management have enhanced the survival of preterm infants. Neonates immune system is immature, which contribute to the occurrence of healthcare-associated infections (HAI). The overlap of several conditions with neonatal sepsis, the difficulty on diagnosis and laboratory confirmation in this period results in a tendency of over treat neonatal sepsis. This work aims to investigate the association of antimicrobial use and exposure time to the incidence of HAI by multi-resistant bacteria in a neonatal unit of references. In the period from 2008 to 2016, 2,751 newborns were hospitalized, corresponding to 60,656 patient-days. A total of 1398 HAI was diagnosed with cumulative incidence of 51% and density of 23 per 1000 patient-days. In the antimicrobial agents a total of 22,263 atm-day was observed, and for broad-spectrum antimicrobials 9,727 atm-day. When we compared the density of multi-resistant microorganisms by broad-spectrum atm-day, a significant increase was observed between the two periods when Gram-negative bacteria were observed for all broad-spectrum antimicrobials, carbapenems and 3rd and 4th generation cephalosporins. In our study, it was possible to find an association between the inappropriate use of broad spectrum antimicrobials and the increase of HAI by multi-resistant bacteria.

**Key-words:** Sepsis; Drug Resistance, Microbial; Infant, Newborn; Anti-infective Agents

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- **IRAS** - Infecções relacionadas à assistência à saúde
- **HAI**- healthcare-associated infections
- ATM**- antimicrobial agents
- **GRADE** - *Grading of recommendation, assessment, development, and evaluation*
- **STROBE** - *The strengthening the reporting of observacional studies in epidemiology*
- **BGN**- Bactérias Gram negativas
- **CDC**- *Center for Diseases Control*
- **OR**- *Odds Ratio*
- **ESBL** -  $\beta$ -lactamases de largo espectro
- KPC** - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
- VRE** - *Enterococcus* resistente à vancomicina
- **HC/UFMG** - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
- **UCPN** - Unidade de cuidados progressivos neonatais
- **CCIH** - Comissão de controle de infecção hospitalar
- **ANVISA** – Agência nacional de vigilância sanitária
- NHSN** - *National Healthcare Safety Network*
- NCCLS** – *National Commitee for Clinical Laboratory Standards*
- **ATM-dia**- Antimicrobiano-dia
- **MARSA**- *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina
- **IA de IRAS** - Incidência acumulada de infecções relacionadas à assistência a saúde
- **DI de IRAS** – Densidade acumulada de infecções relacionadas à assistência a saúde

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>2. ARTIGO DE REVISÃO: INADEQUATE USE OF ANTIBIOTICS AND INCREASE IN NEONATAL SEPSIS CAUSED BY RESISTANT BACTÉRIA RELATED TO HEALTH CARE ASSISTANCE: A SYSTEMATIC REVIEW</b>	<b>14</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>30</b>
3.1 Objetivo geral	30
3.2 Objetivos específicos	30
<b>5. METODOLOGIA</b>	<b>31</b>
4.1 Delineamento	31
4.2 Local do Estudo	31
4.3 População Alvo	31
4.4 Critérios de inclusão e exclusão	31
4.5 Definições de IRAS	31
4.6 Coleta de dados	34
4.7 Definições	35
4.8 Análise estatística	36
4.9 Considerações éticas	36
<b>6. ARTIGO ORIGINAL: AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA A SAÚDE E RESISTÊNCIA BACTERIANA EM UNIDADE DE CUIDADOS PROGRESSIVOS NEONATAL DE REFERÊNCIA.</b>	<b>37</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>51</b>
<b>ANEXO 1- RECOMENDAÇÕES DA ANVISA PARA OS DEMAIS DIAGNÓSTICOS DE IRAS EM NEONATOS</b>	<b>52</b>
- Infecção Relacionada ao Acesso Vascular	52
- Infecções Relacionadas ao Acesso Vascular Central (IAVC)	52
- Infecção Relacionada ao Acesso Vascular Periférico (IAVP)	52
- Endocardite	52
- Miocardite ou Pericardite	52
- Mediastinite	53
- Bronquite, traqueobronquite, bronquiolite, traqueíte (sem pneumonia).	53
- Infecção do trato respiratório alto (faringite, laringite e epiglote).	53
- Infecção da cavidade oral (boca, língua e gengivas).	53
- Sinusite	54
- Infecção intracraniana (abscesso cerebral, infecção subdural ou epidural, encefalite)	54

- Outras infecções do trato urinário (rim, ureter, bexiga, uretra ou tecidos circundantes retroperitoneais ou espaço perinéfrico)	54
- Gastroenterite	54
- Infecção intrabdominal: vesícula biliar, fígado (exceto hepatite viral), baço, pâncreas, peritônio, espaço subdiafragmático ou outros tecidos abdominais	55
-Conjuntivite	55
-Otite externa	55
-Otite média	55
- Mastoidite	55
- Pele	56
- Tecido celular subcutâneo	56
- Onfalite	56
- Pustulose da infância ou impetigo	56
- Osteomielite	56
- Infecção da articulação ou bursa	56
<b>ANEXO 2- FOLHAS DE APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA</b>	<b>58</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) no período neonatal são divididas entre precoce, antes das 48 horas de vida e tardia após as 48 horas de vida. A IRAS precoce está relacionada à assistência materna pré-natal e é causada por bactéria da flora gênito-urinária materna. Já a IRAS tardia, está relacionada à assistência pós-natal, e geralmente é causada por bactérias presente em Unidade Neonatais em que o neonato está internado.

Devido à imaturidade do sistema imunológico do neonato, as IRAS são grandes causa de morbimortalidade nessa faixa etária, seu diagnóstico é difícil devido aos sintomas pouco específicos e muito similares as outras doenças próprias do período neonatal. Por outro lado, o início precoce do tratamento é fundamental para um bom prognóstico tornando essa faixa etária de risco para exposição desnecessária a antimicrobianos, já que o tratamento empírico é iniciado antes da confirmação laboratorial. Além disso, com a dificuldade de conseguir amostras suficientes para cultura, muitos médicos mantém o tratamento para sepse neonatal presumida, expondo esses pacientes ao tratamento empírico por um tempo mais prolongado.

O aumento de infecções por bactérias multirresistentes é um problema mundial, devido a maior morbi-mortalidade dessas infecções, maiores custos hospitalares e a limitação da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novas drogas eficazes para atuar em caso de multirresistência. No entanto, sabe-se que uso inadequado de antimicrobianos é considerado um fator de risco devido a pressão seletiva para o aparecimento de novos mecanismos de resistência bacteriana.

Programas de *stewardship* preconizam o uso cada vez mais racional de antimicrobianos, com a escolha baseada em resultados de culturas, pelo menor tempo e com menor espectro. Na unidade neonatal, devido às dificuldades de diagnóstico e gravidade dos pacientes, há dificuldade na implementação desses programas, porém a literatura tem demonstrado que isso é possível sem afetar a qualidade de assistência ao neonato.

Esse trabalho tem como objetivo mostrar a relação entre o uso de antimicrobianos de largo espectro e o aumento de IRAS tardia por bactérias multirresistente em unidade neonatal de referência. Com esses dados será possível um melhor planejamento de estratégias dentro da unidade para uso correto de antimicrobianos e redução de microrganismos multirresistentes.

## 2. ARTIGO DE REVISÃO: INADEQUATE USE OF ANTIBIOTICS AND INCREASE IN NEONATAL SEPSIS CAUSED BY RESISTANT BACTÉRIA RELATED TO HEALTH CARE ASSISTANCE: A SYSTEMATIC REVIEW<sup>1</sup>

### RESUMO

Tecnologias de suporte avançado de vida aumentaram a sobrevivência de prematuros, associado à imaturidade do sistema imune dos prematuros contribui para a ocorrência de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). O diagnóstico é difícil devido aos sintomas pouco específicos e semelhantes a outras doenças comuns do período, e a necessidade de início precoce de tratamento, predispõe essa faixa etária a exposição desnecessária aos antimicrobianos. Esse trabalho tem como objetivo fazer uma revisão sistemática da relação entre o uso inadequado de antimicrobiano e o aumento de IRAS neonatal por bactéria multirresistente. Quatorze estudos foram incluídos e avaliados pelos métodos de GRADE e STROBE. Apesar da baixa qualidade de evidências, os estudos demonstraram associação entre o uso inadequado de antibióticos e o aumento de IRAS por bactérias multirresistentes nas unidades. Porém, existe uma grande dificuldade de realizar estudos de alta qualidade nessa população por causa de questões éticas para realizar estudos randomizados. Novos estudos devem ser realizados para compreender a resistência bacteriana e propor o tratamento adequado sem perda na qualidade da assistência ao recém-nascido.

**Palavras chaves:** Sepsis; Resistência antimicrobiana; Microrganismo; Pediatria, Neonatal; Agente antimicrobiano

### ABSTRACT

Technologies and life support management have enhanced the survival of preterm infants. Neonate's immune system is immature, which contribute to the occurrence of healthcare-associated infections (HAI). The overlap of several conditions with neonatal sepsis, the difficulty on diagnosis and laboratory confirmation in this period results in a tendency of over treat neonatal sepsis. This work aims to do a systematic review of the relationship of the inadequate use of antibiotics and the increase in neonatal sepsis related to the health care assistance due to bacterial resistance. Fourteen studies were included and assessed following GRADE and STROBE methodology. In spite of the low-quality evidence, the studies demonstrated the association between the inadequate use of antibiotics and the increase of neonatal resistant bacteria HAI in neonatal units. However, there is a significant difficulty to perform high-quality studies in this population because of ethical issues to perform randomized trials. Therefore, new studies should be encouraged to comprehend bacterial resistance and propose adequacy of treatment to improve quality of assistance to the newborn.

**Key-words:** Sepsis; Drug Resistance, Microbial; Infant, Newborn; Anti-infective Agents

---

<sup>1</sup>Artigo publicado no *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* : [SILVA, ANA CAROLINA BUENO](#); ANCHIETA, LENI MARCIA ; LOPES, MARIANNA FISCHER DE PAULA ; ROMANELLI, ROBERTA MAIA DE CASTRO . Inadequate use of antibiotics and increase in neonatal sepsis caused by resistant bacteria related to health care assistance: a systematic review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* **JCR**, v. 22, p. 328-337, 2018

## INTRODUCTION

In recent years, the improvement of technologies for advanced life support applied to prematurity complications resulted in increased survival of preterm infants with earlier gestational age and low birth weight.<sup>1,2</sup> Due to immaturity of the immune system and the need for several invasive procedures, hospitalized neonates, especially premature infants, are susceptible to healthcare-associated infections (HAI). This is one of the most significant adverse events associated with morbidity and mortality in this age group.<sup>1-5</sup>

The diagnosis of HAI in newborns is difficult due to the lack of specific symptoms. At this age, HAI commonly shares symptoms with other diseases, such as respiratory distress syndrome, prematurity hypotension, metabolic disorders, and others.<sup>1,6-10</sup> Beginning early treatment is fundamental for improving the prognosis of these patients. Therefore, treatment is initiated before receiving laboratory results, which contributes to the exposure of this population to antimicrobial agents (ATM), often unnecessary.<sup>6-11</sup> Furthermore, the difficulty in obtaining sufficient samples for cultures and the low sensitivity of this test leads many physicians to decide to continue ATM for treating presumed neonatal sepsis,<sup>6,8</sup> which is up to eight-fold over-treated than confirmed HAI cases, according to some studies.<sup>6</sup>

The increase of HAI caused by resistant bacteria is a multifactorial issue. Currently, it is a worldwide concern due to the associated high morbidity and mortality and increased hospitals costs.<sup>1,3,8,12</sup> The inability of the pharmaceutical industry to create new drugs at the same rate as the development of resistance is also an important issue to consider.<sup>3,9-11</sup> The excessive use of ATM, especially broad-spectrum agents, is already recognized as a key factor for the development of resistance.<sup>1,6,7,9,11-16</sup> In recent years, the emergence of increasingly resistant strains has been observed,<sup>2,6,8</sup> as demonstrated by clinical trials in adult and pediatric populations. However, in the neonatal population, there is a lack of studies assessing this association.<sup>8,13,17</sup>

The aim of this work was to perform a systematic review of the relationship between inadequate use of ATM and increase in neonatal sepsis related to healthcare assistance, due to bacterial resistance. For this review, the attributes considered when selecting the articles were: population, exposition, comparison, outcome, and study type, according to the acronym PECOS.<sup>18,19</sup> The definition was as follows: P, neonates with sepsis diagnosis in Neonatal Units; E: inappropriate use of ATM; C, adequate use of ATM or no indication of infection; O, resistant

bacterial infection; S, original studies.

## **METHODS**

### **Literature review**

The articles were selected using the international guideline outlined by PRISMA, which coordinates the process of performing meta-analyses and systematic reviews.<sup>18</sup>

The search was carried out without limits on language or date of the study, using the PubMed, Scopus, Virtual Health Library (Scielo, LILACs, and MEDLINE) and Embase using the following keywords: “Sepsis,” “Infant, Newborn,” “Anti- Infective Agents,” and “Drug Resistance, Microbial” and their respective Portuguese and Spanish translations up to July 2017. The references from the selected articles were also evaluated and included in the selection if they met the inclusion criteria. PubMed was searched using the MeSH terms: (“Sepsis”[MeSH] AND “Infant, Newborn”[MeSH]) AND “Anti-Infective Agents”[MeSH]) AND “Drug Resistance, Microbial”[MeSH].

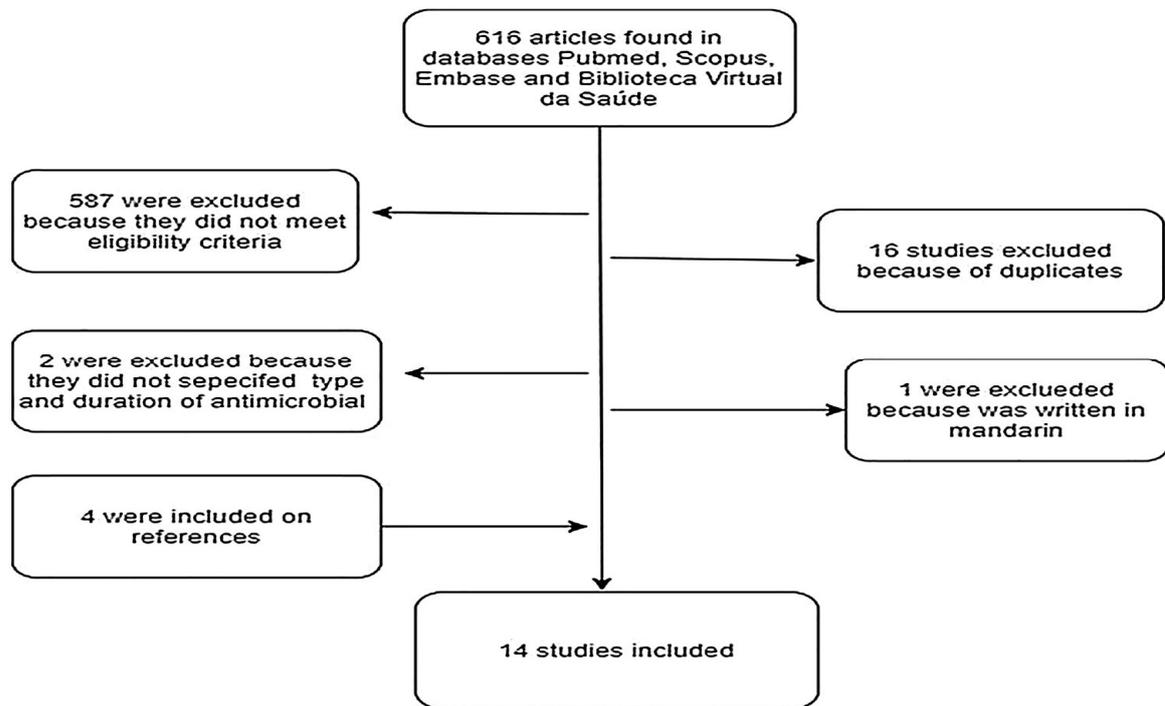
### **Inclusion and exclusion criteria**

**Inclusion criteria:** All original articles that included patients with late-onset neonatal sepsis with multi-resistant bacteria, who were treated with broad-spectrum ATM, or with inadequate or prolonged empiric treatment. Additionally, only articles that defined the duration and type of ATM were included.

**Exclusion criteria:** All articles that included patients with early onset sepsis with multi-resistant bacteria, articles which did not define duration and type of ATM therapy, and articles which considered only risk factors for colonization with multidrug-resistant bacteria. Some studies that described ATM use but did not comply with the PECOS framework were only used for the discussion section.

### **Article extraction and data quality evaluation**

Two independent reviewers evaluated all titles and abstracts from the database search, with the goal of identifying articles that would generally accomplish the selection criteria.



**Fig. 1 – Diagram of the selection of articles on antimicrobial use and increase of neonatal sepsis related to assistance by resistant bacteria.**

Full texts of the selected abstracts were acquired and analyzed by the study type, population, intervention, comparison, and outcome to determine their inclusion.

The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)<sup>20-22</sup> approach was applied to evaluate the quality of evidence in the methods and results reported in the studies and summary of findings, as recommended by The Cochrane Collaboration. In the GRADE system,<sup>20-22</sup> randomized trials are considered high-quality evidence and observational studies are considered low-quality evidence.

The GRADE score can be reduced due to methodological limitations, inconsistencies, inaccuracies, indirect evidence, and published bias. The quality of evidence can increase due to the magnitude of effect, dose response, and control of all plausible confounding factors.<sup>20-22</sup>

The Newcastle-Ottawa scale was also used to evaluate methodological limitations in each observational study.<sup>21-23</sup>

Inconsistency was evaluated based on clinical and methodological heterogeneity. The  $I^2$  parameter was not calculated, as a meta-analysis was not performed. Inconsistency was assessed through the use of effect measures and confidence intervals.<sup>21-23</sup>

Assessments of imprecision used the absolute effect (difference between the exposed and non-exposed groups) and were calculated individually for the studies that provided the effect measure. It was calculated as the Number of patients Needed to Harm (NNH).<sup>21-23</sup>

The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) checklist<sup>24,25</sup> was also used to evaluate the methods and descriptions of observational studies. The evaluation of this information was qualitative.

## RESULTS

The search of PubMed, Scopus, Embase and the Virtual Health Library resulted in 616 articles. Additionally, the reference analysis resulted in four articles, with a total of 620 articles. Among these, 16 (2.6%) were excluded as duplicates, 587 (94.7%) did not satisfy the inclusion criteria, and two (0.3%) were unclear regarding type and duration of ATM therapy. Of the 15 (2.4%) articles selected, one (0.15%) was excluded because it was only available in Mandarin. The others were evaluated and qualified (Fig. 1).

Among the 14 analyzed articles, all of them were observational studies: 10 prospective cohort and four case-control studies. In this review, there were no randomized trials or interventional studies. Ten studies described the appearance of Gram-negative bacteria (GNB) and four studies attributed the use of ATM to resistant bacterial infection and colonization. Further details about the studies are available in Table 1.

The review considered evidences of very low quality, as determined by the GRADE scale.<sup>20</sup> Table 2 shows the GRADE evaluation of all assessed studies.

**Table 1 – Characteristics of studies considering the use of antibiotics associated with increased occurrence of neonatal sepsis related to resistant bacteria.**

First author (year and publication country)	Type of study	Population	Outcome	Results	Newcastle Ottawa <sup>a</sup>			Imprecision (NNH) <sup>b</sup>
					Selection (****)	Outcome (***)	Comparability (**)	
Bryan <sup>34</sup>	Prospective cohort	Lack of data about the total number of hospitalization.	Evaluation of time and number of GNB infection emergence during the replacement of the antibiotic empiric treatment with gentamicin after <i>K. pneumoniae</i> resistant to gentamicin outbreak and the use of cefotaxime as the replaced treatment.	Resistant to 3rd generation cephalosporin GNB appeared faster and seriousness.	**	*	*	–
Calil <sup>2</sup>	Prospective Cohort	Phase 1: 67 samples from 31 patients. Phase 2: 342 patients. Phase 3: 891 colonizations of 324 patients. Phase 4: nosocomial infections: 1995: 78; 1996: 74; 1997: 75; 1998: 52; 1999: 57.	Incidence of multidrug resistance considering the period before and after implementation of infection control measures, including restricted use of cefotaxime.	Reduction in the incidence of resistant bacteria infection, from 18 per year to 2 per year, from 1995 to 1999.	***	***	**	NNH = 4.9
Singh <sup>33</sup>	Prospective Cohort	From 240 colonized by resistant <i>Enterobacteria</i> . 34 developed infection.	Risk factors related to multidrug-resistant <i>Enterobacteria</i> infection in patients colonized by these bacteria.	At the multivariate analyzes, the prolonged use of antibiotics was considered as a risk factor, with OR: 1.8 (CI 95%: 1.32–2.44).				NNH = 8.3
Flidel-Ramon <sup>28</sup>	Prospective Cohort	Phase 1: 5661 neonates/year. Phase 2: 6255 neonates/year.	Evaluates the reduction of MR-GNB after replacement of cefotaxime to piperacillin/tazobactam.	Important reduction in incidence of MR-GNB infection.	***	***	**	NNH = 1.85

Table 1 (Continued)

First author (year and publication country)	Type of study	Population	Outcome	Results	Newcastle Ottawa <sup>a</sup>			Imprecision (NNH) <sup>b</sup>
					Selection (****)	Outcome (***)	Comparability (**)	
Pessoa-Silva <sup>15</sup>	Prospective cohort	13 ESBL infected patients.	Evaluates risk factors related to ESBL colonization and infection.	Strong relation with infection and colonization OR: 5.19 (CI 95%:1.58–17.08) and presents as a risk factor to colonization the use cephalosporin + aminoglycosides. OR: 4.69.	***	***	**	–
Linkin <sup>32</sup>	Case control	4 ESBL <i>Enterobacteria</i> infected patients and 6 non-ESBL <i>Enterobacteria</i> infected patients.	Clinical risk factors to develop ESBL infection.	Previous treatment with cephalosporin duration was considered as a risk factor $p = 0.2$ .	**	*	*	–
Crivaro <sup>30</sup>	Case control	167 patients, including 100 ESBL <i>K. pneumoniae</i> and/or <i>Serratia marcescens</i> infection.	Infected and non-infected patients by GNB producer of ESBL during an outbreak.	Duration of treatment with ampicillin and gentamicin was OR: 1.316 (CI 95%: 1.021–1.695) with $p < 0.034$ .	**	*	–	NNH = 5.1
Huang <sup>17</sup>	Case control	22 cases and 17 controls.	Risk factors for <i>K. pneumoniae</i> and <i>E. coli</i> producer of ESBL infection.	OR: 12.8 (CI 95%: 1.1–143.8) to the previous use of 3rd generation cephalosporin.	***	***	**	NNH = 2.3
Abdel-Hady <sup>5</sup>	Prospective cohort	473 hospital admissions including 138 proved cases of sepsis related to healthcare assistance.	Neonates infected with <i>Klebsiella pneumoniae</i> and neonates infected with ESBL <i>K. pneumoniae</i> .	The use of oxymin-antibiotics had OR: 4.9 (CI 95%: 1.1–21.5) with $p < 0.04$ .	***	***	**	NNH = 3.7
Le <sup>31</sup>	Prospective cohort	Phase 1:130 neonates. Phase 2: 120 neonates.	Clinical characteristics after altering the treatment from cefotaxime to trobamycin on empiric treatment to late sepsis.	Significative reduction in ESBL infection. OR: 33.73 (CI 95%: 1.02–1136.2) to the exposure of cephalosporin and an of OR 3.09 (CI 95%: 1.28–7.49) to each additional day using ampicillin and gentamicin and OR: 1.55 (CI 95%: 0.963–2.49) related to the prolonged use of cefotaxime and trobamycin.	***	***	**	NNH = 2.7
Murki <sup>14</sup>	Prospective cohort	Phase 1:1046 neonates. Phase 2: 1074 neonates.	Clinical characteristics before and after the restriction of cephalosporin use.	22% reduction in ESBL infection ( $p = 0.035$ ), 30% cefotaxime resistant infection ( $p = 0.006$ ) and 27% in ciprofloxacin resistant infection ( $p = 0.01$ ).	***	***	**	NNH = 4.5

Table 1 (Continued)

First author (year and publication country)	Type of study	Population	Outcome	Results	Newcastle Ottawa <sup>a</sup>			Imprecision (NNH) <sup>b</sup>
					Selection (****)	Outcome (***)	Comparability (**)	
Landre- Peigne <sup>26</sup>	Prospective cohort	Phase 1: 125 neonates. Phase 2: 148 neonates.	Evaluates the incidence of multidrug-resistant bacteria's and antibiotic use after the implementation of infection control measures.	Despite the suspicious of precocious sepsis, there was a reduction in the treatment number and a significative decrease in the incidence of resistant bacteria ( $p < 0.001$ ).	***	***	**	NNH = 1.49
Tsai <sup>29</sup>	Prospective cohort	70 multidrug resistant GNB infected neonates and 306 infected by other bacteria's type.	Risk factors to multidrug-resistant GNB infection.	3rd generation cephalosporin, vancomycin/teicoplanin and carbapenem used ( $p < 0.001$ ); time >48 h to adequate the antibiotic ( $p < 0.001$ ). In multivariate analyses, 3rd generation cephalosporin use OR: 5.97, OR: 5.97 (CI 95%: 2.37–15.08) and carbapenem OR: 3.60 (CI 95%: 1.26–10.29) were associated with increased risk.	***	***	**	NNH = 2.47
Yusef <sup>4</sup>	Case control	35 multidrug-resistant bacteria infected neonates (ESBL, MARSA, KPC and MR <i>Acinetobacter</i> <i>baumannii</i> ) and 16 non-infected.	Risk factors to multidrug-resistant bacteria.	Previous use of vancomycin and meropenem was considered as a risk factor to KPC and MDR – <i>A. baumannii</i> infection (OR: 0.07).	**	**	*	NNH = 2.38

The symbol \* match the score on each item evaluated from the articles.

GNB, Gram-negative bacteria; OR, Odds Ratio; CI, Confidence intervals; MR, multidrug-resistant; ESBL, producers of extended-spectrum 1-lactamases; MARSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

<sup>a</sup> A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the selection and exposure categories. A maximum of two stars can be given for comparability. For comparability the most important factor was HAI by resistant bacteria.

<sup>b</sup> NNH, Number of patients Needed to Harm.

**Table 2 – Summary of studies considering the association of the use of antibiotics and increase occurrence of neonatal sepsis related to resistant bacteria, according to the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation criteria.**

Studies	Study design	Quality assessment					Quality
		Methodological bias	Inconsistency	Indirect evidences	Imprecision	Publication bias	
<i>Healthcare-associated infections by resistant bacteria</i>							
14	10 prospective cohort 04 of case-control	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
<p><sup>a</sup> All the studies were observational, which present a greater risk of bias. Although three studies present methodological limitations, nothing was considered as serious to downgrade the score in this item.</p> <p><sup>b</sup> Once it was not a meta-analysis, <math>I^2</math> was not calculated. The inconsistency was assessed through measures of effect and confidence interval in seven studies that showed an association between antimicrobial use and increased nosocomial infection by multi-resistant bacteria. One study showed a low inconsistency because the confidence interval crosses the number 1 and other three studies presented very wide confidence intervals.</p> <p><sup>c</sup> Although the studies present different methodological differences between themselves and based on PECO question of the review, no serious indirect evidence was observed, since the result and the population are the same in all studies.</p> <p><sup>d</sup> The absolute effect (difference between the exposed and non-exposed groups) was considered and calculated for the studies that presented the effect measure. The Number of patients Needed to Harm (NNH) was calculated, which presented important variation, suggesting imprecision of the articles.</p> <p><sup>e</sup> Despite the few studies found, an extensive search was conducted in several databases and references of articles studied. Only one study was excluded by language, but its English summary showed results compatible with the others.</p> <p><sup>f</sup> The GRADE quality of evidence in the review was very low, since it has already begun with a low level evidence once only observational studies were found.</p>							

## DISCUSSION

In 2002, the Centers for Disease Control (CDC) started a campaign to prevent antimicrobial resistance with 12 steps, including reinforcing the need for caution when choosing an ATM, using ATM for the shortest duration, and restricting ATM use by culture results.<sup>2,6,7,9,13,26,27</sup> Despite the fact that the recommendations do not focus specifically on neonatal care, Cantey<sup>7</sup> and Patel<sup>27</sup> presented the applicability of these guide- lines in a neonatal unit.

Calil et al.<sup>2</sup> and Landre-Paige et al.<sup>26</sup> evaluated the efficacy of the ATM control measures. In a cohort study, Landre-Paige et al.<sup>26</sup> demonstrated that simple measures, such as organization of the nursing staff, hand washing, and development of criteria to guide initiation of empiric treatment for early sepsis, were effective in reducing the incidence of nosocomial infections. The empiric treatment used included ampicillin and gentamicin, but was questionable, because in severe cases, the treatment included ceftazidime, which counters the recommendations to reduce the use of cephalosporins.<sup>2,10,12,16</sup> The same treatment was maintained during the two phases of the study. Landre-Paige et al. have also shown a significant reduction in the prescription of empiric ATM (from 100% to 51%) as well as a meaningful reduction of HAI (from 10.9 to 2.9/1000 patients per day) and resistant bacteria, mostly GNB (from 79% to 12%).

The prospective cohort study conducted by Calil et al.<sup>2</sup> evaluated the impact of periodic training of professionals in a tertiary neonatal unit, including training on the rational use of ATM, hand washing, and the withdraw of ceftriaxone from empiric treatment of early and late

sepsis in newborns weighting less than 1500 g. This study demonstrated an important reduction in multidrug-resistant bacteria. Evaluating only colonization by this type of pathogen, they observed an odds ratio (OR) of 2.5 associating the use of ceftriaxone and colonization by multidrug-resistant bacteria, and observing a greater occurrence during ceftriaxone utilization. While assessing the occurrence of infection by a multidrug-resistant microorganism, a decrease from 18 to two infections per year was observed after the implementation of the stewardship program, although the number of nosocomial multidrug-resistant bacterial infections was low.

In a cohort study, Zingg et al.<sup>13</sup> also described a reduction of 2.9% per year in the use of ATM, with no increase in mortality. This study observed a low incidence of multidrug-resistant bacterial infections during the study, thus it was not possible to compare data before and after implementation.

In prospective cohort study by Flidel-Rimon et al.<sup>28</sup> two periods were evaluated. In the first period, the incidence of infection by resistant *Klebsiella pneumoniae* was assessed after implementation of hand washing training, improvement of sterile technique, and isolation of patients colonized/infected with resistant bacteria. The first period displayed a notable reduction in the incidence of HAI from 12.5 to 5.3 per 1000 patients, but the incidence of infection by resistant *K. pneumoniae* remained stable at approximately 2.5 per 1000. However, after modification of the empirical treatment, replacing ceftazidime with piperacillin/tazobactam, the incidence was reduced from 2.5 to 0.45 per 1000 patients.

In a prospective cohort study, Tsai et al.<sup>29</sup> compared patients infected by GNB that were sensitive or multidrug-resistant to the first choice ATM. Multivariate analyses revealed that previous use of 3rd generation cephalosporin and meropenem and use of vancomycin and meropenem were risk factors associated with infection by multidrug-resistant bacteria. The empiric treatment guidelines in the neonatal unit permitted the use of vancomycin and cefotaxime, both of which are considered broad-spectrum and 2nd line antibiotics by the CDC.<sup>7,27</sup>

During the review, eight articles evaluated risk factors of infection by GNB producers of extended-spectrum- $\beta$ -lactamases (ESBL). The incidence of these bacteria is increasing

worldwide, which is particularly alarming because this resistance mechanism can be transmitted by plasmids, which facilitate the acquisition of resistance by other bacteria.<sup>5,14,15,17,30–33</sup>

In searching for risk factors of infection by resistant GNB, the cohort studies conducted by Abdel-Hady et al.,<sup>5</sup> Le et al.,<sup>31</sup> and Murki et al.<sup>14</sup> and the case-control study conducted by Huang et al.<sup>17</sup> identified the previous use of 3rd and 4th generation cephalosporins as risk factors for infections by ESBL-producing GNB. Abdel-Hady et al.<sup>5</sup> observed an OR of 4.9 in the association with previous use of 3rd generation cephalosporins. In a study by Le et al.,<sup>31</sup> previous use of cephalosporins presented an OR of 33.7, and an OR of 3.09 for each additional day of ampicillin and gentamicin use and an OR of 1.55 associated with prolonged exposure to cefotaxime and tobramycin. Huang et al.<sup>17</sup> demonstrated an OR of 12.8 for the association with the previous use of 3rd generation cephalosporins, and Murki et al.<sup>14</sup> reported a significant statistical association between previous use of cephalosporins and infection by ESBL-producing GNB.

In a cohort study, Singh et al.<sup>33</sup> evaluated patients colonized by ESBL-producing GNB who developed infection by this bacteria. A multivariate analysis identified birth weight greater than 1000 g and prolonged exposition to ATM, independent of the ATM class, as risk factors. In case-control studies, Crivaro et al.<sup>30</sup> and Linkin et al.<sup>32</sup> also identified prolonged ATM exposure as a risk factor associated with colonization and infection by ESBL-producing GNB. These two studies evaluated infection associated with previous colonization and had a small sample of multidrug-resistant infections, increasing the risk of study bias. The study by Crivaro et al.<sup>23</sup> presented an adequate sample and better methodological quality for evaluating colonization. However, the study by Linkin et al.<sup>29</sup> was based on a small sample size and a literature review of risk factors for colonization and infection by ESBL-producing bacteria.

Pessoa-Silva et al.<sup>15</sup> conducted a cohort study to identify risk factors for infection by ESBL-producing bacteria. The authors did not identify previous use of ATM as a risk factor, although the colonization by ESBL-producing bacteria was a risk factor, with an OR of 5.9. In the same study, the authors found that previous use of 3rd generation cephalosporins and aminoglycosides were associated with infection by ESBL-producing GNB, with an OR of 4.6 during the first nine days of hospitalization and an OR of 2.43

after nine days. The authors concluded that previous use of 3rd generation cephalosporins and aminoglycosides are also risk factors for infection by ESBL-producing bacteria.

The oldest publication identified in the present review was a cohort study from the early 1980s conducted by Bryan et al.<sup>34</sup> The study included the replacement of gentamicin by cefotaxime following an outbreak of gentamicin-resistant *K. pneumoniae* in a neonatal unit. For 11 years, before the appearance of these resistant bacteria, the first choice of empirical treatment was gentamicin. After eight months of cefotaxime use, no resistant *K. pneumoniae* was identified. However, cefotaxime-resistant *Enterobacter cloacae* emerged as an important pathogen and continued to be prevalent even after the restored use of gentamicin as empiric treatment. Despite the fact that cefotaxime was associated with faster development of resistance, the mortality rate did not increase during the study. This study has several methodological limitations, including a small sample size and lack of statistical tests in their analyses. The study conclusion can be explained by the fact that cefotaxime was a new drug at that time, with the same spectrum to GNB, but with fewer nephrotoxic and ototoxic effects than gentamicin. Spritzer et al.<sup>35</sup> presented a similar conclusion in a cohort study evaluating care in a neonatal unit after introduction of cefotaxime for five years. Given the short time it was used in large scale, the capacity of cephalosporins to induce resistance quickly was not known and was proved later.<sup>2,10,12,16</sup>

The most recent study was conducted by Yusef et al.<sup>4</sup> This epidemiological study of the most prevalent microorganisms in a neonatal unit in Jordan compared patients infected by multidrug-resistant and sensitive bacteria. Despite the statistical significance of the association between previous use of meropenem and vancomycin with infection by multidrug-resistant microorganisms, in a multivariate analysis this association was not confirmed. However, when assessing infections with carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* and *K. pneumoniae* (KPC), the exposure and time of exposure to vancomycin and meropenem presented a strong association (OR = 0.07). One of the most significant biases of this study was the use of empiric treatment of vancomycin and meropenem for late neonatal sepsis, considering their categorization as wide spectrum and second-line therapies.<sup>7,27</sup>

The CDC-recommended restriction on vancomycin use is aimed at preventing the development of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE), which is considered a global issue because of the high mortality associated with this difficult to treat agent.<sup>12,16,36,37</sup> Studies evaluating risk factors related to VRE infection in neonatal unit care were not found. However, there are studies associating colonization by these agents, which can be considered a risk factor for infection.<sup>2,12,15,16,30,32,33,36</sup> During an outbreak of VRE in neonatal care units, Iosifidis et al.<sup>36</sup> and Malik et al.<sup>37</sup> assessed risk factors associated with colonization by this microorganism, and identified previous use of ATM, mainly 2nd line agents, such as vancomycin, meropenem and cefepime, as potential risk factors.

## **CONCLUSIONS**

Despite the low quality of evidence, the described studies demonstrated an association between inadequate use of ATM and increase of resistant HAI in neonatal units. There is significant difficulty in performing high-quality studies because of ethical issues when conducting randomized trials in this population. In addition, there are other factors associated with the occurrence of multidrug-resistant bacterial infections, such as lack of personnel training, inadequate hand washing by the staff, and inadequate sterilization of the materials and aseptic technique procedures at the units, which may be biases in these studies. Thus, new studies are warranted in order to understand bacterial ATM resistance and propose adequate treatments to improve quality of care for newborns.

## **CONFLICTS OF INTEREST**

The authors declare no conflicts of interest.

## **REFERÊNCIAS**

1. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61:1–13.
2. Calil R, Marba ST, von Nowakonski A, Tresoldi AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control*. 2001;29:133–8.

3. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol*. 2015;42:1–16, vii.
4. Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H, Khasawneh W. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: a retrospective review. *Pediatr Neonatol*. 2017.
5. Abdel-Hady H, Hawas S, El-Daker M, El-Kady R. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2008;28:685–90.
6. Patel SJ, Saiman L. Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol*. 2012;36:431–6.
7. Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28:247–61.
8. Ramasethu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22:278–83.
9. Cailes B, Vergnano S, Kortsalioudaki C, Heath P, Sharland M. The current and future roles of neonatal infection surveillance programmes in combating antimicrobial resistance. *Early Hum Dev*. 2015;91:613–8.
10. Tziella C, Borghesi A, Serra G, Stronati M, Corsello G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr*. 2015;41:27.
11. Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F72–4.
12. Patel SJ, Saiman L. Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. *Clin Perinatol*. 2010;37:547–63.
13. Zingg W, Pfister R, Posfay-Barbe KM, Huttner B, Touveneau S, Pittet D. Secular trends in antibiotic use among neonates: 2001–2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:365–70
14. Murki S, Jonnala S, Mohammed F, Reddy A. Restriction of cephalosporins and control of extended spectrum 1-lactamase producing gram negative bacteria in a neonatal intensive care unit. *Indian Pediatr*. 2010;47:785–8.
15. Pessoa-Silva CL, Meurer Moreira B, Camara Almeida V, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *J Hosp Infect*. 2003;53:198–206.

16. Bizzarro MJ, Gallagher PG. Antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol.* 2007;31:26–32.
17. Huang Y, Zhuang S, Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection.* 2007;35:339–45.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6. San Francisco, USA.
19. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde.* 2014;23:183–4.
20. Andrews JC, Schunemann HJ, 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.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeIEDdCeTC-GdGdC. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde.;  
Methodological guideline: GRADE System – manual graduation quality of evidence and strength of recommendation for decision making process in health.;  
El Sistema GRADE – manual de calidad de la graduación de la evidencia y la fuerza de la recomendación para la toma de decisiones en salud.71-71.
22. Ryan RHS, Available at: <http://cccr.org/author-resources>, 2016.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeIEDdCeTC-GdGdC. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico.;  
Methodological guideline: how to conduct a systematic review and meta-analysis of observational comparative studies of risk factors and prognosis.;  
Directriz metodológica: cómo preparar un revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales comparativos de factores de riesgo y pronóstico.130-130.
24. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, CMFPd Silva. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública.* 2010;44:559–65.
25. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.*2008;61:344–9.

26. Landre-Peigne C, Ka AS, Peigne V, Bougere J, Seye MN, Imbert P. Efficacy of an infection control programme in reducing nosocomial bloodstream infections in a Senegalese neonatal unit. *J Hosp Infect.* 2011;79:161–5.
27. Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:1047–51.
28. Flidel-Rimon O, Friedman S, Gradstein S, Bardenstein R, Shinwell ES. Reduction in multiresistant nosocomial infections in neonates following substitution of ceftazidime with piperacillin/tazobactam in empiric antibiotic therapy. *Acta Pædiatr.* 2003;92:1205–7.
29. Tsai M-H, Chu S-M, Hsu J-F, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics.* 2014;133:e322–9, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-1248>.
30. Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2007;67:135–41.
31. Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman JM. Impact of empiric antibiotic use on development of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase bacteria in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:314–8.
32. Linkin DR, Fishman NO, Patel JB, Merrill JD, Lautenbach E. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:781–3.
33. Singh N, Patel KM, Léger M-M, et al. Risk of resistant infections with Enterobacteriaceae in hospitalized neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:1029–33.
34. Bryan CS, John JF Jr, Pai MS, Austin TL. Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. Relationship to drug resistance. *Am J Dis Child.* 1985;139:1086–9.
35. Spritzer R, Kamp HJVD, Dzoljic G, Sauer PJJ. Five years of cefotaxime use in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:92–6.
36. Iosifidis E, Evdoridou I, Agakidou E, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus outbreak in a neonatal intensive care unit: epidemiology, molecular analysis and risk factors. *Am J Infect Control.* 2013;41:857–61.
37. Malik RK, Montecalvo MA, Reale MR, et al. Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:352–6.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Investigar associação do uso e tempo de antimicrobianos de largo espectro com o perfil de sensibilidade de bactérias em Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos de Referência.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Investigar associação da razão do uso de antimicrobianos de largo espectro e a densidade de bactérias multirresistentes em Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos de Referência.

- Investigar a associação do tempo de antimicrobianos de largo espectro específico para cada grupo de bactérias.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Delineamento**

Trata-se de um estudo transversal, realizado em uma Unidade de Cuidados Progressivos Neonatais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2016.

### **4.2 Local do Estudo**

O HC/ UFMG é um hospital universitário público, e a maternidade é referência para alto risco obstétrico para o município de Belo Horizonte e Estado de Minas Gerais. O serviço conta com 20 leitos de Cuidados Progressivos, incluindo Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Cuidados Intermediários Convencional, além de leitos de Unidade de Cuidados Intermediários Canguru e Alojamento Conjunto.

### **4.3 População Alvo**

Todos os pacientes considerados sob-risco (menores de 1.500g, em uso de cateter venoso central, em uso de ventilação mecânica, submetidos a procedimento cirúrgico e em uso de antimicrobianos) para vigilância epidemiológica internados na UCPN são acompanhados diariamente por profissionais treinados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH).

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

- Critérios de inclusão: todos os pacientes sob-risco notificados com IRAS tardia, definida após 48 horas de vida de acordo com recomendação da ANVISA.
- Critérios de exclusão: todos os pacientes sob-risco com diagnóstico de IRAS precoce ou pacientes com notificação de sepse tardia que tiveram o antimicrobiano suspenso até 48 horas de tratamento devido a não confirmação do diagnóstico de sepse.

### **4.5 Definições de IRAS**

Para melhor organização das infecções elas foram divididas em 10 grupos: sepse clínica; sepse laboratorialmente confirmada; infecção do sistema nervoso central; infecções do sistema cardiovascular; infecções de olho, ouvido e garganta; infecções do trato gastrointestinal; infecções de pele e tecido moles; pneumonia; infecções do trato respiratório inferior e infecções do sistema gênito-urinário.

Todos os diagnósticos foram feitos seguindo a recomendação da ANVISA, os critérios para notificação das infecções mais comuns estão a seguir e as outras podem ser vistas no Anexo I:

**- Sepses Clínicas (sem positividade de culturas).**

**CRITÉRIO 1** (discutir com médico assistente do recém-nascido): pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa reconhecida: instabilidade térmica; apneia; bradicardia; intolerância alimentar; piora do desconforto respiratório; intolerância a glicose; instabilidade hemodinâmica; hipoatividade/letargia **E** todos os seguintes critérios: hemograma com  $\geq 3$  parâmetros alterados e/ou proteína C reativa quantitativa alterada; hemocultura não realizada ou negativa; ausência de evidência de infecção em outro sítio; terapia antimicrobiana instituída e mantida pelo médico assistente (discutir com médico assistente do recém-nascido).

**- Sepses laboratorialmente confirmadas.**

**CRITÉRIO 1:** uma ou mais hemoculturas positivas por microrganismos não contaminantes da pele e que o microrganismo não esteja relacionado a infecção em outro foco.

**CRITÉRIO 2:** pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa reconhecida e sem relação com infecção em outro foco (discutir com médico assistente do RN): instabilidade térmica; bradicardia; apneia; intolerância alimentar; piora do desconforto respiratório; intolerância a glicose; instabilidade hemodinâmica; hipoatividade/letargia **E** pelo menos um dos seguintes: microrganismos contaminantes comuns da pele (*Staphylococcus coagulase negativo difteroides*, *Propionibacterium* spp., *Bacillus* spp., ou micrococos) cultivados em pelo menos duas hemoculturas colhidas em dois locais diferentes, com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas; **OU** *S. coagulase negativo* cultivado em pelo menos uma hemocultura periférica de paciente com cateter vascular central (CVC).

**- Infecção do sistema nervoso central (Meningite).**

**CRITÉRIO 1:** microrganismo isolado do líquido **E** instituição de terapia antimicrobiana específica pelo médico assistente. No caso de germes contaminantes comuns da pele, (difteroides, *Propionibacterium* spp, *Bacillus* spp, *Staphylococcus coagulase negativo* ou micrococos) valorizar a evolução clínica do paciente.

**CRITÉRIO 2:** pelo menos 01 dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: instabilidade térmica (temperatura axilar acima de 37,5° C ou menor que 36,0 C°); apneia; bradicardia; abaulamento de fontanela anterior; sinais de envolvimento de pares cranianos; irritabilidade; convulsão; instituição de terapia antimicrobiana para meningite pelo médico assistente. **E** pelo menos 1 dos seguintes: exame do líquido alterado com aumento dos leucócitos, e pelo menos 1 dos seguintes: aumento de proteínas ou diminuição da glicose ou; bacterioscopia positiva no líquido.

#### **-Infecção do trato gastrointestinal (Enterocolite necrotizante)**

**CRITÉRIO 1:** pelo menos 02 dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: Vômitos; distensão abdominal; resíduos pré alimentares ou sangue nas fezes (micro ou macroscópico) **E** pelo menos 01 das seguintes alterações radiológicas abdominais: pneumoperitônio; pneumatose intestinal; alças do intestino delgado “imóveis” (que não se alteram em exames radiológicos seriados).

#### **- Pneumonia clínica**

**Sinais e sintomas:** piora da troca gasosa (por exemplo: piora da relação  $\text{pao}_2/\text{fio}_2$ , aumento da necessidade de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios) **COM** 3 dos parâmetros a seguir: instabilidade térmica (temp. Axilar > de 37,5 °C ou < que 36,0 °C) sem outra causa conhecida leucopenia ou leucocitose com desvio a esquerda (considerar leucocitose 25.000 ao nascimento ou 30.000 entre 12 e 24 horas ou acima de 21.000 após 48 Horas e leucopenia 5.000); mudança do aspecto da secreção traqueal, aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração e surgimento de secreção purulenta; sibilância, roncos; bradicardia ou taquicardia.

**E**

**Radiografia de tórax:** RN com alguma dessas doenças de base: síndrome do desconforto respiratório; edema pulmonar; displasia broncopulmonar; aspiração de mecônio. Deverá ser realizado 2 ou mais raio x seriados com pelo menos 01 dos achados: infiltrado persistente, novo ou progressivo; consolidação; cavitação; pneumatocele. **OU** paciente sem doenças de base com 1 ou mais raio x seriados com um dos seguintes achados: infiltrado persistente, novo ou progressivo; consolidação; cavitação; pneumatocele.

### - Infecções de trato urinário

**CRITÉRIO 1:** Presença de 01 dos seguintes sinais e sintomas sem causa reconhecida: instabilidade térmica (temperatura axilar acima de 37,5° C ou menor que 36,0°C); apneia; bradicardia; baixo ganho ponderal; hipoatividade/letargia; vômitos. **E** urocultura positiva (maior ou igual a 105 colônias por mL) com não mais que 02 espécies de microrganismos.

**CRITÉRIO 2:** Presença de 01 dos seguintes sinais e sintomas sem causa reconhecida: instabilidade térmica (temperatura axilar acima de 37,5° C ou menor que 36,0° C); apneia; bradicardia; baixo ganho ponderal; hipoatividade/letargia; vômitos. **E** pelo menos 01 dos seguintes: Piúria- considerados métodos aceitos a microscopia automatizada ( $\geq 10$  leucócitos/mm<sup>3</sup> ou  $\geq 3$  leucócitos/campo de grande aumento) ou por sedimento urinário ( $\geq 5$  leucócitos/campo de grande aumento); bacterioscopia positiva pelo GRAM em urina não centrifugada; nitrito positivo; pelo menos duas uroculturas com isolamento do mesmo uropatógeno (bacilo Gram-negativo ou *S. saprophyticus*) e contagem de  $\geq 10^2$  colônias por mL, colhidas através de punção supra púbica ou por cateterismo vesical; urocultura com contagem  $\leq 10^5$  colônias por mL de um único uropatógeno em pacientes sob terapia antimicrobiana efetiva.

### 4.6 Coleta de dados

A CCIH do HC/UFMG através de profissionais treinados, coleta rotineiramente e sistematicamente informações dos prontuários e através de discussão com equipe assistencial, de acordo com as orientações da Portaria 2616/1998<sup>20</sup>, que regulamenta a vigilância de Infecções Relacionadas à Assistência a Saúde (IRAS) e os critérios de infecções foram padronizados pela ANVISA, baseados nos critérios do *National Healthcare Safety Network (NHSN)* do *Centers of Disease and Control (CDC)*. As informações são digitadas em um programa interno da CCIH, e as variáveis avaliadas incluem paciente sob-risco, paciente-dia, paciente com IRAS, incidência acumulada de IRAS (número de IRAS por 100 pacientes sob-risco) e densidade de incidência de IRAS (número de IRAS por 1.000 pacientes-dia). A densidade de incidência também é estratificada de acordo com faixa de peso e de acordo com a topografia da infecção.

A coleta de espécimes para cultura é indicada de acordo com protocolo assistencial pela equipe médica e encaminhada rotineiramente para o laboratório de microbiologia. O isolamento microbiológico é feito com o método automatizado (VITEK2) e com teste de

sensibilidade por difusão em disco em ágar (Kirby Bauer) para a confirmação do perfil de resistência. O perfil de sensibilidade dos microrganismos considerou a definição da CCIH do hospital, baseado no *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS).

#### 4.7 Definições

O perfil de sensibilidade dos microrganismos, utilizado para definir os antimicrobianos de largo espectro, considerou a definição da CCIH do hospital, baseados no *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), apresentados a seguir:

BACTÉRIA	MARCADOR DE RESISTÊNCIA PARA ISOLAMENTO
<b>COCO GRAM-POSITIVO</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1) MRSA: resistência à Oxacilina 2) VISA: resistência intermediária à Vancomicina 3) VRSA: resistência completa à Vancomicina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Resistência completa ou intermediária à Penicilina
<i>Staphylococcus coagulase-negativo</i>	Resistência completa ou intermediária à Vancomicina
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	VRE: resistência completa ou intermediária à Vancomicina
<b>BASTONETE GRAM-NEGATIVO</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1) MR: sensível somente aos carbapenêmicos (Imipenem e Meropenem) 2) MR /R. Carbapenem: resistência (completa ou intermediária) ao Imipenem e/ou Meropenem
<i>Acinetobacter</i> spp.	1) MR: sensível somente aos carbapenêmicos (Imipenem e Meropenem) e Ampicilina-Sulbactam 2) MR /R. Carbapenem: resistência (completa ou intermediária) ao Imipenem e/ou Meropenem
<i>Burkholderia cepacia</i>	Isolar sempre independentemente do perfil
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1) Unidade de Transplantes, CTI pediátrico, neonatologia e enfermaria pediátrica: isolar sempre, independentemente do perfil 2) Demais unidades de internação: isolar se resistente ao Trimetoprim-Sulfametoxazol (Bactrim)
Enterobactérias ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Morganella</i> , <i>Providencia</i> e outras)	1) ESBL: aplicável a <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. e <i>Proteus mirabilis</i> 2) MR: resistência a pelo menos dois dos seguintes grupos: aminoglicosídeos (gentamicina e ampicacina) e /ou fluoroquinolonas (ciprofloxacina) e /ou cefalosporinas de 3ª e /ou 4ª geração (ceftazidima, ceftriaxona, cefepime) 3) MR/R. Carbapenem: resistência (completa ou intermediária) ao Ertapenem e/ou Imipenem e/ou Meropenem

Uma carta controle foi construída considerando a densidade de incidência média, o limite de alerta (dois desvios-padrão) e o limite controle (três desvios-padrão) para seguimento da notificação ao longo do tempo. A média e os limites do nível endêmico foram calculados a partir das taxas mensais de IRAS por 1.000 paciente-dia. O modelo escolhido para representação das taxas foi o gráfico do tipo U, baseado na distribuição probabilística de Poisson. Os períodos definidos para comparação levaram em consideração a carta controle que indicou uma redução da razão do uso de antimicrobianos- dia por paciente-dia após o ano de 2012. Assim, os dois períodos para comparação foram: primeiro período de 2008 a 2012 e segundo período de 2013 a 2016.

Como o consumo de antimicrobiano não é padronizado para neonatologia, neste estudo o uso do antimicrobiano foi avaliado pelo antimicrobiano-dia (ATM-dia), que é a soma do total de dias de exposição a cada antimicrobiano. O mesmo cálculo também foi realizado para cada antimicrobiano de largo espectro analisado. A seguir, foi calculada a densidade de incidência de microrganismos multirresistentes por 1.000 ATM-dia de largo espectro, além da densidade de resistência por grupo de bactéria (Gram positiva e Gram negativa) por ATM-dia específico.

#### **4.8 Análise estatística**

Para análise descritiva foram utilizados frequência e percentual (variáveis categóricas), média e desvio-padrão ou mediana e amplitude (para variáveis quantitativas). Na análise comparativa entre os períodos de estudo foi utilizado o *Mid Test*. A significância estatística considerada é de 5%.

#### **4.9 Considerações éticas**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (ETIC 312/08 e CAAE 58973616.2.0000.5149).

## 5. ARTIGO ORIGINAL: AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E RESISTÊNCIA BACTERIANA EM UNIDADE DE CUIDADOS PROGRESSIVOS NEONATAL DE REFERÊNCIA.

### RESUMO

Tecnologias de suporte avançado de vida aumentaram a sobrevivência de prematuros, associado à imaturidade do sistema imune dos prematuros contribuiu para a ocorrência de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). O diagnóstico da IRAS neonatal é difícil devido aos sintomas pouco específicos e semelhantes a outras doenças comuns do período, e a necessidade de início precoce de tratamento, predispõe essa faixa etária a exposição desnecessária aos antimicrobianos. Esse trabalho tem como objetivo fazer uma investigação da associação do uso e tempo de exposição ao antimicrobiano e o perfil de sensibilidade de uma unidade neonatal de referências. No período de 2008 a 2016 foram internados 2.751 neonatos, o que corresponde a 60.656 pacientes-dia. Um total de 1398 IRAS, com incidência acumulada de 51% e densidade de 23 IRAS por 1000 paciente-dia. Nos antimicrobianos foi observado um total de 22.263 atm-dia, e para antimicrobianos de largo espectro 9.727 atm-dia. Quando comparamos a densidade de microrganismo multirresistente por atm-dia de largo espectro, foi observado um aumento significativo entre os dois períodos quando observado bactérias Gram negativas para todos os antimicrobianos de largo espectro, carbapenêmicos e as cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> gerações. No nosso estudo foi possível encontrar associação entre o uso inadequado de antimicrobianos de largo espectro e o aumento de IRAS por bactérias multirresistentes. **Palavras chaves:** Sepsis; Resistência antimicrobiana; Microrganismo; Pediatria, Neonatal; Agente antimicrobiano

### ABSTRACT

Technologies and life support management have enhanced the survival of preterm infants. Neonates immune system is immature, which contribute to the occurrence of healthcare-associated infections (HAI). The overlap of several conditions with neonatal sepsis, the difficulty on diagnosis and laboratory confirmation in this period results in a tendency of over treat neonatal sepsis. This work aims to investigate the association of antimicrobial use and exposure time to the incidence of HAI by multi-resistant bacteria in a neonatal unit of references. In the period from 2008 to 2016, 2,751 newborns were hospitalized, corresponding to 60,656 patient-days. A total of 1398 HAI was diagnosed with cumulative incidence of 51% and density of 23 per 1000 patient-days. In the antimicrobial agents a total of 22,263 atm-day was observed, and for broad-spectrum antimicrobials 9,727 atm-day. When we compared the density of multi-resistant microorganisms by broad-spectrum atm-day, a significant increase was observed between the two periods when Gram-negative bacteria were observed for all broad-spectrum antimicrobials, carbapenems and 3rd and 4th generation cephalosporins. In our study, it was possible to find an association between the inappropriate use of broad spectrum antimicrobials and the increase of HAI by multi-resistant bacteria.

**Key-words:** Sepsis; Drug Resistance, Microbial; Infant, Newborn; Anti-infective Agents

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos com o aprimoramento das tecnologias de suporte avançado de vida aplicada aos problemas relacionados à prematuridade, observa-se um aumento da sobrevivência de prematuros com idades gestacionais mais precoces e com pesos de nascimento menores.<sup>1-5</sup> Devido à imaturidade do sistema imunológico e a vários procedimentos invasivos, neonatos internados, principalmente os prematuros, estão susceptíveis a infecções relacionadas à assistência a saúde (IRAS), que é um dos fenômenos mais importantes na morbimortalidade nessa faixa etária.<sup>1-6</sup>

A IRAS neonatal é dividida entre precoce, quando os sintomas de infecção ocorrem antes das 48 horas de vida e tardia quando os sintomas são identificados após 48 horas de vida<sup>7</sup>. O seu diagnóstico é difícil devido aos sintomas pouco específicos e muito similares a outras doenças comuns nessa faixa etária, como a síndrome do desconforto respiratório, hipotensão arterial da prematuridade, entre outras.<sup>1,6-12</sup> Por outro lado, o início do tratamento precoce é fundamental para a melhoria do prognóstico e, por isso, o tratamento empírico é iniciado antes da confirmação laboratorial, o que aumenta a exposição dessa população a antibioticoterapia; muitas vezes, sem necessidade<sup>6,8-13</sup>. Além disso, com a dificuldade de conseguir amostras suficientes para culturas, muitos médicos mantêm a medicação para o tratamento de sepse neonatal presumida<sup>8,10</sup>, que segundo alguns estudos chegam a ser oito vezes mais tratadas do que as IRAS confirmadas<sup>8</sup>. Para o tratamento da sepse neonatal precoce são consideradas as bactérias de colonização do trato gênito-urinário materno e para a sepse tardia, o perfil bacteriológico da unidade<sup>1,3,7-14</sup>.

A IRAS por bactérias resistentes tem aumentado e, nos dias atuais, é uma realidade nas unidades neonatais. Deve ser vista como um problema multifatorial, de preocupação mundial, devido à alta morbimortalidade, ao aumento dos custos hospitalares<sup>1,4,10,15</sup>, a escassez de novas drogas<sup>4,11-13</sup> e ao aumento progressivo da resistência bacteriana<sup>2,8,10</sup>. Já é reconhecido que o uso excessivo de antimicrobianos, principalmente os de largo espectro, é fator fundamental para o desenvolvimento de novos mecanismos de resistência bacteriana<sup>1,8,9,11,13,15-19</sup>.

Apesar de escassos<sup>10,16,20</sup>, estudos sobre programas de *stewardship* em unidades neonatais indicam a segurança do uso de antimicrobianos empíricos por menos tempo e de espectro cada vez mais restrito, reservando o uso de antimicrobianos de largo espectro, como

cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> gerações, vancomicina e carbapenêmicos para casos selecionados, para prevenir o surgimento de microrganismos multirresistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (MARSA), *Enterococcus sp.* resistentes à vancomicina (VRE), bactérias produtoras de *Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase producing* (ESBLs) e produtoras de carbapenemases (KPC)<sup>2,3,8,9,11,14,15</sup>.

## OBJETIVOS

O objetivo desse estudo foi investigar associação do uso de antimicrobianos de largo espectro ao perfil de sensibilidade de bactérias em Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos de Referência.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, realizado na Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFGM) no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2016. O serviço conta com 20 leitos de Cuidados Progressivos, incluindo Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Cuidados Intermediários Convencional, além de leitos de Unidade de Cuidados Intermediários Canguru e Alojamento Conjunto. Por sua vez, o HC/ UFGM é um hospital universitário, público e geral que realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência, e a sua maternidade é referência para alto risco obstétrico para o município de Belo Horizonte e Estado de Minas Gerais.

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), por meio de profissionais treinados, coleta rotineira e sistematicamente, por vigilância ativa em prontuários e pela discussão de casos com a equipe assistencial, os dados dos recém-nascidos considerados sob-risco para IRAS (menores de 1.500g; em uso de cateter venoso central; em uso de ventilação mecânica; submetidos a procedimento cirúrgico e em uso de antimicrobianos)<sup>21</sup>. Os critérios de infecções utilizados são os padronizados pela ANVISA<sup>7</sup>, baseados nos critérios do *National Healthcare Safety Network (NHSN)* do *Centers of Disease and Control (CDC)*.<sup>22</sup> As informações são digitadas em um programa interno e relatórios são gerados, de acordo com as recomendações da legislação.

Por sua vez, a coleta de espécimes para cultura é indicada pela equipe médica de acordo com protocolo assistencial e todas são encaminhadas rotineiramente para o laboratório de microbiologia. O isolamento microbiológico é feito com o método automatizado (VITEK2) e com teste de sensibilidade por difusão em disco em ágar (Kirby Bauer) para a confirmação do

perfil de resistência. O perfil de sensibilidade dos microrganismos é estabelecido pela definição da CCIH, baseada no *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS)<sup>22</sup>.

O presente estudo incluiu as seguintes variáveis para análise: frequência de IRAS notificadas, paciente sob-risco, paciente-dia, paciente com IRAS, incidência acumulada (IA) de IRAS (número de IRAS por 100 pacientes sob-risco) e densidade de incidência (DI) de IRAS (número de IRAS por 1.000 pacientes-dia). A densidade de incidência também foi estratificada de acordo com faixa de peso e de acordo com a topografia da infecção. Além disso, uma carta controle foi construída considerando a densidade de incidência média, o limite de alerta (dois desvios-padrão) e o limite controle (três desvios-padrão) para seguimento da notificação ao longo do tempo. A média e os limites do nível endêmico foram calculados a partir das taxas mensais de IRAS por 1.000 paciente-dia. O modelo escolhido para representação das taxas foi o gráfico do tipo U, baseado na distribuição probabilística de Poisson. Os períodos definidos para comparação levaram em consideração a carta controle que indicou aumento do número de infecções por microrganismos multirresistentes isolados após 2012. Assim, os dois períodos para comparação foram: primeiro período de 2008 a 2012 e segundo período de 2013 a 2016.

Como o consumo de antimicrobiano não é padronizado para neonatologia, neste estudo o uso do antimicrobiano foi avaliado pelo antimicrobiano-dia (ATM-dia), que é a soma do total de dias de exposição a cada antimicrobiano. O mesmo cálculo também foi realizado para cada antimicrobiano de largo espectro analisado. A seguir, foi calculada a densidade de incidência de microrganismos multirresistentes por 1.000 ATM-dia de largo espectro, além da densidade de resistência por grupo de bactéria (Gram positiva e Gram negativa) por ATM-dia específico. Considerou-se antimicrobianos de largo espectro aqueles que não eram primeira escolha para o tratamento do agente etiológico seguindo o perfil de sensibilidade dos microrganismos. Mid-test foi utilizado para comparação de densidades de incidência calculadas entre períodos. A significância estatística considerada foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (ETIC 312/08 e CAAE 58973616.2.0000.5149).

## RESULTADOS

No período de 2008 a 2016 foram internados 2.751 neonatos, correspondendo a 60.656 pacientes-dia. Um total de 1.398 infecções foram diagnosticadas, sendo 1.106 infecções bacterianas sistêmicas, com necessidade de antimicrobiano venoso, e o restante, infecções fúngicas ou infecções bacterianas sem necessidade de tratamento sistêmico. A incidência acumulada de IRAS foi de 51% e a densidade de IRAS de 23 por 1.000 pacientes-dia. Ao analisar os antimicrobianos encontrou-se um total de 22.263 ATM-dia e, especificamente, para os antimicrobianos de largo espectro observou-se 9.727 ATM-dia. A Tabela 1 apresenta informações sobre paciente-dia, ATM-dia, total de IRAS, IA e DI de IRAS ao longo dos anos do período de estudo.

**Tabela 1. IRAS (total, incidência acumulada, densidade de incidência), Antimicrobiano-dia, Paciente-dia e razão antimicrobiano dia por paciente dia, por ano, em unidade neonatal de referência, Belo Horizonte-MG, Brasil, 2008 a 2016.**

ANO	TOTAL IRAS	IA DE IRAS	DI DE IRAS	ATM-DIA	PAC-DIA	RAZAO ATM-DIA/PAC-DIA
2008	145	33	21,1	2.639	6.863	<b>0,385</b>
2009	156	49	23,5	2.453	6.649	<b>0,369</b>
2010	191	69	29,3	2.363	6.521	<b>0,362</b>
2011	150	55	24,2	2.436	6.210	<b>0,392</b>
2012	139	54	24,0	2.514	5.789	<b>0,434</b>
2013	155	42	21,3	2.775	7.289	<b>0,381</b>
2014	136	44	18,3	2.322	7.438	<b>0,312</b>
2015	175	58	22,3	2.980	7.842	<b>0,380</b>
2016	151	69	24,9	1.781	6.055	<b>0,294</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1398</b>	<b>51</b>	<b>23,0</b>	<b>22.263</b>	<b>60.656</b>	<b>0,367</b>

Legenda: IRAS: Infecção relacionada à saúde; IA: incidência acumulada; DI : densidade de incidência; ATM-dia: antimicrobiano-dia; PAC-dia- paciente-dia.

Com relação à faixa de peso, 92% dos pacientes admitidos na unidade encontrava-se acima de 1.000 gramas, mas a densidade de incidência de IRAS por faixa de peso foi maior no grupo até 750g, como demonstrado na Tabela 2.

**Tabela 2- IRAS (total, incidência de densidade) e paciente-dia, por faixa de peso ao nascimento, em unidade neonatal de referência, Belo Horizonte-MG, Brasil, 2008 a 2016.**

FAIXA DE PESO	TOTAL DE IRAS	PAC-DIA	DI IRAS
Até 750g	99	2.858	34,6
De 751g até 1.000g	235	9.025	26,0
De 1.001g até 1.500g	232	11.455	20,3
De 1.501g até 2.500g	470	19.665	23,9
Acima de 2.501g	362	17.653	20,5
<b>TOTAL</b>	<b>1.398</b>	<b>60.656</b>	<b>23,0</b>

Legenda – IRAS: Infecção relacionada a saúde; DI: densidade de incidência; PAC-DIA: paciente-dia;

Ao analisar IRAS por topografia, observa-se maiores frequência e incidência de densidade de: sepsse com confirmação laboratorial tardia, seguida de infecção de pele/tecidos moles e sepses clínicas precoce e tardia (Tabela 3). Porém, ao retirar as infecções fúngicas (monilíase perineal n=213 e monilíase oral n=15) e as bacterianas sem necessidade de antimicrobiano sistêmico (conjuntivite n= 61, sinusite e otite todas com n=1) as sepses clínicas precoce e tardia ficam em segundo e terceiro lugar na densidade de incidências, respectivamente.

**TABELA 3- Frequência e densidade de incidências de IRAS por topografia, em unidade neonatal de referência, Belo Horizonte-MG, Brasil, 2008 a 2016.**

TOPOGRAFIAS	NÚMERO	FREQUÊNCIA	DI
Sepsse clínica – Precoce	222	15,9	3,7
Sepsse clínica – Tardia	208	14,9	3,4
Sepsse com confirmação laboratorial – Precoce	24	1,7	0,4
Sepsse com confirmação laboratorial – Tardia	378	27	6,2
Infecção do sistema nervoso central	41	2,9	0,7
Infecção do sistema cardiovascular	11	0,8	0,2
Infecção de olho, ouvido, nariz ou garganta	78	5,6	1,3
Infecção do trato gastrointestinal	57	4,1	0,9
Infecção do trato respiratório inferior	4	0,3	0,07

Pneumonia	83	5,9	1,4
Infecção de pele e tecidos moles	240	17,2	4,0
Infecção do trato Urinário	52	3,7	0,9
<b>Total Geral</b>	<b>1398</b>	<b>100</b>	<b>23</b>

Legenda: DI- densidade de incidência

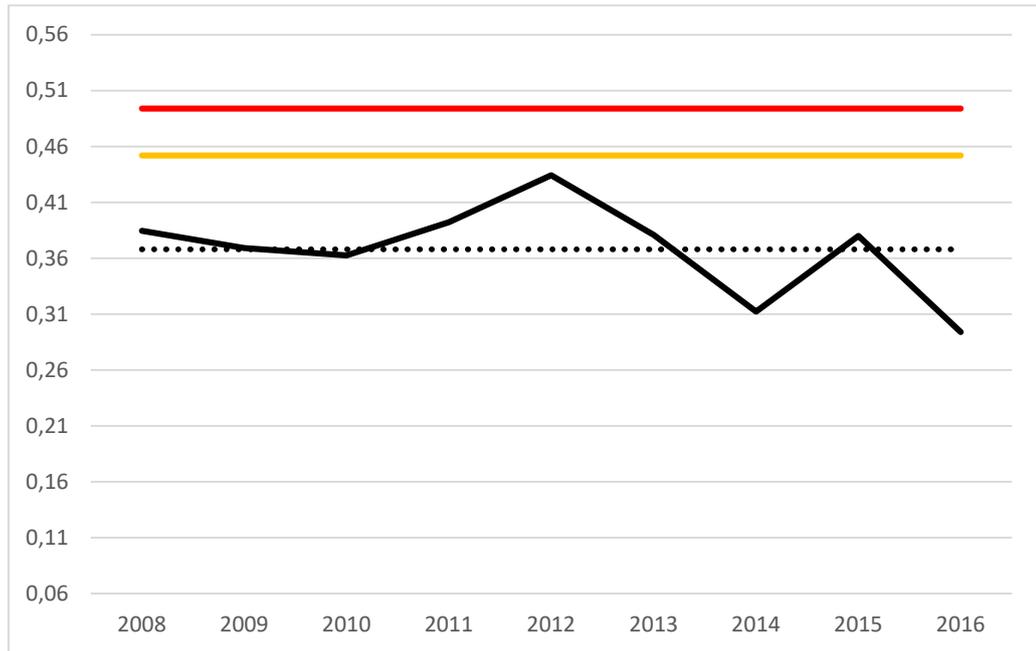
Nos oito anos estudados foram identificadas 36 infecções por bactérias multirresistentes, sendo que no ano de 2009 não foi identificado nenhuma IRAS por bactéria multirresistente. Os microrganismos e suas distribuições ao longo dos anos estão demonstrados na Tabela 4.

**TABELA 4 - Distribuição das bactérias multirresistentes em IRAS tardia, por ano, em unidade neonatal de referência, Belo Horizonte-MG, Brasil, 2008 a 2016.**

BACTÉRIA MULTI-RESISTENTES	2008	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	TOTAL GERAL
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	0	1	1	1	1	1	5
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	2	1	0	0	0	0	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	0	2	1	3	11	0	17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	1
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	0	0	2	0	0	0	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	0	0	1	0	0	0	5
<b>Total Geral</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>36</b>

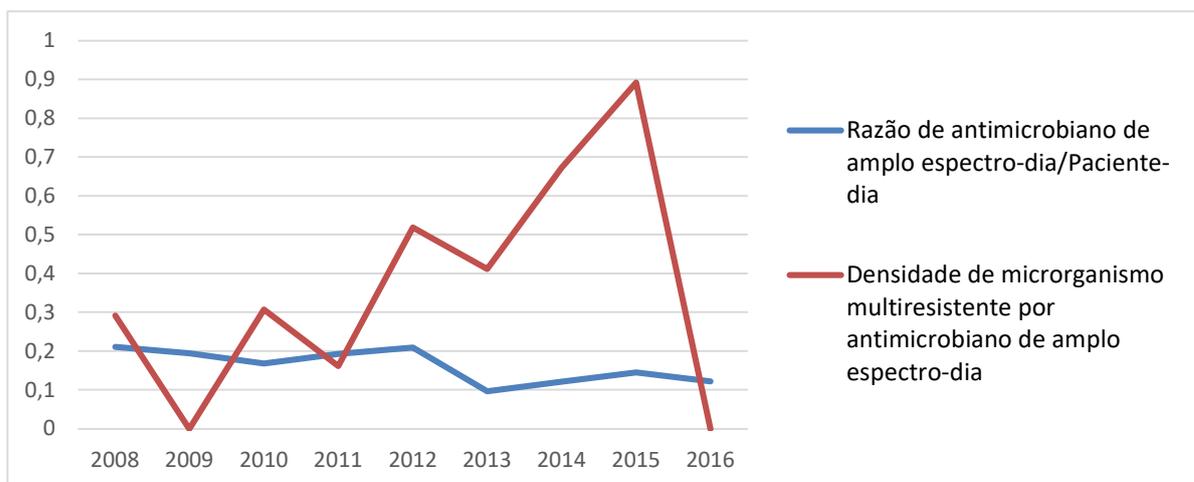
Ao analisar o Gráfico 1 é possível observar uma tendência a queda do uso de antimicrobiano-dia por paciente-dia em relação a carta controle da unidade, após o ano de 2012, o que foi utilizado para definir os períodos para comparação do uso de antimicrobiano e a notificação de sepse tardia por bactéria multirresistente.

**GRÁFICO 1- Carta-control - razão antimicrobiano-dia/paciente-dia, em unidade neonatal de referência, Belo Horizonte-MG, Brasil, 2008 a 2016.**



Para a razão de antimicrobiano de largo espectro-dia/pacientes-dia, uma curva semelhante a do Gráfico 1 é observada, com tendência de aumento de uso até 2012 e queda posterior. Porém, quando essa curva é sobreposta a curva de densidade de microrganismos multirresistentes, observa-se aumento progressivo (Gráfico 2).

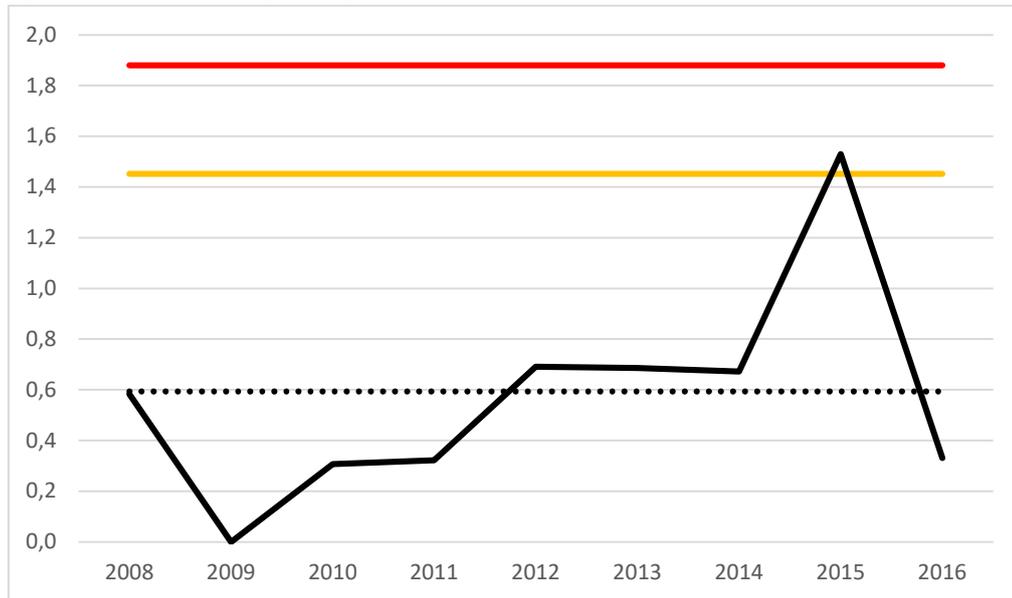
**GRAFICO 2 – Razão de ATM de amplo espectro-dia/pac-dia e densidade de microrganismo multiresistentes por paciente-dia, em unidade neonatal de referência, Belo Horizonte-MG, Brasil, 2008 a 2016.**



O aumento da densidade de microrganismos multirresistentes/paciente dia também pode ser observado na Carta Controle do Gráfico 3, alcançando o alerta em 2015, o que foi associado

ao aumento da notificação na frequência de bactérias *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL.

**GRÁFICO 3- Densidade de microrganismos multirresistentes/paciente-dia, em unidade neonatal de referência, Belo Horizonte-MG, Brasil, 2008 a 2016.**



Quando comparado os dois períodos definidos no estudo, ocorreu um aumento da densidade de microrganismo multirresistente por antimicrobiano de largo espectro-dia. Esse aumento foi observado quando foi feita a análise incluindo todos os antimicrobianos e para antimicrobianos de largo espectro com cobertura para Gram negativos avaliados (cefalosporina de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração) individualmente e em conjunto.

A análise do grupo dos carbapenêmicos e das cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração foi semelhante ao grupo de todos os antimicrobianos, com aumento significativo da densidade de microrganismos multirresistentes por cada antimicrobiano-dia. Porém, no grupo da ampicilina com sulbactam e amoxicilina com clavulanato ocorreu o inverso, com uma redução significativa da densidade. Com relação às bactérias Gram positivas, apesar do aumento dessa densidade entre os períodos, não houve significância estatística em relação a todos os antimicrobianos ou mesmo quando analisada apenas o uso de vancomicina. (Tabela 5).

**TABELA 5- Frequência de bactérias multirresistentes sobre antibiótico-dia por antimicrobiano para todas as bactérias Gram negativas e Gram positivas multirresistentes, em dois períodos, em unidade neonatal de referência, Belo Horizonte-MG, Brasil, 2008 a 2016.**

ANTIBIÓTICO	BACTÉRIAS MR		ATM-DIA		MR/ATM-DIA		P (MID TEST)
	1	2	1	2	1	2	
Meropenem/imipinem	8	15	970	761	6,2	17,1	0,0364
Cefalosporina de 3ª e 4ª gerações	8	15	1922	674	3,1	19,3	<b>0,0001</b>
Ampicilina e sulbactam/amoxicilina com clavulanato	8	15	4	204	1500	63,5	<b>&lt;0,0000</b>
Vancomicina/teicoplanina	2	2	4229	2117	0,5	0,9	0,5192
Todos os antibióticos de largo espectro (Gram positivo)	2	2	6241	3486	0,3	0,6	0,5865
Todos os antibióticos de largo espectro (Gram negativo)	8	15	6241	3486	1,0	3,7	<b>0,0048</b>
Todos os antibióticos de largo espectro (Todas as bactérias)	10	17	6241	3486	1,3	4,3	<b>0,0050</b>

Legenda: 1: período de 2008-2012; 2: período de 2013-2016

## DISCUSSÃO

Na Unidade Neonatal deste estudo observou-se maior número de paciente-dia nas faixas de peso de nascimento acima de 1.000 gramas. Identifica-se alta mortalidade entre os recém-nascidos com pesos de nascimento menores que 1.000g, e esses prematuros quando sobrevivem, geralmente, são expostos a maiores números de procedimentos invasivos e tempo de internação; fatores de risco comprovados pela literatura para IRAS, principalmente tardias, justificando a maior densidade de incidência de IRAS<sup>6,7,23</sup> e, conseqüentemente de ATM nessa faixa etária, principalmente em recém-nascidos menores de 750g.

No nosso estudo, ao contrário do que encontrou Landre-Paige<sup>24</sup>, ocorreu um aumento de bactérias multirresistentes apesar de ter ocorrido uma redução no uso de antimicrobianos de largo espectro, considerando ATM-dia. Uma das hipóteses que justifica essa redução foi a modificação do esquema empírico de vancomicina para tratamento de sepse neonatal tardia, devido a grande incidência de *Staphylococcus coagulase negativo* na unidade. Porém, estudos internacionais<sup>6,23,25,26</sup> e um estudo realizado na mesma Unidade Neonatal<sup>27</sup> demonstraram segurança na substituição da vancomicina por oxacilina, sem aumento de mortalidade. Observou-se na presente análise que ocorreu uma redução pela metade do uso da vancomicina no segundo período do estudo, refletindo também na redução da densidade total de

antimicrobianos de largo espectro. No entanto, isso não interfere na frequência total de bactéria multirresistentes devido a baixa incidência de IRAS por *Staphylococcus aureus* e *Enterococo sp.* na Unidade Neonatal deste estudo.

Desde 2002, o *Center for Diseases Control* (CDC, 2002) apresenta uma campanha, com recomendação de doze passos para a prevenção de resistência bacteriana, que reforça a necessidade da escolha criteriosa do antimicrobiano, pelo menor tempo necessário e restrição e adequação de acordo com resultados de culturas<sup>2,8,9,11,14,16,24</sup>. Outros Programas de *stewardship* também preconizam não só a redução do uso de antimicrobianos, mas também reforçam o seu uso com indicação adequada, pelo menor tempo possível e com restrição de espectro baseado nos resultados de culturas. Embora estudos na população neonatal sejam raros, há autores que avaliam a implementação desses programas em unidades neonatais e demonstraram ser possível a realização desses passos, com uso de antimicrobiano empírico por menor número de dias, tratamento de sepse clínica por cinco dias, o uso de oxacilina em esquema inicial para sepse tardia em detrimento da vancomicina e adequação baseada em cultura e não pela gravidade clínica<sup>2,9,14,16,24</sup>

Na unidade em estudo, apesar da redução dos dias de antimicrobianos a que foram expostos os recém-nascidos sob risco, considera-se que possa ter ocorrido utilização inadequada como terapia empírica, especialmente para sepse clínica, pois houve aumento significativo da densidade de bactérias multirresistentes em relação aos antimicrobianos de largo espectro-dia, quando considerada análise com todos os antimicrobianos; para o grupos de cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações e para os carbapenêmicos. A relação entre aumento de bactérias Gram negativas multirresistentes e esses dois grupos de antimicrobianos já é reconhecida na literatura<sup>2,5,9,12,14,15,17,18,20,28-32</sup>, principalmente, a relação entre o aumento de bactérias produtoras de ESBLs e o uso de cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações<sup>2,5,12,17,18,20,30-32</sup>. Na Unidade Neonatal deste estudo ocorreu um alerta devido a maior notificação de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL em 2015, reforçando a hipótese do uso empírico inadequado no segundo período do estudo.

Observa-se que houve uma redução da densidade de ampicilina com sulbactam e amoxicilina com clavulanato no segundo período. Isso pode ser explicado pelo fato que, esses antibióticos habitualmente não são utilizados na unidade, mas tiveram um aumento importante do uso no final de 2015 e início de 2016. O aumento se deu pela escassez de ampicilina, que é indicada

como tratamento de escolha para sepse precoce, no mercado e na instituição onde o estudo foi realizado. Alguns autores relacionam o uso de amoxicilina com clavulanato ao surgimento de bactérias produtoras de ESBL<sup>33</sup>, na nossa unidade o aumento do uso ocorreu após o controle do alerta, e muito próximo ao período final do estudo, talvez não tendo tempo hábil para observar a real associação dessa intercorrência com o aumento de multirresistente.

### LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Reconhecemos a possibilidade de vieses do estudo relacionados ao fato de ser um estudo observacional, sobre um tema multifatorial, em que não ocorreu controle de outros fatores que poderiam influenciar a incidência de infecções neonatais tardias por bactérias multirresistentes, como por exemplo, higienização das mãos da equipe e de instrumentos utilizados na assistência ao recém-nascido, distância entre leitos, relação profissional/paciente por nível de assistência.

### CONCLUSÃO

Nosso estudo indica que uso de antibióticos de largo espectro, principalmente, aqueles com cobertura para bactérias Gram negativas, está associado ao aumento das bactérias multirresistentes. Programas de *stewardship* são essenciais em Unidades Neonatais, especialmente ao considerar tratamento para sepse neonatal clínica, em que o uso de antimicrobiano empírico é utilizado, com frequência, inadequadamente e sem indicação, devido à dificuldade de critérios diagnósticos. Além da redução do uso de antimicrobianos, deve-se focar em sua indicação criteriosa, baseado também em culturas e em estudo do perfil microbiológico da unidade.

### REFERÊNCIAS

1. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2015;61(1):1-13.
2. Calil R, Marba ST, von Nowakonski A, Tresoldi AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control*. 2001;29(3):133-138.
3. Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H, Khasawneh W. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review. *Pediatr Neonatol*. 2017.
4. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):1-16, vii.

5. Abdel-Hady H, Hawas S, El-Daker M, El-Kady R. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2008;28(10):685-690.
6. Chiu C-H, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a Guideline to Reduce Vancomycin Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(4):273-278.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecção relacionados à assistência a saúde – Neonatologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
8. Patel SJ, Saiman L. Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol*. 2012;36(6):431-436.
9. Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(2):247-261.
10. Ramasethu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 22(5):278-283.
11. Cailes B, Vergnano S, Kortsalioudaki C, Heath P, Sharland M. The current and future roles of neonatal infection surveillance programmes in combating antimicrobial resistance. *Early Hum Dev*. 2015;91(11):613-618.
12. Tzialla C, Borghesi A, Serra G, Stronati M, Corsello G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr*. 2015;41:27.
13. Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2006;91(1):F72-F74.
14. Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(12):1047-1051.
15. Patel SJ, Saiman L. Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. *Clin Perinatol*. 2010;37(3):547-563.
16. Zingg W, Pfister R, Posfay-Barbe KM, Huttner B, Touveneau S, Pittet D. Secular trends in antibiotic use among neonates: 2001-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(5):365-370.
17. Murki S, Jonnala S, Mohammed F, Reddy A. Restriction of cephalosporins and control of extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing gram negative bacteria in a neonatal intensive care unit. *Indian Pediatrics*. 2010;47(9):785-788.
18. Pessoa-Silva CL, Meurer Moreira B, Camara Almeida V, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *J Hosp Infect*. 2003;53(3):198-206.
19. Bizzarro MJ, Gallagher PG. Antibiotic-Resistant Organisms in the Neonatal Intensive Care Unit. *Seminars in Perinatology*. 31(1):26-32.
20. Huang Y, Zhuang S, Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection*. 2007;35(5):339-345.
21. Brasil. Ministério da saúde. Portaria 2616/98. Regulamenta as ações de controle de infecção hospitalar no país. Brasília: Ministério da Saúde; 1998.
22. Center for Diseases Control and Prevention. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central line-associated Bloodstream Infection) De: 2015. Disponível em: [http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC\\_CLABSCurrent.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABSCurrent.pdf) Acesso: 05/02/18.

23. Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988–1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics* 2000;106(6):1387–90.
24. Landre-Peigne C, Ka AS, Peigne V, Bougere J, Seye MN, Imbert P. Efficacy of an infection control programme in reducing nosocomial bloodstream infections in a Senegalese neonatal unit. *Journal of Hospital Infection*. 2011;79(2):161-165.
25. Ericson JE, Thaden J, Cross HR, Clark RH, Fowler VG Jr, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M, Hornik CP, Smith PB; Antibacterial Resistance Leadership Group. No Survival Benefit With Empirical Vancomycin Therapy for Coagulase-negative Staphylococcal Bloodstream Infections in Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(4):371-5.
26. Hemels M, Hoogen A, A Verboon-Macielek M, Fleer A, G Krediet T. *A Seven-Year Survey of Management of Coagulase-Negative Staphylococcal Sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit: Vancomycin May Not Be Necessary as Empiric Therapy*. Vol 1002011.
27. Romanelli RMdC, Anchieta LM, Bueno e Silva AC, de Jesus LA, Rosado V, Clemente WT. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative Staphylococcus. *Jornal de Pediatria*. 2016;92(5):472-478.
28. Linkin DR, Fishman NO, Patel JB, Merrill JD, Lautenbach E. Risk Factors for Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in a Neonatal Intensive Care Unit. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2004;25(9):781-783.
29. SINGH N, PATEL KM, LÉGER M-M, et al. Risk of resistant infections with Enterobacteriaceae in hospitalized neonates. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002;21(11):1029-1033.
30. Flidel-Rimon O, Friedman S, Gradstein S, Bardenstein R, Shinwell ES. Reduction in multiresistant nosocomial infections in neonates following substitution of ceftazidime with piperacillin/tazobactam in empiric antibiotic therapy. *Acta Paediatrica*. 2003;92(10):1205-1207.
31. Tsai M-H, Chu S-M, Hsu J-F, et al. Risk Factors and Outcomes for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia in the NICU. *Pediatrics*. 2014.
32. Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman JM. Impact of empiric antibiotic use on development of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase bacteria in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):314-318.
33. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet*. 2000;355(9208):973-978.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No nosso estudo foi possível perceber que, embora tenha ocorrido uma queda no uso antimicrobianos, houve aumento do número IRAS por microrganismos multirresistentes, com aumento significativo da densidade de microrganismo MR por ATM-dia, inclusive por ATM de largo espectro-dia. Considera-se, então, que possa haver utilização inadequada desses agentes, principalmente em esquemas empíricos.

Em uma unidade por ser referência de alto risco, muitas vezes pela gravidade dos pacientes e pela dificuldade do diagnóstico clínico, a equipe médica utiliza antimicrobianos na suspeita de sepse neonatal. Esse estudo ressalta a importância de protocolos definidos e educação continuada, além de vínculo da equipe profissional a *stewardship* institucional para adequação de terapia antimicrobiana, com restrição de ATM, especialmente os de largo espectro.

## **ANEXO 1- RECOMENDAÇÕES DA ANVISA PARA OS DEMAIS DIAGNÓSTICOS DE IRAS EM NEONATOS**

### **- Infecção Relacionada ao Acesso Vascular**

As infecções de sítio de inserção dos acessos vasculares, geralmente são de menor gravidade do que as de corrente sanguínea. No entanto, elas merecem duas considerações importantes:

- Pode indicar contaminação do sítio de inserção do dispositivo e apontar para a possibilidade de uma intervenção preventiva específica.
- São indicadores de qualidade de assistência que podem ser aplicadas em vários ambientes, inclusive fora do ambiente de cuidados críticos.

### **- Infecções Relacionadas ao Acesso Vascular Central (IAVC)**

São definidas como a presença de sinais locais de infecção (secreção purulenta ou hiperemia), em pacientes sem diagnóstico concomitante de IPCS. A cultura do cateter e um exame de baixa especificidade e não é necessária para diagnóstico de IAVC.

### **- Infecção Relacionada ao Acesso Vascular Periférico (IAVP)**

São definidas como a presença de sinais locais de infecção (secreção purulenta ou celulite), com ou sem a presença de cordão inflamatório em pacientes sem diagnóstico concomitante de infecção primária de corrente sanguínea. A cultura de cateter e um exame de baixa especificidade e não deve ser utilizada para diagnóstico de IAVP.

### **- Endocardite**

**CRITÉRIO 1:** micro-organismo isolado em cultura da válvula ou presença de vegetação;

**CRITÉRIO 2:** pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (Temperatura axilar  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ); hipotermia (Temperatura axilar  $< 36,0^{\circ}\text{C}$ ); apneia; bradicardia. **E** pelo menos um dos seguintes eventos: mudança ou aparecimento de um novo sopro; fenômenos embólicos ou manifestações cutâneas (petéquias, aranhas vasculares, nódulos cutâneos dolorosos); insuficiência cardíaca congestiva; alteração da condução cardíaca; presença ou uso prévio de cateter central e instituição de terapia antimicrobiana para endocardite pelo médico e pelo menos um dos seguintes: Duas ou mais amostras de hemoculturas positivas; microorganismo visto no exame bacterioscópico da válvula se a cultura for negativa ou não realizada; visualização de vegetação durante o procedimento cirúrgico ou necropsia; evidência de vegetação vista no ecocardiograma seriado.

### **- Miocardite ou Pericardite**

**CRITÉRIO 1:** microorganismo isolado do tecido pericárdico ou fluido pericárdico obtido através de aspiração por agulha ou durante procedimento cirúrgico;

**CRITÉRIO 2:** pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (Temperatura axilar  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ); hipotermia (Temperatura axilar  $< 36,0^{\circ}\text{C}$ ); apneia; bradicardia; pulso paradoxal; aumento súbito da área cardíaca no curso de uma infecção purulenta; sinais de falência cardíaca. **E** pelo menos um dos seguintes: alteração do eletrocardiograma consistente com miocardite ou pericardite; histologia de tecido cardíaco evidenciando miocardite ou pericardite; aumento de 4

vezes o título específico de anticorpos com ou sem isolamento de vírus da faringe ou fezes; derrame pericárdico identificado pelo eletrocardiograma, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou angiografia.

**- Mediastinite**

**CRITÉRIO 1:** cultura de tecido mediastinal ou líquido mediastinal obtido durante o procedimento cirúrgico ou aspiração com agulha que resulte em crescimento de microrganismo;

**CRITÉRIO 2:** evidência de mediastinite vista durante procedimento cirúrgico ou exame histopatológico;

**CRITÉRIO 3:** pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (Temperatura axilar  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ); hipotermia (Temperatura axilar  $< 36,0^{\circ}\text{C}$ ); apneia; bradicardia ou instabilidade do esterno; dispneia; distensão das veias do pescoço com edema ou cianose facial; hiperdistensão da cabeça com o intuito de manter as vias aéreas pérvias. **E** pelo menos um dos seguintes: saída de secreção purulenta da área mediastinal; hemocultura positiva ou cultura positiva da secreção mediastinal; alargamento mediastinal visto ao RX.

**- Bronquite, traqueobronquite, bronquiolite, traqueíte (sem pneumonia).**

**CRITÉRIO 1:** não haver evidência clínica nem radiológica de pneumonia e pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (Temperatura axilar  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ); tosse; produção nova ou aumentada de escarro; roncosp; apneia; bradicardia ou desconforto respiratório. **E** pelo menos um dos seguintes: cultura positiva de material colhido por broncoscopia; teste de antígeno positivo das secreções respiratórias.

**- Infecção do trato respiratório alto (faringite, laringite e epiglote).**

**CRITÉRIO 1:** presença de abscesso visto em exame direto durante cirurgia ou exame histopatológico

**CRITÉRIO 2:** pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa reconhecida: febre (Temperatura axilar  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ) ou hipotermia (Temperatura axilar  $< 36,0^{\circ}\text{C}$ ), apneia; bradicardia; drenagem nasal ou exsudato purulento na garganta. **E** pelo menos um dos seguintes: microrganismo isolado de cultura de local específico; teste de antígeno positivo no sangue ou secreções respiratórias; diagnóstico clínico de infecção do trato respiratório alto.

**- Infecção da cavidade oral (boca, língua e gengivas).**

**CRITÉRIO 1:** cultura positiva de material colhido de drenagem purulenta da cavidade oral;

**CRITÉRIO 2:** abscesso ou outra evidência de infecção da cavidade oral vista sob exame direto, procedimento cirúrgico ou exame histopatológico;

**CRITÉRIO 3:** pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: abscesso; ulceração; placas esbranquiçadas e elevadas em mucosa inflamada ou placa na mucosa oral. **E** pelo menos um dos seguintes: microrganismo visto ao Gram; coloração com hidróxido de potássio positiva; visualização de células gigantes multinucleadas ao exame microscópico de raspado de mucosa; teste de antígeno positivo para patógenos de secreções orais; diagnóstico clínico e terapia com antifúngicos tópicos ou orais instituída.

### - Sinusite

**CRITÉRIO 1:** cultura positiva de material purulento colhido através da cavidade sinusal;

**CRITÉRIO 2:** pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (Temperatura axilar  $>37,5^{\circ}\text{C}$ ); dor; exsudato purulento ou obstrução nasal. **E** pelo menos um dos seguintes: transiluminada positiva; evidência radiológica de infecção.

### -Infecção intracraniana (abscesso cerebral, infecção subdural ou epidural, encefalite)

**CRITÉRIO 1:** paciente com micro-organismos cultivados do tecido cerebral ou duramáter;

**CRITÉRIO 2:** paciente com abscesso ou evidências de infecção intracraniana vistas durante cirurgia ou exame histopatológico;

**CRITÉRIO 3:** pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (Temperatura axilar  $>37,5^{\circ}\text{C}$ ) ou hipotermia (Temperatura axilar  $< 36,0^{\circ}\text{C}$ ), apneia; bradicardia; sinais neurológicos de localização ou mudança no nível de consciência; crise convulsiva. **E** instituição de terapia antimicrobiana adequada pelo médico e pelo menos um dos seguintes: microrganismo visto no exame do tecido cerebral ou do abscesso cerebral obtido através de aspiração por agulha, biopsia durante procedimento cirúrgico ou necropsia; evidencia radiológica de infecção, ou seja, alterações no ultrassom, tomografia computadorizada, ressonância magnética, mapeamento cerebral ou arteriografia. se houver concomitância de meningite e abscesso cerebral notificar como infecção intracraniana, ou seja, a mais grave.

### - Outras infecções do trato urinário (rim, ureter, bexiga, uretra ou tecidos circundantes retroperitoneais ou espaço perinéfrico)

**CRITÉRIO 1:** pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (T axilar  $>37,5^{\circ}\text{C}$ ); hipotermia (T axilar  $< 36,0^{\circ}\text{C}$ ); apneia; bradicardia; letargia ou vômitos. **E** pelo menos um dos seguintes: drenagem purulenta do sitio afetado e cultura positiva com germe compatível com o sitio da infecção suspeita; evidencia radiológica de infecção, ou seja, alteração do ultrassom, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou métodos com radioisótopos (Gálio ou Tecnécio); diagnostico ou tratamento de infecção do rim, ureter, bexiga, uretra, espaço retroperitoneal ou espaço perinéfrico feito pelo medico assistente;

**CRITÉRIO 2:** abscesso ou qualquer outra evidência de infecção visualizados durante a cirurgia ou durante um exame histopatológico.

### - Gastroenterite

**CRITÉRIO 1:** início agudo de diarreia (fezes líquidas com duração maior que 12h) com ou sem vômitos ou febre (Temperatura axilar  $>37,5^{\circ}\text{C}$ ), e ausência de outras causas não infecciosas (drogas, exacerbação aguda de doença crônica);

**CRITÉRIO 2:** presença de dois dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa reconhecida: náuseas; vômitos; dor abdominal. **E** pelo menos um dos seguintes: patógeno entérico isolado em coprocultura ou “swab” retal; patógeno entérico detectado pela presença de antígeno ou anticorpo presente nas fezes ou sangue; patógeno entérico detectado por alterações citoplásticas em cultura de tecidos.

**- Infecção intrabdominal: vesícula biliar, fígado (exceto hepatite viral), baço, pâncreas, peritônio, espaço subdiafragmático ou outros tecidos abdominais**

**CRITÉRIO 1:** micro-organismo isolado do material purulento do espaço intra-abdominal durante o procedimento cirúrgico ou por aspiração com agulha;

**CRITÉRIO 2:** evidência de abscesso ou infecção intra-abdominal durante o procedimento cirúrgico ou o exame direto patológico;

**CRITÉRIO 3:** pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (T axilar  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ); diarreia; vômitos, dor abdominal ou icterícia. **E** microrganismo isolado do dreno colocado cirurgicamente; bacterioscopia positiva (pelo Gram) do tecido ou da drenagem obtida por aspiração com agulha; hemocultura positiva e evidencia radiológica de infecção (achado do ultrassom, tomografia computadorizada, ressonância magnética, mapeamento com traçador radioativo ou RX de abdome).

**-Conjuntivite**

**CRITÉRIO 1:** exsudato purulento na conjuntiva ou tecidos contíguos (córnea, glândulas lacrimais e outros.);

**CRITÉRIO 2:** dor ou hiperemia da conjuntiva ou peri-orbital **E** pelo menos um dos seguintes: bacterioscopia com micro-organismo do exsudato do olho e presença de leucócitos; cultura positiva obtida de conjuntiva ou tecidos contíguos (córnea, glândulas lacrimais e outros.); teste de antígeno positivo (por ex. *Chlamydia trachomatis*, Herpes simples, adenovírus) do exsudato ou raspado conjuntival; cultura de vírus positiva.

**-Otite externa**

**CRITÉRIO 1:** patógeno cultivado de drenagem purulenta do canal auditivo;

**CRITÉRIO 2:** pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (Temperatura axilar  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ); dor, vermelhidão ou drenagem purulenta do canal auditivo **E** bacterioscopia positiva do material colhido.

**-Otite média**

**CRITÉRIO 1:** cultura positiva do fluido colhido do ouvido médio obtido por timpanocentese ou procedimento cirúrgico;

**CRITÉRIO 2:** pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (Temperatura axilar  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ); dor; sinais inflamatórios; retração ou diminuição da mobilidade do tímpano.

**- Mastoidite**

**CRITÉRIO 1:** cultura positiva para micro-organismo cultivado do material purulento de mastoide;

**CRITÉRIO 2:** pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (Temperatura axilar  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ); dor; desconforto; hiperemia; paralisia facial. **E** pelo menos um dos seguintes: microrganismo visualizado por Gram do material purulento obtido da mastoide; hemocultura positiva; teste de antígeno positivo no sangue.

**- Pele**

**CRITÉRIO 1:** drenagem purulenta de pústula, vesícula ou bolha;

**CRITÉRIO 2:** pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: dor; sensibilidade; vermelhidão ou calor. **E** pelo menos um dos seguintes: microrganismo isolado do sítio afetado colhido por punção ou drenagem (se o germe for de flora normal da pele devesse ter cultura pura); hemocultura positiva; teste de antígeno positivo do tecido envolvido ou sangue; presença de células gigantes multinucleadas ao exame microscópico do tecido afetado.

**- Tecido celular subcutâneo**

**CRITÉRIO 1:** cultura positiva de tecido ou material drenado do sítio afetado, drenagem purulenta do sítio afetado ou abscesso ou outra evidencia de infecção durante o procedimento cirúrgico ou exame histopatológico;

**CRITÉRIO 2:** pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas do sítio afetado, sem outra causa reconhecida: dor; calor; rubor e edema localizados. **E** pelo menos um dos seguintes: hemocultura positiva; teste de antígeno positivo feito no sangue ou urina.

**- Onfalite**

**CRITÉRIO 1:** eritema e drenagem purulenta do coto umbilical.

**CRITÉRIO 2:** eritema e/ou drenagem serosa do umbigo **E** pelo menos um dos seguintes: cultura positiva do material drenado ou colhido por aspiração com agulha; hemocultura positiva;

**- Pustulose da infância ou impetigo**

**CRITÉRIO 1:** uma ou mais pústulas e diagnóstico clínico de impetigo;

**CRITÉRIO 2:** uma ou mais pústulas e instituição de terapia antimicrobiana adequada pelo médico.

**- Osteomielite**

**CRITÉRIO 1:** micro-organismo isolado do osso;

**CRITÉRIO 2:** evidência de osteomielite no exame direto do osso durante procedimento cirúrgico ou exame histopatológico;

**CRITÉRIO 3:** pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem causa reconhecida: febre (T axilar  $>37,5^{\circ}\text{C}$ ); sensibilidade; dor; calor e rubor localizados ou drenagem do local suspeito da infecção óssea. **E** pelo menos um dos seguintes: microrganismo cultivado do sangue; evidência radiológica de infecção como alteração no RX, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou mapeamento ósseo com radioisótopos (Gálio, Tecnécio e outros.).

**- Infecção da articulação ou bursa**

**CRITÉRIO 1:** micro-organismo isolado em cultura do fluido articular ou do material de biópsia sinovial;

**CRITÉRIO 2:** evidência de infecção da articulação ou bursa durante cirurgia ou exame histopatológico;

**CRITÉRIO 3:** presença de dois dos seguintes achados clínicos sem outra causa reconhecida: dor articular; calor; edema; hipersensibilidade; evidência de derrame articular ou limitação de movimento articular. **E** presença de pelo menos um dos

seguintes: bacterioscopia do líquido articular positiva com micro-organismos e leucócitos vistos no Gram do líquido articular; pesquisa positiva de antígeno no sangue, urina e líquido articular; perfil celular e bioquímico do líquido articular compatível com infecção; evidencia radiológica de infecção na articulação ou bursa (RX, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou mapeamento com radioisótopos Tecnécio, Gálio e outros.).

## ANEXO 2- FOLHAS DE APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA



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.

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



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

Projeto: CAAE – 58973616.2.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli**  
Departamento de Ginecologia e Obstetria  
Faculdade de Medicina– UFMG

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 12 de setembro de 2016 o projeto de pesquisa intitulado “**Vigilância e controle de infecções hospitalares em neonatologia do Hospital das Clínicas da UFMG**”.

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

Profa. Dra. Vivian Resende  
Coordenadora do COEP-UFMG