

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

DIAGNÓSTICO DE SEPSE NEONATAL TARDIA ASSOCIADA AO
CATETER VENOSO CENTRAL EM UNIDADE NEONATAL SEGUNDO
CRITÉRIOS NACIONAIS E INTERNACIONAIS

CAROLINY ALVES PESSOA

Belo Horizonte

2018

CAROLINY ALVES PESSOA

**DIAGNÓSTICO DE SEPSE NEONATAL TARDIA ASSOCIADA AO
CATETER VENOSO CENTRAL EM UNIDADE NEONATAL SEGUNDO
CRITÉRIOS NACIONAIS E INTERNACIONAIS**

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do título de Mestre

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Co-orientadora: Elaine Alvarenga de Almeida Carvalho

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina - UFMG

2018

Pessoa, Carolyn Alves.
P475d Diagnóstico de sepse neonatal tardia associada ao cateter venoso central em unidade neonatal segundo critérios nacionais e internacionais [manuscrito]. / Carolyn Alves Pessoa. -- Belo Horizonte: 2018. 114f.
Orientador: Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana.
Coorientador: Elaine Alvarenga de Almeida Carvalho.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Sepse/diagnóstico. 2. Infecções Relacionadas a Cateter. 3. Cateteres Venosos Centrais. 4. Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. 5. Recém-Nascido. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Viana, Maria Cândida Ferrarez Bouzada. II. Carvalho, Elaine Alvarenga de Almeida. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.
NLM: WC 240

Bibliotecária Responsável: Cibele de Lourdes Buldrini Filogônio Silva CRB-6/999



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

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

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

**ESTUDO PROSPECTIVO DO DIAGNÓSTICO DE SEPSE NEONATAL TARDIA
ASSOCIADA AO CATETER VENOSO CENTRAL EM UNIDADE NEONATAL**

CAROLINY ALVES PESSOA

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 09 de março de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof.^a Maria Candida Ferrarez Bouzada Viana - Orientadora
UFMG


Prof.^a Elaine Alvarenga de Almeida Carvalho - Coorientadora
UFMG


Prof.^a Maria Aparecida Martins
UFMG


Prof.^a Ericka Viana Machado Carellos
UFMG

Belo Horizonte, 9 de março de 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez
Vice-Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida
Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof^a. Denise Maria Trombert de Oliveira
Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Ado Jorio de Vasconcelos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes
Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves
Coordenador Geral do Centro de Pós-Graduação: Prof. Luiz Armando Cunha de Marco
Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Selmo Geber
Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Maria do Carmo Barros de Melo

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

Coordenadora: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva
Subcoordenadora: Prof^a. Roberta Maia de C. Romanelli

COLEGIADO

Alexandre Rodrigues Ferreira - Titular; Benigna Maria de Oliveira - Suplente
Ana Cristina Simões e Silva - Titular; Leandro Fernandes Malloy Diniz - Suplente
Helena Maria Gonçalves Becker - Titular; Ana Cristina Côrtes Gama - Suplente
Jorge Andrade Pinto - Titular; Luana Caroline dos Santos - Suplente
Juliana Gurgel Giannetti - Titular; Ivani Novato Silva - Suplente
Sérgio Veloso Brant Pinheiro - Titular; Eugênia Ribeiro Valadares - Suplente
Roberta Maia de Castro Romanelli - Titular; Débora Marques de Miranda -
Suplente
Arabele Teixeira de Larcercda (Disc. Titular); Ariene Silva do Carmo (Disc.
Suplente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelas oportunidades de crescimento, pela presença constante em todos os momentos da minha vida e por ter colocado pessoas tão especiais ao meu lado.

À minha orientadora, Professora Doutora Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana, pela dedicação, apoio, paciência, e principalmente por ser um exemplo de profissional e indicar-me os caminhos para meu crescimento acadêmico.

À minha co-orientadora, Elaine Alvarenga de Almeida Carvalho, pelo carinho, apoio, paciência e pelo profissionalismo exemplar.

Aos recém-nascidos, meus agradecimentos em forma de oração, para que pudessem se recuperar, retornar aos seus lares para desfrutar do amor da família e aos seus pais, que mesmo em momentos tão difíceis, permitiram a participação de seus filhos nesta pesquisa.

À Renata e ao Bruno, cuja ajuda imprescindível na coleta de dados, facilitou imensamente meu trabalho, minha gratidão.

À equipe da Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas, principalmente à enfermagem, que direta ou indiretamente participaram desta pesquisa e por me acolher durante a coleta dos dados.

À minha mãe Neyde, agradeço infinitamente pelo exemplo de vida pautado na ética, por estar sempre ao meu lado e pelo carinho. Obrigada pelo amor incondicional nutrido por mim em todos os momentos da minha vida.

Ao meu pai (*in memoriam*) pelas lembranças de constante afeto, por ter acreditado em mim me fazendo crer que está sempre me protegendo de onde estiver. Amor, gratidão e saudades sempre.

Ao Leo que pelo companheirismo, amizade, paciência, apoio, alegria constante e amor, foi responsável, em grande parte, pela concretização desse trabalho. Obrigada por cuidar de nossa filha Beatriz, suprimindo tão bem a minha falta, enquanto eu me ausentava pelos caminhos dessa dissertação.

Às minhas irmãs Juliana e Marcela pelo apoio, por acreditarem e torcerem por mim.

À minha pequena Beatriz. Amor incondicional, amor da minha vida, razão pela qual nunca posso parar de lutar. Te amo para sempre, filha.

Aos meus tios por me apoiarem e acreditarem em mim sempre e por me adotarem como filha.

Aos enfermeiros e fisioterapeutas do Ambulatório Bias Fortes, especialmente à Letícia, Daisy, Iole e ao Júlio, pelos momentos vividos comigo nesse processo, por me ajudarem com tanta paciência e carinho, apoiando-me, compreendendo-me, cada um com sua peculiaridade. Obrigada por dividirem comigo as angústias e alegrias e ouvirem minhas dúvidas e desabaços. Foi de suma importância poder contar com vocês!

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, participaram desta minha caminhada, suavizando seus momentos difíceis, o meu “muito obrigada”!

“É que tem mais chão nos meus olhos do que cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça”.

Cora Coralina

RESUMO

Objetivo Investigar os critérios diagnósticos das infecções tardias associadas ao cateter venoso central (CVC) em uma Unidade Neonatal de um Hospital Universitário de Minas Gerais. **Método** - Estudo prospectivo, de coorte, onde foram coletados os dados clínicos e laboratoriais dos recém-nascidos com suspeita de sepse neonatal tardia associada ao CVC, internados na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de dezembro de 2015 a maio de 2017. Foram incluídos todos os recém-nascidos submetidos ao cateterismo central e excluídos aqueles nos quais o cateter foi inserido em ambiente externo à Unidade. O diagnóstico de sepse neonatal tardia associada ao cateter venoso central seguiu os critérios da ANVISA (2013) e do CDC/NHSN (2016). Para ambos os critérios, foram ajustados modelos univariados e as variáveis cujo valor-p foi \leq que 0,20 foram incluídas para análise no modelo multivariado. Na análise multivariada do critério ANVISA, foram feitos ajustes separados sendo o grupo 1 constituído de sinais clínicos, o grupo 2, do conjunto de exames laboratoriais e no grupo 3, foram incluídas as variáveis de ajuste dos grupos 1 e 2. Para ambos os critérios, foram mantidas no modelo final, as variáveis com valor-p \leq 0,05. A qualidade de ajuste dos modelos foi verificada pelo teste de Hosmer & Lemeshow e a análise estatística foi realizada no SPSS versão 20.0. **Resultados:** Dos 191 recém-nascidos com CVC avaliados, 92 RN tiveram suspeita de sepse neonatal tardia. Segundo critérios da ANVISA, 47 RN apresentaram um episódio de sepse neonatal tardia associada ao CVC e três apresentaram dois episódios cada

totalizando 53 episódios (33 infecções primárias de corrente sanguínea laboratorial e 20 infecções primárias de corrente sanguínea clínica). Pelo critério do CDC/NHSN, 20 episódios foram classificados como sepse neonatal tardia associada ao cateter venoso central.

Segundo os critérios da ANVISA, os dados clínicos candidatos ao modelo multivariado foram instabilidade térmica, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica e intolerância alimentar. E para as variáveis laboratoriais, permaneceram proteína C reativa, contagem de plaquetas, relação neutrófilos imaturos/neutrófilos totais e neutropenia. Nos grupos dos dados clínicos e dos dados laboratoriais as variáveis associadas significativamente com sepse neonatal tardia foram instabilidade hemodinâmica ($p=0,004$), proteína C reativa ($p=0,047$) e relação neutrófilos imaturos/neutrófilos totais ($p=0,011$). Após reajuste da análise, a proteína C reativa ($p= 0,047$) e a relação neutrófilos imaturos/neutrófilos totais ($p=0,011$) permaneceram no modelo. Segundo os critérios do CDC/NHSN, as variáveis candidatas ao modelo multivariado foram hipotermia ($p=0,018$) e hipertermia ($p=0,012$). Após ajuste de forma multivariada, hipotermia ($p=0,008$) e hipertermia ($p=0,006$) foram significativas ao nível de 0,05. **Conclusão** Instabilidade hemodinâmica, PCR e relação I/T apresentaram significância no diagnóstico de sepse neonatal tardia associada ao cateter venoso central segundo critério da ANVISA, e hipotermia e hipertermia segundo critério do CDC/NHSN.

Palavras-chave Cateter venoso central; Infecções relacionadas a cateter; Recém-nascido; Sepse; Diagnóstico; Unidades de terapia intensiva neonatal.

ABSTRACT

Objective: To investigate the diagnostic criteria of the late-onset (LOS) infections associated with the central venous catheter (CVC) in a Neonatal unit of a university Hospital of Minas Gerais. **Method:** prospective cohort study, where the clinical and laboratory data of the neonates with suspicion of late-onset neonatal sepsis associated with CVC were collected of the newborns admitted in the neonatal unit of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais from December 2015 to May 2017. All newborns submitted to the CVC were admitted to the study and those, in which the catheter was inserted in an external environment to the unit, were excluded. The diagnosis of LOS neonatal sepsis associated with the CVC followed the ANVISA and CDC/NHSN criteria. For both criteria, univariate models were adjusted and variables whose p-value was $\leq 0,20$, were included for the multivariate model. In the multivariate analysis of the ANVISA criterion, separate adjustments were made, with group 1 consisting of clinical signs, the group 2 of the laboratory tests and in the group 3, were made up of the adjustment variables of the groups 1 and 2. For both criteria, the variables with value-p ≤ 0.05 were kept in the final model. The quality of adjustment of the models was verified by the test of Hosmer & Lemeshow and the statistical analysis was performed in SPSS version 20.0. **Results:** Of the 191 newborns with CVC evaluated, 92 newborns had suspicion of sepsis. According to ANVISA criteria, 47 newborns had an episode of LOS sepsis associated with CVC, and three presented two episodes each, totaling 53 episodes (33 laboratory confirmed bloodstream infection and 20 clinical bloodstream). According to the CDC / NHSN criteria, 20 episodes were classified as LOS neonatal sepsis

associated with the CVC. According to ANVISA criteria, the clinical data candidates for the multivariate model were thermal instability, glucose intolerance, hemodynamic instability and food intolerance. For laboratory variables, C-reactive protein, platelet count, immature neutrophil / total neutrophil ratio and neutropenia remained. In the clinical data and laboratory data groups, the variables significantly associated with CVC-associated late-onset neonatal sepsis were hemodynamic instability ($p = 0.004$), C-reactive protein ($p = 0.047$), and immature neutrophils / total neutrophils ratio ($p = 0.011$). After readjustment of the analysis, the C reactive protein ($p = 0.047$) and the total immature neutrophils / neutrophils ratio ($p = 0.011$) remained which were significant at the 0.05 level. According to the CDC/NHSN criteria, the variables that were candidates for the multivariate model were hypothermia ($p = 0.018$) and hyperthermia ($p = 0.012$). After multivariate adjustment, hypothermia ($p = 0.008$) and hyperthermia ($p = 0.006$) remained. **Conclusion:** Hemodynamic instability, PCR and I/T ratio showed significance in the diagnosis of LOS neonatal sepsis associated with the CVC in infants according to ANVISA criteria and hypothermia and hyperthermia according to CDC/NHSN criteria.

Keywords: Central Venous Catheters; Catheter-Related Infections; Newborn; Sepsis; Clinical Diagnosis; Diagnosis; Intensive Care Units, Neonatal.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequado para idade gestacional
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAU	Cateter Umbilical
Bpm	Batimento por minuto
CDC	<i>Center for Diseases Control Prevention</i>
CLABSI	<i>Bloodstream Infection Central Line-associated</i>
COEP	Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos
CoNS	<i>Staphylococcus coagulase-negativa</i>
CPC	Cultura de ponta de cateter
CVC	Cateter venoso central
DI	Densidade de Incidência
DTP	Diferencial de tempo de positividade
ESBL	β -lactamases de espectro estendido
FIO ₂	Fração inspirada de oxigênio
GIG	Grande para idade gestacional
HABSI	Infecções associadas ao cuidado em saúde
HC	Hemocultura
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HSS	Sistema de pontuação hematológica
I/T	Imaturos/totais
IAC	Infecção Associada a Cateter Central
IC	Intervalo de Confiança
ICS	Infecção de corrente sanguínea
IPCS	Infecção Primária da Corrente Sanguínea
IPCSC	Infecção Primária da Corrente Sanguínea Clínica
IPCSL	Infecção Primária da Corrente Sanguínea Laboratorial
IQR	Intervalo Inter Quartil
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
IRC	Infecção relacionada a cateter
LC	Linha central

LCBI	Infecções da corrente sanguínea com confirmação laboratorial
MFC	Monitoramento de frequência cardíaca
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à Meticilina
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>
NPT	Nutrição Parenteral Total
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Proteína-C Reativa
PDR	Piora do desconforto respiratório
PICC	<i>Peripherally Inserted Central Catheter</i>
PIG	Pequeno para idade gestacional
PMN	Polimorfonucleares
PN	Peso ao nascimento
RN	Recém-Nascido
RNMBP	Recém-nascido muito baixo peso
RNPT	Recém-nascido pré-termo
SAC	Sepse Associada ao Cateter
SIM	Sistema de Informação de mortalidade
SLC	Sepse laboratorialmente confirmada
SRC	Sepse Relacionada ao Cateter
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TP-CVC	Tempo de positividade de cateter venoso central
TP-VP	Tempo de positividade de veia periférica
UCIN	Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal
UTIN	Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal
VP	Veia periférica
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

ARTIGO

Tabela 1: Dados clínicos de 92 recém-nascidos suspeitos de sepse neonatal tardia segundo critério CDC/NHSN, na vigência de uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas - UFMG, no período de 2015 a 2017.....	84
Tabela 2: Resultados dos modelos logísticos univariados para dados clínicos e exames laboratoriais de sepse neonatal tardia critério ANVISA, na vigência de uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas - UFMG, no período de 2015 a 2017.....	86
Tabela 3: Resultados do modelo logístico multivariado para dados clínicos e exames laboratoriais de sepse neonatal tardia associada ao CVC segundo critério ANVISA, na vigência de uso de cateter venoso central, de recém-nascidos internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas - UFMG, no período de 2015 a 2017.....	87
Tabela 4: Características dos 92 recém-nascidos com suspeita de sepse neonatal tardia em uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas - UFMG, no período de 2015 a 2017.....	109
Tabela 5: Perfil dos 191 recém-nascidos em uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas – UFMG, no período de 2015 a 2017.....	110
Tabela 6: Frequência das características ao nascimento, dos 162 recém-nascidos em uso de cateter venoso central, por grupos segundo classificação de	

sepsis pelo critério ANVISA, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas – UFMG, no período de 2015 a 2017..... 112

Tabela 7: Microrganismos e tempo de crescimento bacteriano das 95 hemoculturas analisadas dos pacientes em uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas – UFMG, no período de 2015 a 2017..... 113

Gráfico 1: Diagnósticos ao nascimento dos 191 recém-nascidos em uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas – UFMG, no período de 2015 a 2017. 114

LISTA DE FIGURAS

DISSERTAÇÃO

Figura 1 Fluxograma da população do estudo: recém-nascidos internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas - UFMG, no período de 2015 a 2017...70

ARTIGO

Figura 1: Fluxograma com classificação dos recém-nascidos com suspeita de sepse neonatal tardia associada ao cateter venoso central, segundo ANVISA e CDC/NHSN, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas - UFMG, no período de 2015 a 2017.....83

SUMÁRIO

1 - NOTA INICIAL	19
2 - INTRODUÇÃO	21
3 - REVISÃO DE LITERATURA	26
3.1 - EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE NEONATAL TARDIA	26
3.2 - MICROBIOLOGIA	30
3.3 - DIAGNÓSTICO.....	35
3.3.1. <i>Crítérios clínicos</i>	35
3.3.2. <i>Diagnóstico por Score Hematológico</i>	41
3.3.3. <i>Diagnóstico Microbiológico</i>	46
4 - OBJETIVO	57
4.1 - OBJETIVO GERAL.....	57
4.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
5 - CASUÍSTICA E MÉTODO	59
5.1 - TIPO DE ESTUDO	59
5.2 - POPULAÇÃO ALVO	59
5.2.1. <i>Crítérios de inclusão</i>	59
5.2.2. <i>Crítério de exclusão</i>	59
5.3 - CÁLCULO AMOSTRAL	60
5.4 - LOCAL DO ESTUDO	60
5.5 - OBTENÇÃO DOS DADOS	61
5.5.1. <i>Variáveis investigadas</i>	62
5.5.1. <i>Variáveis dependentes</i>	62

5.5.1.2. Variáveis independentes	63
5.6 - DEFINIÇÕES ADOTADAS	63
5.6.1. <i>Sepse neonatal tardia</i>	63
5.6.2. <i>Cateter venoso central</i>	63
5.6.3. <i>Sinais clínicos ANVISA</i>	63
5.6.3.1. Instabilidade térmica/distermia	64
5.6.3.2. Hiperglicemia	64
5.6.3.3. Apneia	64
5.6.3.4. Intolerância alimentar	64
5.6.3.5. Instabilidade hemodinâmica/choque	64
5.6.4. <i>Definições dos critérios para diagnóstico de infecção de corrente sanguínea, segundo critério ANVISA</i>	65
5.6.4.1. Infecção primária da corrente sanguínea laboratorial – IPCSL (LABORATORIALMENTE CONFIRMADA)	65
5.6.4.2. Infecção Primária da Corrente Sanguínea Clínica – IPCSC (SEM CONFIRMAÇÃO MICROBIOLÓGICA) ou SEPSE CLÍNICA	66
5.6.5. <i>Definições dos critérios para diagnóstico de infecção de corrente sanguínea associada ao CVC, segundo critério NHSN/CDC</i>	67
5.6.5.1. Infecção sanguínea confirmada laboratorialmente - critério 1	68
5.6.5.2. <i>Infecção sanguínea confirmada laboratorialmente - critério 3</i>	68
5.7. ANÁLISE DE DADOS	69
5.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA	71
5.9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	72
6 - RESULTADOS	73

6.1. ARTIGO.....	73
7 - CONCLUSÃO.....	96
8 - ANEXO I – PARECER COEP	98
9 - APÊNDICES.....	99
Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	99
Apêndice B - Protocolo de coleta de dados (frente).....	102
Apêndice C – Protocolo de coleta de dados (verso)	104
Apêndice D - Instrumento de coleta de dados – sinais clínicos (frente).....	105
Apêndice E - Instrumento de coleta de dados – exames laboratoriais (verso) ..	106
Apêndice F - Instrumento de coleta de dados - PA e dieta (frente)	107
Apêndice G - Instrumento de coleta de dados - PA e dieta (verso)	108
Apêndice H – Tabela 4.....	109
Apêndice I – Tabela 5	110
Apêndice J – Tabela 6	112
Apêndice K – Tabela 7	112
Apêndice L - Gráfico 1	114

1 Nota inicial

Formato de apresentação da dissertação

Esta dissertação foi elaborada conforme o modelo aprovado pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, que permite a sua confecção no formato de artigo científico a ser submetido ou já submetido a revista da área de saúde. O objetivo principal deste formato é aumentar a divulgação e o alcance dos estudos científicos realizados no âmbito da Pós-Graduação na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Sendo assim, a estruturação do trabalho foi realizada da seguinte maneira:

- Introdução
- Revisão dos temas centrais envolvidos na pesquisa
- Seção de objetivos
- Seção de casuística e método
- Seção de resultados e de discussão, apresentada sob a forma de um artigo original
 - ✓ Diagnóstico de sepse tardia associada ao cateter venoso central em recém-nascidos segundo critérios nacionais e internacionais
- Seção de conclusões
- Anexo e apêndices
 - ✓ Aprovação no comitê de ética
 - ✓ Termo de consentimento livre e esclarecido

- ✓ Instrumentos de coleta de dados
- ✓ Análise complementares

As referências estão listadas após cada seção e após o artigo de acordo com as normas Vancouver.

2 Introdução

Os recém-nascidos (RN), principalmente os pré-termos, apresentam maior risco de infecção e são relativamente imunocomprometidos devido à imaturidade do seu sistema imunológico (1,2). As infecções relacionadas às assistências à saúde (IRAS) são mais frequentes e, geralmente, mais graves em recém-nascidos do que em crianças maiores e em adultos devido à produção e função diminuídas dos componentes dos sistemas de defesa local e sistêmica, tanto da resposta inata quanto da resposta específica (2).

Estima-se que no Brasil, 60% da mortalidade infantil ocorram no período neonatal sendo a sepse uma das principais causas, conforme dados nacionais disponibilizados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) (3).

Os cateteres venosos centrais (CVC) são dispositivos invasivos que propiciam administração de líquidos intravenosos, nutrição parenteral e medicamentos (4) aos pacientes trazendo maior segurança nas infusões parenterais. São de utilização frequente nas práticas diárias de unidades de cuidados intensivos podendo ser utilizado na forma de cateter umbilical ou percutâneo como o PICC (*Peripherally Inserted Central Catheter*), e também aqueles inseridos por técnica cirúrgica. Além disso, podem ser inseridos à beira do leito por profissionais enfermeiros e médicos habilitados para a técnica e seu tempo de permanência é maior que os cateteres curtos de localização periférica.

A inserção do CVC é um procedimento invasivo e pela própria característica do paciente assistido em uma Unidade Neonatal, os episódios de infecção não são incomuns. A infecção da corrente sanguínea é uma

complicação bem conhecida devido ao uso do CVC e resulta em aumento da morbidade, mortalidade, duração da internação e dos custos hospitalares (5). Essas infecções apresentam importância epidemiológica expressiva e necessidade de vigilância sistemática com adequado diagnóstico.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) associada ao CVC é a principal infecção em Unidades de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN). Essas infecções estão contempladas dentro do conceito de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) considerando-se tardia, as infecções de origem hospitalar cuja evidência diagnóstica (clínica/laboratorial/microbiológica) ocorre após 48 horas de vida (3).

Segundo as definições do *Center for Diseases Control Prevention* (CDC), a Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorialmente Confirmada associada ao Cateter Venoso Central (CLABSI – *Bloodstream Infection Central Line-associated*) é uma infecção sanguínea confirmada em laboratório (LCBI) onde a linha central (LC) ou o cateter umbilical (CAU) permaneceu no local por mais que dois dias de calendário na data do evento, sendo o dia da colocação do dispositivo Dia 1, e a linha também estava presente na data do evento ou no dia anterior. Tais linhas continuam a ser elegíveis para CLABSI até que sejam descontinuadas ou no dia seguinte à retirada ou óbito do paciente (6).

Nos EUA a incidência de infecção associada a cateter central (IAC) em recém-nascidos varia entre 0,9/1000 CVC-dia (quando peso ao nascer maior que 2500g) e 2,5/1000 CVC-dia (quando o peso ao nascer menor que 750g)

(7). Foram relatadas ainda taxas variando de 0,93 a 18,5 infecções/1.000 CVC-dia (4,8–10).

Um estudo descritivo em UTIN de um hospital de referência de rede pública de Minas Gerais mostrou que a IPCS foi a principal infecção notificada correspondendo a 203 casos (62,5%) sendo que ao considerar apenas a sepse laboratorialmente confirmada (SLC), notificaram-se apenas 67 casos (33% do total de sepSES ou infecções de corrente sanguínea). No mesmo estudo, no período de 2008 a 2009 foram incluídos 889 recém-nascidos totalizando 14.256 pacientes/dia. A densidade de incidência geral foi de 22,8 por 1000 pacientes/dia sendo bem superior à descrita em países desenvolvidos como os Estados Unidos (5,2 a 8,9) e a densidade de incidência de infecção associada a cateter (IAC) foi de 18,15 /1000 CVC-dia (10).

Nos casos de suspeita de infecção associada ou relacionada ao CVC, à Cultura de Ponta de Cateter (CPC) ou Hemocultura (HC) de sangue refluído do cateter deve ser sempre realizada em conjunto com amostras de HC em veias periféricas (11,12).

Porém segundo alguns autores, 50% das CPC positivas, os microrganismos identificados não estão associados à bacteremia ou fungemia (12,13).

Ressalta-se que as diretrizes do CDC/NHSN não incluem a realização de CPC rotineira, mas apenas em casos de suspeita clínica de sepse relacionada ao cateter (SRC) ou sepse associado ao cateter (SAC), associado a HC de sangue periférico(11,14).

As condutas em relação ao diagnóstico e tratamento das infecções associadas aos dispositivos venosos centrais devem ser adequadas para

diminuir o tempo, o trabalho e os custos e principalmente para reduzir as consequências para o recém-nascido. O diagnóstico nem sempre segue as normas preconizadas para que a sepse associada ao CVC seja confirmada. Um fator complicador é a dificuldade em conseguir volume de sangue suficiente em recém-nascidos para uma ou duas hemoculturas ou a detecção do patógeno em caso de bacteremia intermitente. Portanto, investigar a ocorrência dos dados clínicos e exames laboratoriais presentes no diagnóstico das infecções associadas ao CVC em UTIN continua sendo importante visto que não há um modelo preciso para a prática clínica atual.

O presente estudo tem como objetivo investigar os critérios diagnósticos da sepse neonatal tardia associada ao cateter venoso central, de acordo com critérios da ANVISA e do CDC/NHSN, em unidade neonatal de referência de um Hospital Universitário de Minas Gerais.

Referências

1. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;6736(17):1–11.
2. Mussi-Pinhata MM, Do Nascimento SD. Neonatal nosocomial infections. [Portuguese] Infecoes neonatais hospitalares. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2001;77(SUPPL. 1):S81–96. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed5&AN=2001321269%5Cnhttp://sfx.scholarsportal.info/uhn?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:&issn=0021-7557&isbn=&volume=77&issue=SUPPL.+1&spage=S81&pages=S81-S96&date=2001&title=Jornal+de>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde: Neonatologia [Internet]. Brasília; 2013. Available at: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro3-Neonatologia.pdf>
4. Greenberg RG, Cochran KM, Smith PB, Edson BS. Effect of Catheter Dwell Time on Risk of Central Line – Associated Bloodstream Infection in Infants. *Pediatrics*. 2015;136(6):1080–8.
5. Deleers M, Dodémont M, Overmeire B Van, Hennequin Y, Vermeylen D.

- High positive predictive value of Gram stain on catheter-drawn blood samples for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in intensive care neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:691–6.
6. CDC/NHSN. National Healthcare Safety Network (NHSN) Overview Patient Safety Component Manual [Internet]. 2016. Available at: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmanual_current.pdf
 7. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control* [Internet]. 2013;41(4):286–300. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2013.01.002>
 8. Lepainteur M, Desroches M, Bourrel AS. Role of the Central Venous Catheter in Bloodstream Infections Caused by Coagulase-negative Staphylococci in Very Preterm Neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):622–8.
 9. Ponnusamy V, Venkatesh V, Curley A, Musonda P, Brown N, Tremlett C, et al. Segmental percutaneous central venous line cultures for diagnosis of catheter-related sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2012;97:273–8.
 10. Romanelli RM de C, Anchieta LM, Mourão MVA, Campos FA, Loyola FC, Jesus LA de, et al. Infecções relacionadas à assistência a saúde baseada em critérios internacionais, realizada em unidade neonatal de cuidados progressivos de referência de Belo Horizonte, MG. *Rev bras epidemiol* [Internet]. 2013;16(1):77–86. Available at: /scielo.php?script=sci_arttext&pid=&lang=pt
 11. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;49(1):1. Available at: <http://cid.oxfordjournals.org/content/49/1/1.full.pdf>
 12. Nasia Safdar, MD, MS; Jason P. Fine, PhD; and Dennis G. Maki M. Meta-Analysis: Methods for Diagnosing Intravascular Device-Related Bloodstream Infection. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):451–66.
 13. Dórea E, Castro TE de, Costa P, Kimura AF, Santos FG dos. Práticas de manejo do cateter central de inserção periférica em uma unidade neonatal. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2011;64(6):997–1002. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672011000600002&lang=pt
 14. McKibben L, Horan T, Tokars JI, Fowler G, Cardo DM, Pearson ML, et al. Guidance on public reporting of healthcare-associated infections: Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee. *Am J Infect Control*. 2005;33(4):217–26.

3 Revisão de Literatura

3.1 Epidemiologia da Sepsé Neonatal Tardia

Em 2014 foi publicado estudo brasileiro com objetivo de avaliar a aplicação de critérios nacionais para notificação de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em unidade neonatal, confrontando com critérios internacionais propostos pelo *National Healthcare Safety Network* (NHSN). Foram notificados no período do estudo, 522 episódios de IRAS tanto pelo critério nacional, quanto pelo critério do NHSN, com uma densidade de incidência (DI) de 27,28 infecções/1.000 pacientes-dia. Dos 822 recém-nascidos acompanhados 73,8% estavam na faixa de peso maior que 1.501 gramas, a DI e o percentual de pacientes com IRAS apresentaram-se mais elevados na faixa de peso menor que 750 gramas em comparação com os demais ($p < 0,001$). A sepsé foi a complicação infecciosa mais frequente com 58,3% dos casos ($n=305$) sendo 60% (183) episódios de sepsé neonatal tardia (1).

Um estudo norte americano realizado com objetivo de determinar os fatores de risco para sepsé, os organismos causais, e a mortalidade após a infecção, em uma grande e diversificada amostra de UTIN, verificou os resultados de culturas obtidas de recém-nascidos com muito baixo peso ao nascer (RNMBP) admitidas em 313 UTINs de 1997 a 2010. Mais de 108.000 crianças com MBP foram admitidas durante o período do estudo, ocorrendo a sepsé neonatal de início tardio em 14.628 delas (13,54%). Apesar de ser um estudo com grande tamanho amostral, apresentou limitação pela falta de

documentação de sinais clínicos ou resultados laboratoriais e a falta de informação sobre a presença e duração de CVC (2).

Em 2014 foi publicado um estudo belga de coorte histórico, de um único centro, que incluiu todos os recém-nascidos admitidos durante um período de 20 anos (1992 a 2011). Teve como objetivo analisar as tendências da incidência e distribuição de patógenos das infecções associadas ao cuidado em saúde. Foram considerados os critérios CDC/NHSN 2008 e a sepse foi classificada como definida e possível. Durante o período de estudo, não foi observada nenhuma tendência global significativa nas taxas de densidade de incidência total, definida e possível ($p=0,233$, $0,544$ e $0,765$, respectivamente). As taxas de infecção de corrente sanguínea por *Staphylococcus* coagulase-negativa (CoNS) variaram de 3,0/1.000 dias de internação a 3,5 em 2007 e 1,5/1.000 dias de internação em 2011. Já as taxas de infecção por *Staphylococcus aureus* variaram de 0 a 1,2/1.000 dias internação. A incidência de HABS foi maior em subgrupos particulares (MBP, idade gestacional muito baixa, nutrição parenteral total - NPT e ventilação mecânica) (3).

Outro estudo norte americano, publicado em 2013, teve como objetivo determinar se o risco diário de infecções de corrente sanguínea associadas ao CVC aumentava ao longo do tempo de permanência do PICC em recém-nascido de alto risco. Observou-se 149 infecções de corrente sanguínea associadas ao CVC entre 4797 PICC (3,1%). Dos 143 recém-nascidos com infecção, 54% eram do sexo masculino e o peso médio do nascimento foi de 1032 g. O tempo médio de inserção de PICC até a ocorrência da CLABS foi de 18 dias (intervalo de 1-166 dias). A incidência de infecção associados ao PICC foi de 1,66 por 1000 cateteres-dias (IC 95% 1,40-1,94) (4).

O relatório do *National Healthcare Safety Network* (NHSN) de 2011 mostrou uma taxa de infecção nas Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) nível III participantes, de 2,5, 2,0, 1,3, 0,9 e 0,9/1,000 cateteres-dia nos recém-nascidos ≤ 750 g, 751-1000g, 1001-1500g, 1501-2000g e >2000 g respectivamente. Quando se uniram as taxas das UCIN nível II e III as taxas relatadas para as mesmas estratificações de peso foram respectivamente 2,7, 1,9, 1,2, 0,7, 0,7 (5). O relatório do *National Healthcare Safety Network* (NHSN) referente a 2013 apresentou taxas de infecção nas UCIN nível III participantes, de 2,1, 1,3, 0,8, 0,6 e 0,7/1,000 cateteres-dia nos recém-nascidos ≤ 750 g, 751-1000g, 1001-1500g, 1501-2000g e >2000 g respectivamente. Quando se uniram as taxas das UCINs nível II e III as taxas relatadas para as mesmas estratificações de peso foram respectivamente 2,2, 1,9, 1,0, 0,6, 0,5, mostrando uma redução entre os anos de 2011 e 2013 (6).

Em um estudo norte americano de coorte retrospectivo publicado em 2015 foram incluídos 13.327 lactentes com 15.567 cateteres e 256.088 dias de cateter. A maioria dos cateteres foram PICC (14.451/15.567, 93%). A idade gestacional mediana foi de 29 semanas (Intervalo interquartil - IQR 26-33). A incidência de infecção de corrente sanguínea (ICS) associada ao PICC foi de 199/14.451 (1,4%). A incidência global de ICS foi de 0,93 por 1000/cateteres-dias. A incidência de ICS variou amplamente entre os hospitais estudados, sendo que 66 (47%) das 141 UTIN relataram zero de incidência. A incidência média de ICS associada ao CVC foi de 0,35 por 1000/cateteres-dia. Quando comparados com os recém-nascidos a termo, os prematuros nascidos com idade gestacional de 26 a 29 semanas com PICC apresentaram um risco significativamente maior de ICS associada ao CVC (7).

Estudo retrospectivo publicado em 2013 referente a lactentes internados na UTIN em um Centro Médico Universitário da Universidade de Vrije Universiteit Amsterdam, incluiu cento e noventa e seis lactentes e um total de 369 cateteres centrais. Ocorreram 50 episódios CLABSI em 48 lactentes. A incidência de ICS associada ao CVC foi de 18,1 infecções/1000 cateter-dia (IC 95% 13,7-23,8) com 78% dos episódios confirmados em laboratório. Destes casos confirmados por laboratório, cinco foram baseados em 1 ou 2 culturas de sangue positivas com um patógeno reconhecido, nove em 2 culturas de sangue positivas com um contaminante de pele comum, e 25 em uma única cultura de sangue positiva com um contaminante de pele comum. Todos os episódios de infecção de corrente sanguínea associada ao CVC ocorreram com mais de 48 h após a colocação (8).

Um estudo de coorte prospectivo com o objetivo de identificar preditores de remoção não eletiva de PICC em recém-nascidos incluiu uma amostra de 524 PICC inseridas em 436 recém-nascidos admitidos em UTIN de nível terciário de um hospital brasileiro, com um total de 6.200 cateteres-dia. Neste estudo, verificou-se que, após a remoção não eletiva de uma linha PICC por qualquer causa (incidência de 31,5/1.000 cateteres-dia), uma infecção sanguínea associada ao cateter foi a complicação mais comum nesses recém-nascidos (taxa de incidência de 11,5/1.000 cateteres-dia) (9).

3.2 Microbiologia

As ICS que ocorrem nos primeiros 30 dias de vida são mais comumente causadas por espécies de *Staphylococcus* coagulase-negativas (CoNS), seguidas de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* e bactérias bastonete Gram-negativo (10). Segundo Polin et al (2012), os *Staphylococcus coagulase-negativas* são responsáveis por cerca de 50% das infecções sanguíneas associadas ao CVC no recém-nascido. Outros agentes patogênicos incluem microrganismos Gram-negativos (cerca de 20%), *Staphylococcus aureus* (4 a 9%), *Enterococcus spp.* (3 a 5%) e *Candida spp.* (cerca de 10%)(11).

Estudo retrospectivo realizado com objetivo de investigar o tempo diferencial para positividade (DTP) de hemoculturas extraídas de veia periférica pareada à cultura de sangue refluído de CVC encontrou 32 episódios de infecção e 16 foram classificados como ICS relacionada ao CVC, sete classificados como não ICS relacionada ao CVC e nove como diagnóstico incerto. A maioria dos microrganismos isolados foram microrganismos da pele Gram-positivos. Eles incluíram *Staphylococcus aureus* em um episódio e *Staphylococcus* coagulase-negativa em 12 episódios representando 81% (13 de 16) de todos os isolados. Gram-negativos foram encontrados em três episódios sendo dois com *Pseudomonas aeruginosa* e um com *Serratia marcescens* (12).

Outro estudo foi realizado em UTIN de nível terciário da Tanzânia com o objetivo de determinar a prevalência da sepse neonatal tardia, preditores de hemocultura positiva, óbitos e susceptibilidade a agentes microbianos. Dos 300

recém-nascidos com sepse clínica, 179 (60%) foram diagnosticados como sepse tardia, sendo 92 (51,4%) sepse laboratorialmente confirmadas. As bactérias Gram-negativas 91 (61,1%) foram mais freqüentemente isoladas do que as bactérias Gram-positivas. Os isolados mais comuns foram *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Outros patógenos foram *Staphylococcus* coagulase-negativa, *Acinetobacter* spp, *Enterobacter* spp. e outras bactérias Gram-positivas (ex.: *Enterococcus* spp.). A maioria de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* foram resistentes à ampicilina e gentamicina, sendo elevada a proporção de bactérias Gram-positivas resistentes à cloxacilina (tratamento de primeira linha na unidade). Mais de 49% das bactérias Gram-negativas foram resistentes às cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona, cefotaxima e ceftazidima), sendo a maioria delas produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL). A maioria destes isolados Gram-negativos foi sensível à ciprofloxacina e ao meropenem. Entre os 32 *Staphylococcus aureus* 9 (28%) foram resistentes à Meticilina (MRSA) (13).

Um estudo de coorte prospectivo multicêntrico incluiu um total de 1.692 recém-nascidos admitidos em seis UTIN na Itália que foram observados e monitorados quanto ao desenvolvimento de infecção nosocomial durante a sua permanência hospitalar. Dos 255 episódios de infecção nosocomial observados, 182 (71,4%) foram episódios de sepse confirmada ou suspeita. Foram identificados 166 patógenos, sendo *Staphylococcus* coagulase-negativa (19,9%) o principal agente responsável pelas infecções nosocomiais, seguido pela *Klebsiella pneumoniae* (18,7%). Dos seis *Staphylococcus aureus* isolados, 4 (66,6%) foram resistentes à metilina. A resistência à vancomicina não foi

observada. Das 31 *Klebsiella pneumoniae* isoladas, 25 (80,6%) foram cepas ESBL (14).

Com o objetivo de analisar os determinantes clínicos, microbiológicos e moleculares da sepse de início tardio persistente por *Staphylococcus coagulase-negativa*, foi realizado estudo prospectivo, que inclui recém-nascidos acompanhados por um período de 2 anos em um Hospital Universitário da Grécia de nível terciário. Durante o período estudado, 72 RN foram diagnosticados com SEPSE NEONATAL TARDIA por CoNS (8,5% de todas as admissões na UTIN). Foram identificadas 170 hemoculturas positivas, 97(59,4%) com *Staphylococcus epidermidis*, 59 (31,8%) *Staphylococcus haemolyticus* e 14 (8,8%) com outros CoNS (15).

Estudo prospectivo realizado com dados de todos os recém-nascidos com muito baixo peso ao nascer (RNMBP) admitidos em 313 UTIN da América do Norte teve como objetivo determinar os fatores de risco para a sepse, os organismos causais e a mortalidade após a infecção. Mais de 108.000 RNMBP foram admitidas durante o período de estudo. Os microrganismos Gram-negativos foram os agentes patogênicos mais comumente isolados na sepse de início precoce (58,2%), e os microrganismos Gram-positivos foram mais comumente isolados na sepse neonatal tardia (61,4%). Dos 14.628 episódios de sepse neonatal tardia identificados, 61,4% foram por Gram-positivo sendo o CoNS responsável por 28,3% e o *Staphylococcus aureus* por 15,4% do total das sepSES. As bactérias Gram-negativas representaram 26,2% das infecções tardias sendo a *Escherichia coli* responsável por 6,2%, *Enterobacter* spp. por 4,9% e *Klebsiella* spp. por 6,8% (2).

Em estudo descritivo brasileiro publicado em 2013, o objetivo foi descrever a ocorrência de infecções relacionadas à assistência à saúde em uma unidade neonatal de um serviço público de referência. Em 325 episódios de infecção notificados, 203 (62,5%) foram infecção de corrente sanguínea (sepse). Houve isolamento de microrganismo em 122 (37,5%) de todos os episódios de infecção notificados. As principais bactérias isoladas foram as Gram-positivas, com destaque para *Staphylococcus coagulase-negativa* em 35 casos (28,7%) e *Staphylococcus aureus*, 16 casos (13,1%). Bactérias Gram-negativas estavam presentes em 25 casos com predomínio de *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella* spp. Além disso, houve identificação de fungos em sete casos (ex.: *Candida* spp.) (16).

Estudo holandês de coorte prospectivo com 142 RNPT com menos de 34 semanas internados em UTIN avaliou 187 episódios de suspeita de infecção. O objetivo foi desenvolver um normograma baseado em sinais clínicos para avaliar a probabilidade de ocorrência de sepse neonatal tardia sem o uso de investigação laboratorial. Foram encontradas 56 HC positivas, das quais seis foram consideradas contaminantes. Entre os 50 episódios de sepse comprovada, o *Staphylococcus epidermidis* foi o mais comum (50%), seguido do *Bacillus cereus* (28%), *Staphylococcus aureus* (12%), Gram-negativos (6%), *Streptococcus* spp. (2%) e *Candida* spp. (2%) (17).

Um estudo norte americano de coorte retrospectiva multicêntrica incluindo pacientes em UTIN com PICC inseridos entre janeiro de 2005 e junho de 2010 teve como objetivo determinar se o risco diário de ICS associada ao CVC aumenta ao longo do tempo de permanência dos cateteres centrais periféricos (PICC) em recém-nascidos de alto risco. Foram registradas 149 ICS

associadas ao CVC de 4797 PICC (3,1%). Os microrganismos mais comumente identificados foram os *Staphylococcus* coagulase-negativas 48 (32,2%) e trinta episódios com *Staphylococcus aureus* (20,1%), sendo cinco resistentes à metilina (MRSA). Outras bactérias isoladas foram *Candida* spp. (8,7%), *Enterococcus* spp. (8,1%), *Klebsiella* spp. (8,1%), *Enterobacter* spp. (5,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,4%) entre outros (4).

No período de 1989 a 2007, estudo em uma UTIN de Yale investigou preditores de mortalidade associada à sepse neonatal tardia incluindo categorias de microrganismos infectantes (Gram-negativo, Gram-positivo e fungos) e dados clínicos e laboratoriais. Houve um total de 424 infecções de correntes sanguínea em 424 crianças incluídas na análise final. Destes, 262 (61,8%) foram categorizados como Gram-positivos. Considerando o total de HC positivas, 160 (37,7%) foram *Staphylococcus* coagulase-negativa, 45 (10,6%) *Staphylococcus aureus*, 29 (6,8%) *Enterococcus faecalis*. Os Gram-negativos totalizaram 126 (29,7%) como Gram-negativos, sendo 32 (7,6%) *Escherichia coli*, 25 (5,9%) *Klebsiella pneumoniae*, 24 (5,7%) *Pseudomonas aeruginosa*, e 36 (8,5%) como fungos (18).

Pesquisadores belgas, em um estudo de coorte histórico, analisaram a incidência e a distribuição de patógenos nas infecções associadas à corrente sanguínea durante um período de 20 anos (1992-2011) em UTIN, em um hospital de nível terciário de referência. As 682 infecções de corrente sanguínea associadas ao cuidado em saúde foram causados por 717 patógenos. O *Staphylococcus* coagulase-negativa foi o patógeno mais frequente, representando 60,7% de todas as infecções. Destes CoNS, 183 (44%) foram confirmados e 231 (56%) eram foram possíveis infecções de

corrente sanguínea associadas ao cuidado em saúde. Os patógenos mais frequentemente recuperados foram as *Enterobacteriaceae* (16,0%), o *Staphylococcus aureus* (11,1%) e o *Enterococcus* spp. (6,2%). *Pseudomonas* spp. (2,5%) e *Candida* (1,2%) foram raramente encontrados. Seis isolados de *S. aureus* (7,9%) foram resistentes à metilina (MRSA) (3).

Em 2016, foi publicado um estudo retrospectivo caso-controle de lactentes em UTIN, realizado no período de 2003 a 2015, que desenvolveram ICS por CoNS associada ao CVC e teve como objetivo avaliar fatores de risco para esta infecção. Foram analisadas 6135 HC das quais 5576 não tiveram crescimento bacteriano. Foram excluídos 308 por crescimento de outros microrganismos, 63 por contaminação e três por outro foco infeccioso restando 185 HC. Destas, 76 foram infecções associadas ao CVC incluindo 17 bacteremias persistentes e 59 bacteremia não persistentes. O perfil de CoNS encontrado foi de 41 (54%) *Staphylococcus epidermidis*, 13 (17%) *Staphylococcus capitis* e 2 (2,6%) *Staphylococcus haemolyticus*. *Staphylococcus warneri*, *S. hominis* e *S. caprae* foram identificados em um episódio cada um (19).

3.3 Diagnóstico

3.3.1 Critérios clínicos

A identificação precisa e rápida das infecções de corrente sanguínea associada ao cateter é importante para um manejo oportuno e apropriado do paciente e atualmente é baseada em critérios clínicos e microbiológicos.

Sabendo-se que a sepse neonatal de início tardio em pré-termos é uma causa importante de morbidade e mortalidade, o diagnóstico precoce e correto é um desafio uma vez que apresentam sintomas que pode ser sutis e não específicos (17).

Em um estudo transversal prospectivo em unidade neonatal da Tanzânia entre março e novembro de 2009, 770 recém-nascidos foram admitidos durante o período de estudo e 300 (38,9%) foram diagnosticados com sepse neonatal segundo critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS). Dos 300 recém-nascidos com sepse neonatal clínica 121 (40%) e 179 (60%) apresentaram sepse precoce e tardia, respectivamente. A HC positiva foi encontrada em 57 (47,1%) e 92 (51,4%) RN com sepse precoce e tardia respectivamente (valor-p = 0,466). Os preditores de hemocultura positiva tanto na sepse neonatal precoce como tardia foram intolerância alimentar, letargia, cianose, líquido amniótico meconial, ruptura prematura da membrana e convulsão. As mortes ocorreram em 57 (19%) dos recém-nascidos, (p = 0,0001) e infecção com ESBL (p = 0,008) ou MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina) (valor-p = 0,008) isolados. Os fatores preditores de mortalidade foram cultura de sangue positivo (p = 0,0001), sepse por Gram-negativo (valor-p = 0,0001) e infecção com ESBL (valor-p = 0,008) ou MRSA (valor-p = 0,008) isolados. O estudo sugeriu que letargia, convulsão, intolerância alimentar, cianose, ruptura prematura da membrana e líquido amniótico meconial estão significativamente associados com hemocultura positiva, tanto na sepse precoce quanto na sepse neonatal tardia (13).

Um escore clínico composto por sete itens foi obtido a partir da análise de sinais individuais e foi publicado por um grupo no Norte da Índia.

Posteriormente, o mesmo grupo procurou validar esse escore em uma nova coorte de recém-nascidos para avaliar a sua utilidade às 0h e 24h após o aparecimento dos sinais clínicos de sepse e para avaliar a combinação desse escore clínico com testes laboratoriais para rastreamento da sepse. Os sete sinais clínicos no escore clínico incluíram gemência, distensão abdominal, estase gástrica, taquicardia, hipertermia, retrações torácicas e letargia. Foram avaliados 220 episódios de sepse entre 208 RN. O escore clínico foi calculado às 0h e 24h. Foi realizada uma triagem de sepse (taxa de sedimentação de micro eritrócitos, proteína C reativa, contagem absoluta de neutrófilos e proporção de neutrófilos imaturos/totais) e HC em todos os indivíduos no momento da admissão. A triagem laboratorial para sepse foi considerada 'positiva' se dois parâmetros fossem positivos. O desfecho de interesse foi 'sepse definida', confirmada por HC positiva. O escore clínico de 0h apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), Razão de probabilidade positiva e negativa de 90%, 22,5%, 30,3%, 85,7%, 1,16% e 0,44%, respectivamente. O escore clínico de 24 h apresentou maior especificidade (60,6%), porém menor sensibilidade do que o escore 0h. O rastreamento laboratorial para sepse apresentou sensibilidade e VPN de 48,3% e 78,3%, mas quando combinado com o escore clínico de 0h, a sensibilidade e o VPN aumentaram para 95 e 90,6%, respectivamente. Em conclusão, o "escore clínico", em combinação com o rastreamento laboratorial para sepse, pode ser usado pelos clínicos para descartar a sepse (20).

Estudo holandês, de coorte prospectivo, foi realizado em 142 pré-termos com menos de 34 semanas de idade gestacional internados na UTIN com suspeita de infecção. Durante 187 episódios, foram avaliados 21 sinais

clínicos. A sepse neonatal tardia foi definida como cultura de sangue comprovada e/ou sepse clínica, ocorrendo após três dias de vida. A regressão logística foi utilizada para desenvolver um nomograma para estimar a probabilidade de a sepse neonatal tardia estar presente em recém-nascidos. A sepse neonatal tardia foi encontrada em 48% dos episódios suspeitos. Os sinais clínicos associados à sepse foram: aumento do suporte respiratório (*Odds Ratio* - OR 3,6; intervalo de confiança (IC) de 95% 1,9-7,1), perfusão capilar (OR 2,2; IC 95% 1,1-4,5), palidez cutânea (OR 2,7; IC 95% 1,4-5,5); e cateter venoso central (OR 4,6; IC 95% 2,2-10,0). Concluíram que o aumento do suporte respiratório (OR: 3,63; IC: 1,85–7,11), perfusão capilar diminuída (OR: 2,20; IC: 1,09–4,48) e palidez cutânea (OR: 2,73; IC: 1,35–5,52) foram os sinais clínicos mais importantes sugestivos de sepse neonatal tardia em prematuros. Os sinais clínicos que foram muito inespecíficos para terem alguma utilidade em excluir o diagnóstico de sepse neonatal tardia foram instabilidade de temperatura, apneia, taquicardia, dispnéia, hiper e hipotermia, intolerância alimentar e irritabilidade (17).

Em uma metanálise foram revisados modelos de predição para facilitar o diagnóstico precoce da ICS tardia (≥ 48 h de vida) associada à assistência à saúde em recém-nascidos, melhores modelos e preditores clínicos agrupados. Foram incluídos estudos que avaliaram modelos de predição com sinais clínicos para ICS associada aos cuidados em saúde confirmada laboratorialmente. A população-alvo foi uma série consecutiva de recém-nascidos com suspeita de sepse neonatal tardia. Os preditores clínicos tiveram que ser registrados no momento, ou antes, da cultura. Os dados extraídos incluíram características populacionais, episódios suspeitos e confirmados em

laboratório, definições de parâmetros clínicos e *Odds Ratio* e parâmetros de acurácia diagnóstica. Foram encontrados nove artigos com 12 modelos de previsão representando 1295 suspeitos e 434 episódios de sepse confirmados por laboratório. Os modelos exibiram qualidade metodológica moderada a boa, uma grande variação na probabilidade pré-teste e acurácia diagnóstica insuficiente. A metanálise mostrou que letargia, palidez cutânea, nutrição parenteral total, infusão de lipídios e corticosteróides pós-natais foram preditivos para infecção de corrente sanguínea associada aos cuidados em saúde. A análise *post hoc* com recém-nascidos de idade gestacional baixa demonstrou que a apneia, bradicardia, letargia, palidez cutânea e baixa perfusão periférica foram preditores para infecção de corrente sanguínea associada aos cuidados em saúde. Concluiu-se que modelos de predição devem ser considerados como orientação e não como um indicador absoluto, porque todos têm uma acurácia diagnóstica limitada. A letargia e palidez cutânea para todos os recém-nascidos, bem como apneia e/ou bradicardia e baixa perfusão periférica para recém-nascidos de muito baixo peso foram os sinais clínicos mais significativos. No entanto, o contexto clínico do recém-nascido deve ser sempre considerado (21).

Em 2013, no Texas, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de recém-nascidos em UTIN com sepse clínica e *Staphylococcus* coagulase-negativa (CoNS) isolados de duas ou mais HC ou uma HC e um local estéril (infecção comprovada) ou CoNS isolados de uma HC e considerados significativos (infecção provável). No total, 98% de 40 episódios de sepse comprovada e 96% de 55 infecções prováveis ocorreram em lactentes com peso ao nascer (PN) <2000 g e gestação <34 semanas. Os achados clínicos

que mais frequentemente levaram a avaliação da sepse em todos os RN, independente da categoria de infecção, foram hipóxia, apneia e bradicardia e letargia. Após análise multivariada, no entanto, apenas a letargia e resíduos gástricos predisseram de forma independente, a infecção por CoNS (22).

Com o intuito de testar a hipótese de que o monitoramento de frequência cardíaca (MFC) adiciona informações aos sinais clínicos de doença no diagnóstico de sepse neonatal, foram registrados dados clínicos prospectivamente e o índice de MFC em 76 episódios de sepse comprovada e 80 episódios de sepse clínica na UTIN da Universidade da Virgínia em 337 RN com mais de sete dias de vida. Foi criado um índice de gravidade da doença com base em achados clínicos (intolerância alimentar; apneia grave com necessidade de ventilação por pressão positiva; aumento de 50% dos episódios de apneia dentro de 24 h em RN extubados e estáveis há três dias; relação I/T > 0.2; aumento do suporte respiratório e fração inspirada de oxigênio (FIO₂) de 25% do parâmetro basal; letargia ou hipotonia; instabilidade térmica (>38°C ou < 36,2°C) – dois episódios dentro de 8h; hiperglicemia (>180 mg/dL); contagem de leucócitos >25.000 ou < 5.000) e testes relevantes para a sepse. As pontuações foram derivadas de coeficientes de modelos de regressão multivariável e validadas internamente uma pontuação total. Foi determinada a relação do índice MFC com sinais clínicos individuais, testes laboratoriais e a pontuação total. Encontraram-se correlações altamente significativas do escore clínico e dos sinais clínicos individuais com o índice MFC. O índice clínico e o índice de MFC adicionaram informações independentes na predição da sepse e foram semelhantes em sepse clínica e comprovada. O escore clínico e o índice de monitoramento da frequência cardíaca subiram antes da sepse, e o

índice de MFC subiu em primeiro lugar. Os autores concluíram que os sinais clínicos de doença e monitoramento de frequência cardíaca adicionam informações independentes no diagnóstico de sepse neonatal (23).

3.3.2 *Diagnóstico por Escore Hematológico*

Os critérios clínicos são subjetivos, por isso, critérios laboratoriais têm sido incluídos em escores para melhorar a precisão diagnóstica da sepse neonatal. Para isto, Rodwell, Leslie e Tudehope (1988) desenvolveram um escore hematológico considerando 1 ponto para cada alteração a seguir: Leucocitose ou leucopenia (considerando leucocitose ≥ 25.000 ao nascimento ou ≥ 30.000 entre 12 e 24 horas ou acima de $21.000 \geq 48$ horas e leucopenia ≤ 5.000); neutrofilia ou neutropenia; elevação de neutrófilos imaturos; índice neutrofilico aumentado; razão dos neutrófilos imaturos sobre os segmentados $\geq 0,3$; alterações degenerativas nos neutrófilos com vacuolização e granulação tóxica; e plaquetopenia ($<150.000/\text{mm}^3$). Um escore ≥ 3 apresentou sensibilidade de 96% e especificidade de 78%, e um escore de 0, 1 ou 2 forneceu valor preditivo negativo de 99%. Apesar de bom desempenho do escore, não pode ser usado isoladamente já que não identifica 100% dos recém-nascidos sépticos (24).

Em um estudo feito em 2016 foram analisados os parâmetros hematológicos de Rodwell, incluindo as várias alterações observadas nos esfregaços periféricos de 160 recém-nascidos clinicamente suspeitos de sepse. Dos 160 RN, 28 (17,50%) casos tiveram sepse comprovada, 80 (50%) casos apresentaram sepse provável e em 52 (32,50%) casos não houve diagnóstico

de sepse. Dos 160 RN com sepse laboratorialmente comprovada, 116 (72,5%) apresentavam sepse neonatal de início precoce e 44 (27,50%) apresentavam sepse neonatal tardia. As características clínicas mais frequentes nos RN foram a recusa de alimentação em 53 (33,13%) e febre em 26 (16,25%). As categorias de pontuação total de Rodwell e os achados da cultura de sangue foram comparados. Dos 28 casos positivos em cultura, 20 (71,42%) foram com pontuação maior que 5 e 8 (28,57%) com pontuação entre 3 e 4. Dos 132 casos de cultura negativa, 79 (59,84%) estavam com pontuação de 0-2 e 48 (36,36%) tinham pontuação entre 3 e 4. Concluíram que o sistema de pontuação hematológica é uma ferramenta sensível, simples, rápida, econômica e prontamente disponível para o diagnóstico precoce da sepse neonatal tardia que poderia ajudar os clínicos no diagnóstico precoce da sepse neonatal e a exposição desnecessária de recém-nascidos a antibióticos (25).

Outro estudo feito com o intuito de avaliar o sistema de pontuação hematológica (HSS) proposto por Rodwell para o diagnóstico precoce de sepse neonatal. Foi realizado de forma prospectiva em um hospital de referência de cuidados terciários por um período de dois meses. Cada critério hematológico recebeu uma pontuação, baseada em sua presença, e a pontuação total foi calculada, sendo 10 o valor máximo encontrado. A relação de neutrófilos imaturos/totais (I/T) foi altamente sensível (90%), seguido da contagem de PMN imaturo (80%). A relação I/T foi altamente específica (96,6%), seguido da contagem de PMN imaturo (90%). O valor preditivo positivo foi maior para a relação I/T (100%), que foi útil na identificação de recém-nascidos que realmente apresentavam sepse. O valor preditivo negativo foi maior para a relação I/T (96,6%), ajudando a identificar os recém-nascidos que não

apresentavam sepse. Em relação à avaliação dos pontos de corte quanto maior a pontuação, maior a certeza de que a sepse estava presente sendo que a maioria dos recém-nascidos com sepse teve pontuação ≥ 5 (sensibilidade de 80% e especificidade de 90%) (26).

Em um estudo na Grécia sobre padrão atípico de sepse por *Staphylococcus* coagulase-negativa (CoNS), Dimitriou et al. (2011) analisaram os determinantes clínicos, microbiológicos e moleculares na sepse em recém-nascidos atendidos em unidades de cuidados intensivos neonatais. Os recém-nascidos com bacteremia por CoNS de início tardio foram estudados por um período de dois anos e foram comparados episódios de bacteremia não persistente e persistentes (≥ 3 hemoculturas positivas com mesma espécie de CoNS consecutivas com intervalo mínimo entre elas de 48h no mesmo episódio séptico). Vinte e nove lactentes com bacteremia persistentes e 43 não persistentes foram identificados, sem diferenças significativas entre os dois grupos quanto às características demográficas e clínicas (instabilidade térmica, Intolerância à dieta, piora do padrão respiratório e circulatório). Porém, em recém-nascidos com bacteremias persistentes, os níveis máximos de Proteína-C Reativa (PCR) foram mais altos e atingiram o pico em intervalos de tempo mais curtos. Nesse estudo, a sepse persistente por CoNS em recém-nascidos que necessitaram de terapia intensiva foi associada a trombocitopenia grave (15).

Publicado em 2017, um estudo incluiu 85 recém-nascidos com sepse clinicamente suspeita e teve como objetivo avaliar a utilidade do sistema de pontuação hematológica (HHS) no diagnóstico precoce da sepse neonatal e correlacionar estes parâmetros hematológicos com os resultados de

hemocultura. Todos os episódios suspeitos foram simultaneamente confirmados por cultura sanguínea. A pontuação de ≤ 2 foi interpretada como sepse improvável; pontuação 3-4 como a sepse possível e ≥ 5 com sepse ou infecção muito provável. Dos 31 RNs com sepse comprovada por hemocultura positiva, 11 (35,5%) casos apresentaram contagem de polimorfonucleares (PMN) imaturos $\leq 600/\text{mm}^3$ e 20 casos (64,5%) apresentaram contagem de PMN $> 600/\text{mm}^3$. Vinte e sete (87,1%) dos casos apresentaram baixa contagem de plaquetas de $\leq 150.000/\text{mm}^3$. Dos 31 casos de sepse comprovados (com cultura de sangue positiva), 18 (58,1%) recém-nascidos foram categorizados como sepse suspeita pelo escore HHS, 11 (35,5%) recém-nascidos classificados como sepse provável, e somente dois RN (6,5%) foram categorizados como sepse improvável. A sensibilidade foi de 93,55%, a especificidade foi de 81,48%, valor preditivo positivo (VPP) de 74,36% e valor preditivo negativo (VPN) de 95,65%, respectivamente (27).

Também com o objetivo de avaliar o papel do sistema de pontuação hematológica (HSS) no diagnóstico precoce da septicemia neonatal, um estudo prospectivo incluindo 100 recém-nascidos admitidos em UTI neonatal com casos clinicamente suspeitos teve os parâmetros hematológicos neonatais medidos em todos os casos e a cultura de sangue foi considerada como padrão-ouro de sepse comprovada. Apresentaram sepse comprovada em cultura 12 de 100 RN (12%). Na avaliação de vários parâmetros hematológicos, a contagem total de leucócitos, a contagem total de neutrófilos, a relação de I/T ($> 0,2$), a contagem total de PMN imaturos e a contagem de plaquetas apresentaram sensibilidade e valores preditivos negativos ótimos. Utilizando estes valores, o sistema de pontuação hematológica foi formulado de acordo

com Rodwell. Pontuação ≥ 4 teve uma sensibilidade de 100%, especificidade de 60%, com VPP 26% e VPN 100%. Considerando a alta sensibilidade e o valor preditivo negativo, o estudo em questão mostrou que o escore ≥ 4 foi mais confiável como ferramenta de seleção para sepse do que qualquer parâmetro hematológico individual (28).

Em uma publicação Norte Americana foram abordados biomarcadores para diagnóstico rápido da sepse neonatal. Empregaram-se classificadores de análise de correlação canônica (CCA) e máquina de vetores de suporte esparso (SSVM) para selecionar o melhor subconjunto de biomarcadores de um grande conjunto de biomarcadores que estão mais correlacionados com a infecção. Um total de 1383 avaliações de sepse foi realizado em 749 recém-nascidos durante o período de estudo. As HC, hemograma e dados de neutrófilos CD64 foram obtidos para um $n=674$ das avaliações de sepse. Dividiram as avaliações em três grupos: (1) grupo séptico com HC positiva ($n_1=37$), (2) grupo séptico clinicamente provável ($n_2=290$) e (3) grupo não séptico ($n_3=347$). Combinaram os grupos 1 e 2 e os rotularam como sepse. A análise baseou-se na comparação entre esse grupo séptico combinado ($n_s=327$) e grupo não séptico ($n_n=347$). Encontraram um conjunto de cinco biomarcadores que representaram a informação diagnóstica essencial da sepse (por ordem de importância): bastonetes, segmentados, plaquetas, neutrófilos CD64 e leucócitos totais. Além disso, o desempenho diagnóstico do conjunto de biomarcadores foi significativamente maior que o de biomarcadores individuais isolados (29).

Em 2016 foi publicado estudo japonês que teve como objetivos avaliar fatores de risco para o desenvolvimento de bacteremia persistente devido a

infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter venoso central por CoNS em lactentes, a fim de identificar aqueles que necessitavam de manejo precoce imediato. Durante o período de estudo, obtiveram 6135 hemoculturas, destas, 559 foram positivas e os restantes, 5576, apresentaram resultado negativo. Detectou-se CoNS a partir de 253 hemoculturas. Na análise multivariada, a bacteremia persistente foi significativamente associada à contagem de plaquetas $<100,000/\text{mL}$ (OR: 7,80; IC 95%: 1,78-34,28; $p = 0,007$). A mediana da contagem de plaquetas no início da infecção de corrente sanguínea associada ao CVC foi significativamente diminuída na bacteremia persistente [$76 \times 10^9/\text{L}$ (IQR 36-90 $\times 10^9/\text{L}$)] em comparação com bacteremia não persistente [$179 \times 10^9/\text{L}$ (IQR 110-302 $\times 10^9/\text{L}$)], $p = 0,001$ (19).

3.3.3 Diagnóstico Microbiológico

A HC é o padrão-ouro para o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea, porém, seu resultado geralmente é demorado. Os modelos de predição são empregados para facilitar o diagnóstico e tratamento precoces (21).

A infecção de corrente sanguínea associada ao CVC é considerada quando este está presente no momento do diagnóstico ou até 48 horas após a sua remoção, não havendo tempo mínimo de permanência do cateter para considerá-lo como associado à infecção (30).

Um estudo retrospectivo realizado na Bélgica na unidade de terapia intensiva neonatal do Hospital Universitário Erasme avaliou o valor da coloração de Gram de gota em amostras de sangue extraídas do cateter de

recém-nascidos com suspeita de ICS relacionada ao CVC. Ambas as amostras de sangue extraído de CVC e de veia periférica foram obtidas de recém-nascidos com suspeita clínica de sepse. A HC quantitativa pareada foi utilizada como padrão para definir a ICS relacionada ao CVC. Dos 397 episódios de ICS relacionados ao CVC suspeitos, 35 foram confirmados. Dos 30 RN com Gram-positivo no refluído de cateter, 28 tiveram infecção relacionada ao CVC confirmada. A sensibilidade foi de 80%, especificidade de 99,4%, valor preditivo positivo de 93,3% e valor preditivo negativo de 98,1%. A coloração de Gram de amostra sanguínea extraída de CVC foi considerada um método viável para detectar rapidamente a ICS relacionada ao CVC (<1 hora) sem a retirada do cateter (31).

No Reino Unido um estudo prospectivo sobre o cultivo de segmentos do cateter (sendo ponta, segmento médio e proximal), incluiu 189 CVC, sendo 142 (75%) de RN sem suspeita de sepse, e 47 (25%) de RN com suspeita de sepse clínica. As taxas comparativas de positividade da cultura segmentar e seus valores preditivos positivos para sepse relacionada ao cateter foram semelhantes para todos os segmentos. O diagnóstico de sepse relacionada a cateter não foi melhorado com a cultura dos segmentos médio, proximal ou pela combinação dos três em relação à cultura da ponta do cateter (32).

Outro estudo em UTIN do Hospital Universitário de Antuérpia na Bélgica com culturas pareadas, retrospectivo, em um período de aproximadamente 7,5 anos, foram incluídos 32 episódios de ICS. Destes, 16 foram classificados como ICS relacionada ao CVC, sete com não ICS e nove como diagnóstico incerto. Nas ICS relacionada ao CVC, as HC extraídas de um CVC foram positivas mais precocemente do que as HC de veias periféricas.

Verificou-se que o tempo de positividade (TP) era significativamente mais curto para as HC extraídas por CVC em comparação com HC extraídas por veia periférica (VP) em ICS relacionada ao CVC, enquanto que não havia diferença significativa entre tempo de positividade de CVC (TP-CVC) e tempo de positividade de veia periférica (TP-VP) na ausência de ICS relacionada ao CVC. Além disso, o diferencial de tempo de positividade (DTP) foi significativamente mais longo na ICS relacionadas ao CVC (10,42 horas) comparado com o DTP em não-ICS (0,33 horas). Na análise da curva ROC, o ponto de corte ótimo do diferencial de tempo de positividade para o diagnóstico de sepse relacionada ao CVC foi > 1 hora, com sensibilidade de 94%, especificidade de 71%, valor preditivo positivo de 88% e valor preditivo negativo de 83%. Concluindo que o DTP de HC pareadas pode ter algum potencial no diagnóstico de infecções por CVC em paciente em UTIN (12).

Nos EUA realizou-se um estudo prospectivo com o objetivo de determinar a necessidade de HC de múltiplos locais para detecção de sepse em RN. Um total de 186 culturas pareadas foi realizado para avaliação de sepse precoce em 186 RN, enquanto 83 pares foram desenhados para avaliação de sepse tardia em 43 RN. No total, 20 (9,2%) de 216 recém-nascidos tiveram 22 episódios de sepse comprovada por cultura com uma média de idade de 18 dias. Todos os recém-nascidos com HC positivas tiveram o mesmo organismo com padrão de sensibilidade semelhante nos dois sítios periféricos diferentes. Os outros 196 recém-nascidos do estudo tiveram HC negativas em ambas as amostras. Uma vez que nenhum RN apresentou duas HC com bacteriano, os dados indicaram que o diagnóstico de sepse teria sido

feito corretamente em todos os recém-nascidos com uma única amostra de sangue (33).

Em 2011 um estudo apresentado por Pérez-Parra et al, coletou-se 992 pontas de cateter de 740 paciente (todas as pontas de cateter de pacientes hospitalizados com CVC independente da idade) e foram randomizadas em dois grupos. No grupo A (426 cateteres de 318 pacientes) a ponta de cateter era cultivada simultaneamente à HC e os resultados reportados rotineiramente. No grupo B (429 cateteres de 322 pacientes) a ponta de cateter era armazenada a 4°C e somente cultivada no caso de crescimento de microrganismo em HC periférica. Neste estudo, observou-se significativo aumento do tempo de uso de antibiótico (10 dias *versus* 8 dias, $p=0,03$) e no número de doses diárias definida de antibiótico (DDD) (10,8 DDD *versus* 7,5 DDD; $p=0,03$) nos pacientes sem bacteremia ou fungemia no grupo A em relação ao grupo B. Se todas as pontas dos cateteres vasculares forem processadas de acordo com a rotina B, a carga de trabalho do laboratório de microbiologia diminuiria em 77% do total do número de cateteres processados. Diante do exposto, concluiu-se que não seria aconselhável que os laboratórios de microbiologia cultivassem pontas de cateter em pacientes sem bacteremia ou fungemia (34).

Um estudo realizado em hospital de referência de Belo Horizonte, mostrou que de 683 culturas de ponta de cateter (CPC) positivas apenas 220 tiveram HC periférica simultânea realizada representando 32,2%. Destas últimas, 74,1% apresentaram resultado positivo, com mesmo microrganismo e perfil fenotípico sendo definido como SRC. Ainda no mesmo estudo, concluiu-se que a utilização de CPC isolados induz à utilização de antibiótico (ATB)

levando ao maior risco de seleção de bactérias multirresistentes podendo inferir que há uma confiança nos resultados apenas da CPC para nortear a conduta e instituir a antibioticoterapia. Este estudo, porém, aborda toda a população internada no referido hospital, o que subestima a análise da população neonatal (35).

Na Unidade Neonatal do Hospital Universitário da Escola de Medicina de Botucatu, um estudo prospectivo avaliou métodos semi-quantitativos e qualitativos de cultura de cateter para o diagnóstico de infecção relacionada ao cateter (IRC) em recém-nascidos. As culturas de ponta de cateter foram realizadas com técnicas semiquantitativas e qualitativas. Para o diagnóstico de IRC, foram identificados microrganismos isolados de culturas de cateter e de HC de sangue periférico e submetidos ao teste de susceptibilidade do agente. O padrão-ouro foi o diagnóstico de IRC quando o mesmo microrganismo (espécie e perfil de suscetibilidade a agentes) foi isolado tanto da ponta de cateter, quanto da cultura de sangue periférico. Um total de 85 cateteres de 63 recém-nascidos foi incluído no estudo. O método de cultura semiquantitativo, apesar de apresentar menor sensibilidade (90%), verificou-se maior especificidade (71%) quando comparado a 100% de sensibilidade e 60% de especificidade no método qualitativo. O método semiquantitativo de cultura de cateter mostrou-se vantajoso para o diagnóstico de IRC em recém-nascidos quando comparado ao método qualitativo conservador (36).

Um ensaio de reação em cadeia polimerase quantitativo para DNA de *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus capitis* foi desenvolvido para detectar o DNA em CVC usado em recém-nascido pré-termo. O desenho do estudo de reação em cadeia polimerase foi testado em dois grupos de CVC –

culturas convencionais positivas (n = 24) e negativas (n = 63). Também foi investigada retrospectivamente a carga de DNA de CVC com culturas bacterianas negativas e obtidas de 34 RN muito prematuros com ICS relacionada ao CVC estabelecida por critérios clínicos e biológicos convencionais. A abordagem molecular permitiu a detecção de DNA correspondente em todos os cateteres de culturas positivas. Entre 34 episódios de ICS relacionada a cateter com cultura de CVC negativa, 8 (23,5%) apresentaram um sinal positivo de reação em cadeia polimerase (5 *S. Epidermidis* e 3 *S. capitis*) sendo as mesma espécies que o isolado da HC. O trabalho enfatizou a importância de esforços sustentados no desenvolvimento de critérios clínicos e/ou biológicos alternativos para identificar com precisão a ICS relacionada ao CVC na população específica de recém-nascidos muito prematuros (37).

Referências

1. Ferreira J, Bouzada MCF, De Jesus LA, Cortes MDCW, Armond GA, Clemente WT, et al. Evaluation of national healthcare related infection criteria for epidemiological surveillance in neonatology. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(4):389–95.
2. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012;88(SUPPL.2):69–74.
3. Verstraete E, Boelens J, Coen K De, Claeys G, Vogelaers D, Vanhaesebrouck P, et al. Healthcare-Associated Bloodstream Infections in a Neonatal Intensive Care Unit over a 20-Year Period (1992–2011): Trends in Incidence, Pathogens, and Mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2014;35(5):511–8. Available at: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X00191706/ty>

pe/journal_article

4. Milstone AM, Reich NG, Advani S, Yuan G, Bryant K, Coffin SE, et al. Catheter Dwell Time and CLABSIs in Neonates With PICCs: A Multicenter Cohort Study. *Pediatrics* [Internet]. 2013;132(6):e1609–15. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-1645>
5. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control* [Internet]. 2013;41(4):286–300. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2013.01.002>
6. Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, Gross C, Malpiedi PJ, Peterson KD, et al. National healthcare safety network report, data summary for 2013, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2015;43(3):206–21.
7. Greenberg RG, Cochran KM, Smith PB, Edson BS. Effect of Catheter Dwell Time on Risk of Central Line – Associated Bloodstream Infection in Infants. *Pediatrics*. 2015;136(6):1080–8.
8. Yumani DF, van den Dungen FA, van Weissenbruch MM. Incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *Acta Paediatr* [Internet]. 2013;102(7):e293–8. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/apa.12256>
9. Costa P, Kimura AF, Brandon DH, Damiani LP. Predictors of Nonelective Removal of Peripherally Inserted Central Catheters in Infants. *Biol Res Nurs* [Internet]. 2016;18(2):173–80. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1099800415590856>
10. Hooven TA, Polin RA. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: A review. *Early Hum Dev* [Internet]. 2014;90(SUPPL.1):S4–6. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(14\)70002-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(14)70002-7)
11. Polin RA, Denson S, Brady MT, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Epidemiology and Diagnosis of Health Care-Associated Infections in the NICU. *Pediatrics* [Internet]. 2012;129(4):e1104–9. Available at:

- <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-0147>
12. Guerti, Khadija; Leven, Margaret; Mahieu L. Diagnosis of catheter-related bloodstream infection in neonates: A study on the value of differential time to positivity of paired blood cultures. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(5):470–5.
 13. Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya DL, Jeremiah S, Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. *BMC Pediatr* [Internet]. 2010;10:39. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2889942&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 14. Auriti C, Ronchetti MP, Pezzotti P, Marrocco G, Quondamcarlo A, Seganti G, et al. Determinants of nosocomial infection in 6 neonatal intensive care units: an Italian multicenter prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2010;31(9):926–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645863>
 15. Dimitriou G, Fouzas S, Giormezis N, Giannakopoulos I, Tzifas S, Foka A, et al. Clinical and microbiological profile of persistent coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in neonates. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(11):1684–90.
 16. Romanelli RM de C, Anchieta LM, Mourão MVA, Campos FA, Loyola FC, Jesus LA de, et al. Infecções relacionadas à assistência a saúde baseada em critérios internacionais, realizada em unidade neonatal de cuidados progressivos de referência de Belo Horizonte, MG. *Rev bras epidemiol* [Internet]. 2013;16(1):77–86. Available at: /scielo.php?script=sci_arttext&pid=&lang=pt
 17. Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2013;172(4):501–8.
 18. Levit O, Bhandari V, Li F-Y, Shabanova V, Gallagher PG, Bizzarro MJ. Clinical and Laboratory Factors That Predict Death in Very Low Birth Weight Infants Presenting With Late-onset Sepsis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2014;33(2):143–6. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&>

an=00006454-201402000-00008

19. Furuichi M, Miyairi I. Risk factors for persistent bacteremia in infants with catheter-related bloodstream infection due to coagulase-negative Staphylococcus in the neonatal intensive care unit. *J Infect Chemother* [Internet]. 2016;22(12):785–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2016.08.011>
20. Kudawla M, Dutta S, Narang A. Validation of a clinical score for the diagnosis of late onset neonatal septicemia in babies weighing 1000-2500g. *J Trop Pediatr*. 2008;54(1):66–9.
21. Verstraete EH, Blot K, Mahieu L, Vogelaers D, Blot S. Prediction Models for Neonatal Health Care – Associated Sepsis: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):e1002–14.
22. Healy CM, Baker CJ, Palazzi DL, Campbell JR, Edwards MS. Distinguishing true coagulase-negative Staphylococcus infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2013;33(1):52–8.
23. Griffin MP, Lake DE, O’Shea TM, Moorman JR. Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2007;61(2):222–7.
24. Rodwell R, Leslie A, Tudehope D. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *Pediatrics*. 1988;112:761–7.
25. Chaware SA, Birare SD, Ghatale RD. Evaluation of hematological scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. *Int J Med Pediatr Oncol*. 2016;2(4):149–51.
26. Debroy A, Joshi D, Sinha T. Reappraisal of the Haematological Scoring System (HSS) for early diagnosis of neonatal sepsis in a remote geographical location of North East India. *Indian J Pathol Oncol* [Internet]. 2016;3(3):366. Available at: <http://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:ijpo&volume=3&issue=3&article=002>
27. Ahlawat DS, Chand DN, Mehta DS, Bhardwaj DAK, Yadav DV, Jain DR. Assesment of haematological scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis in term and pré-term neonates. *Eur J Pharm Med Res*. 2017;4(3):387–90.

28. Khair KB, Rahman MA, Sultana T, Roy CK, Rahman MQ, Shahidullah M, et al. Role of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal septicemia. *Bangabandhu Sheikh Mujib Med Univ J*. 2011;3(2).
29. Wang K, Bhandari V, Chepustanova S, Huber G, O'Hara S, O'Hern CS, et al. Which biomarkers reveal neonatal sepsis? *PLoS One*. 2013;8(12):6–13.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde: Neonatologia [Internet]. Brasília; 2013. Available at: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro3-Neonatologia.pdf>
31. Deleers M, Dodémont M, Overmeire B Van, Hennequin Y, Vermeylen D. High positive predictive value of Gram stain on catheter-drawn blood samples for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in intensive care neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:691–6.
32. Ponnusamy V, Venkatesh V, Curley A, Musonda P, Brown N, Tremlett C, et al. Segmental percutaneous central venous line cultures for diagnosis of catheter-related sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2012;97:273–8.
33. Sarkar S, Bhagat I, Decristofaro JD, Wiswell TE, Spitzer AR. ORIGINAL ARTICLE A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. *J Perinatology*. 2006;26:18–22.
34. Pérez-Parra A, Guembe M, Martín-Rabadán P, Muñoz P, Fernández-Cruz A, Bouza E. Prospective, randomised study of selective versus routine culture of vascular catheter tips: Patient outcome, antibiotic use and laboratory workload. *J Hosp Infect [Internet]*. 2011;77(4):309–15. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2010.11.021>
35. Romanelli RM de C, Menezes SSSLLC de Á, Gilberti AMB, , Lenize Adriana de Jesus , Paulo Henrique Mourão WTC. Conduta em infecções relacionadas a cateter venoso central em um hospital de referência. *Rev Med Minas Gerais*. 2012;22(3):281–6.
36. Marconi C, Cunha MDLRS, Lyra JC, Bentlin MR, Batalha JEN, Sugizaki MF, et al. Comparison between qualitative and semiquantitative catheter-tip cultures: Laboratory diagnosis of catheter-related infection in

- newborns. *Brazilian J Microbiol.* 2008;39(2):262–7.
37. Lepointeur M, Desroches M, Bourrel AS. Role of the Central Venous Catheter in Bloodstream Infections Caused by Coagulase-negative Staphylococci in Very Preterm Neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(6):622–8.

4 Objetivo

4.1 Objetivo geral

Investigar os critérios diagnósticos da sepse neonatal tardia associada ao cateter venoso central, de acordo com critérios da ANVISA e do CDC/NHSN, em uma unidade neonatal de referência, de um Hospital Universitário de Minas Gerais.

4.2 Objetivos Específicos

- ✓ Descrever o perfil epidemiológico dos recém-nascidos submetidos ao cateterismo venoso central
- ✓ Verificar a ocorrência de sepse neonatal tardia associada ao CVC segundo critérios internacionais recomendados pelo CDC/NHSN para o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea (ICS) associada a cateter venoso central (CVC).
- ✓ Verificar a ocorrência de sepse neonatal tardia associada ao CVC segundo critérios nacionais recomendados pela ANVISA para Infecção Primária da Corrente Sanguínea Laboratorial – IPCSL (laboratorialmente confirmada) e Infecção Primária da Corrente Sanguínea Clínica – IPCSC (sem confirmação microbiológica) ou Sepse Clínica.
- ✓ Identificar os sinais clínicos mais frequentes associados ao diagnóstico de sepse tardia associada ao CVC no recém-nascido.

- ✓ Identificar exames laboratoriais mais frequentes associados ao diagnóstico de sepse tardia associada ao CVC no recém-nascido.

5 Casuística e Método

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo descritivo, prospectivo realizado na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da UFMG.

5.2 População alvo

Recém-nascidos internados na Unidade Neonatal, no período de 29/12/2015 a 20/04/2017, submetidos ao cateterismo venoso central.

5.2.1 Critérios de inclusão

Recém-nascidos até 28 dias de vida, internados na Unidade Neonatal, submetidos ao cateterismo venoso central, sendo suas variáveis o PICC (*Percutaneous Insert Central Catheter*) ou cateter inserido com técnica cirúrgica (punção ou dissecação) cujos representantes legais concordaram com a pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

5.2.2 Critério de exclusão

Pacientes com CVC/PICC inseridos em ambiente externo à Unidade Neonatal e CVC com permanência inferior a cinco dias.

5.3 Cálculo amostral

Para o cálculo amostral, considerando nível de significância de 5% e poder do teste de 80% para identificar um efeito da variável preditora de SEPSE NEONATAL TARDIA com a proporção de casos igual a 0,30 ou razão de chances de 1,9, o valor de n deveria ser de pelo menos 190.

5.4 Local do estudo

Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Trata-se de um hospital universitário, público e geral que realiza serviços de assistência, ensino e pesquisa, referência para gestantes de alto risco do município de Belo Horizonte, região metropolitana e de outras regiões de Minas Gerais provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS) que recebe apenas recém-nascidos do Bloco Obstétrico da Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas.

A Unidade Neonatal possui 28 leitos sendo dois destinados a isolamento e credenciamento de 17 como leitos de UTIN, 10 como cuidados intermediários (UCINCo), além de quatro leitos de Unidade de Cuidados Intermediários Canguru (UCINCa). Pela PORTARIA Nº 930, DE 10 DE MAIO DE 2012 do Ministério da Saúde é considerado UTIN Tipo II.

A equipe médica é composta por 36 médicos neonatologistas e pediatras sendo três médicos horizontais, um coordenador e um vice coordenador médico, além de três professores (um adjunto e dois associados) com título em Neonatologia pela Sociedade Brasileira de Pediatria.

O modelo assistencial de enfermagem é composto por Enfermeiras especialistas que atuam na assistência direta ao recém-nascido e na gestão da unidade além de uma coordenadora de enfermagem. Há técnicos de enfermagem que atuam na assistência e também na higienização de materiais. Esse modelo está em vigência desde Setembro/2015, pois anteriormente, o enfermeiro atuava no papel de supervisão e não assumia a assistência direta ao recém-nascido.

A relação assistencial é de um profissional para cada dois leitos de UTIN e para três leitos de UCINCo.

5.5 Obtenção dos dados

A obtenção de dados ocorreu de 29/12/2015 a 20/04/2017 ao menos 3 vezes por semana à UNCP por meio de leitura do prontuário, formulários de coleta de dados do PICC e do *check list* de prevenção de infecção associada ao CVC.

Os dados foram colhidos de maneira independente por duas pessoas (pesquisador principal e acadêmico treinado) e conferidos pelo pesquisador principal posteriormente para avaliação das discrepâncias, usando instrumento próprio (Apêndices B, C, D, E, F, G).

A partir do momento em que o recém-nascido era internado na Unidade Neonatal, verificava-se a inserção do CVC e dava-se início ao preenchimento dos instrumentos de coleta. Os pacientes foram seguidos prospectivamente para avaliação da ocorrência do evento sepse neonatal tardia até completarem 28 dias de vida. Este seguimento também ocorreu se houve reinserção de cateter venoso central dentro do período considerado.

Os dados vitais foram obtidos do prontuário, durante os três dias anteriores, no dia e nos três dias posteriores à coleta da HC realizada a partir da suspeita de sepse neonatal tardia pelos médicos que acompanhavam os RN internados na Unidade Neonatal associada ao CVC.

Os dados foram lançados em planilha de Excel para posterior inclusão no programa de análise *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0.

5.5.1 Variáveis investigadas

Foram incluídas as variáveis demográficas para acompanhamento das infecções relacionadas à assistência à saúde, a saber: dados da mãe como idade, número de gestações, intercorrências maternas durante a gestação atual; dados do recém-nascido como idade gestacional ao nascimento, antropometria, sexo, Apgar de 1º e 5º minutos, diagnósticos médicos; dados de inserção do cateter contendo data de inserção, sítio de inserção, e data de retirada; dados sobre hemocultura como data da coleta, sítio de retirada, resultado bacteriológico, Gram.

5.5.1.1 Variáveis dependentes

Sepse neonatal tardia associada ao CVC definida pelos critérios ANVISA e CDC/NHSN.

5.5.1.2 Variáveis independentes

Resultados de exames laboratoriais como hemograma, relação de leucócitos imaturos e leucócitos totais (relação I/T) glicemia, proteína C reativa (PCR) e dados clínicos que levaram a suspeita de infecção, todos ocorridos dentro do período de 28 dias de vida.

5.6 Definições adotadas

5.6.1 Sepses neonatal tardia

Infecção de corrente sanguínea de aparecimento após 48 horas de vida do recém-nascido (1).

5.6.2 Cateter venoso central

É definido como um cateter intravascular que termina no coração ou perto em um dos grandes vasos que é usado para infusão, retirada de sangue ou monitoramento hemodinâmico. Uma vez que o cateter venoso é confirmado como uma linha central, para fins do CDC/NHSN, ele é considerado uma linha central até a interrupção, independentemente da migração (2).

5.6.3 Sinais clínicos ANVISA

As definições abaixo são as consideradas pela ANVISA (1)

5.6.3.1 Instabilidade térmica/distermia

Define-se instabilidade térmica como sendo a temperatura da pele menor que 36°C (hipotermia) e maior que 37,5°C (hipertermia).

5.6.3.2 Hiperglicemia

É definida como concentrações de glicose superiores a 125mg/dL no sangue total ou 145mg/dL no plasma.

5.6.3.3 Apneia

Pausa respiratória com duração superior a 20 segundos ou com duração menor associada à bradicardia (frequência cardíaca < 100bpm) ou cianose.

5.6.3.4 Intolerância alimentar

Presença de um ou mais sinais; resíduo alimentar de 50% ou mais do volume administrado (para grandes volumes de leite) ou até 5 mL por 2 a 3 vezes, resíduos biliosos, vômito, distensão abdominal ou alças visíveis no abdome.

5.6.3.5 Instabilidade hemodinâmica/choque

Estado de disfunção circulatória aguda que resulta em transporte de oxigênio e nutrientes insuficiente para satisfazer as necessidades teciduais. Além de taquicardia e hipotensão, o choque pode manifestar-se como palidez cutânea, má perfusão periférica, extremidades frias, redução do débito urinário

e letargia. Em prematuros pode ocorrer hipotensão aguda com bradicardia sem que haja taquicardia prévia.

5.6.4 Definições dos critérios para diagnóstico de infecção de corrente sanguínea, segundo critério ANVISA

5.6.4.1 Infecção primária da corrente sanguínea laboratorial – IPCSL (LABORATORIALMENTE CONFIRMADA).

Para uma infecção ser definida como infecção primária da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada (IPCSL) deverá apresentar um dos seguintes critérios:

CRITÉRIO 1: Uma ou mais hemoculturas positivas por microrganismos não contaminantes da pele e que o microrganismo não esteja relacionado à infecção em outro sítio;

CRITÉRIO 2: Pelo MENOS UM dos seguintes sinais clínicos sem outra causa não infecciosa reconhecida e sem relação com infecção em outro local (discutir com médico assistente do RN): instabilidade térmica; bradicardia; apneia; intolerância alimentar; piora do desconforto respiratório; intolerância à glicose; instabilidade hemodinâmica; hipoatividade/letargia

E pelo menos um dos seguintes:

✓ Microrganismos contaminantes comuns da pele (*Staphylococcus* coagulase-negativa difteróides, *Propriosebacterium* spp., *Bacillus* spp., ou *Micrococcus*) cultivados em pelo menos duas hemoculturas colhidas em dois locais diferentes, com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas;

✓ *Staphylococcus* coagulase-negativa cultivado em pelo menos 01

HC de sangue periférico de paciente com cateter vascular central (CVC);

Sinais clínicos de IPCS são inespecíficos no RN e podem estar relacionados a etiologias não infecciosas, daí a necessidade de reavaliação do caso em 72 horas juntamente com o médico assistente (1).

5.6.4.2 Infecção Primária da Corrente Sanguínea Clínica – IPCSC (SEM CONFIRMAÇÃO MICROBIOLÓGICA) ou SEPSE CLÍNICA

Para uma infecção ser definida como infecção primária da corrente sanguínea clínica – IPCSC deverá apresentar UM DOS SEGUINTE CRITÉRIOS:

CRITÉRIO 1: Pelo menos um dos seguintes sinais clínicos sem outra causa reconhecida: instabilidade térmica; apneia; bradicardia, intolerância alimentar; piora do desconforto respiratório; intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica; hipoatividade/letargia.

E todos os seguintes CRITÉRIOS:

- ✓ Hemograma com ≥ 3 parâmetros alterados E/ OU Proteína C Reativa quantitativa alterada (3);
- ✓ Hemocultura não realizada ou negativa;
- ✓ Ausência de evidência de infecção em outro sítio;
- ✓ Terapia antimicrobiana instituída e mantida pelo médico assistente (foi considerado o uso por cinco dias ou mais).

Com a finalidade de vigilância epidemiológica da IPCSC tardia segundo os critérios acima descritos, a ANVISA considera como infecção associada ao cateter venoso central (CVC), se estiver presente no momento do diagnóstico

ou até 48 horas após a sua remoção, independentemente do tempo de permanência do cateter para considerá-lo como associado à IPCSC (1).

5.6.5 Definições dos critérios para diagnóstico de infecção de corrente sanguínea associada ao CVC, segundo critério CDC/NHSN

As definições abaixo são as consideradas pelo CDC/NHSN (2)

Infecção Primária de Corrente sanguínea (BSI) associado a uma linha central (CLABSI): Uma infecção sanguínea confirmada laboratorialmente (LCBI) onde a linha central (LC) ou cateter umbilical (CAU) permaneceu no local durante mais de 2 dias na data do evento, sendo o dia da colocação do dispositivo Dia 1, e a linha também estava presente na data do evento ou no dia anterior.

Se uma LC ou CAU estava no local por mais de 2 dias de calendário e depois removido, a data do evento do LCBI deve ser o dia da descontinuação ou no dia seguinte para ser considerada como uma CLABSI (2). Se, após a remoção da linha central, o paciente estiver sem uma linha central por pelo menos um dia de calendário completo (NÃO deve ser lido como 24 horas), então a contagem do dia para determinar a elegibilidade para considerar como uma CLABSI começará de novo. Se o intervalo entre a retirada de uma linha central e colocação de outra for inferior a um dia calendário, a contagem para considerar como uma CLABSI continuará ininterrupta.

5.6.5.1 Infecção sanguínea confirmada laboratorialmente - critério 1

O doente tem um patógeno reconhecido identificado a partir de uma ou mais amostras de sangue por um método de teste microbiológico baseado na cultura e não relacionado com uma infecção em outro local.

5.6.5.2 Infecção sanguínea confirmada laboratorialmente - critério 3

Paciente \leq um ano de idade tem pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: febre ($>38,0^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($<36,0^{\circ}\text{C}$), apneia ou bradicardia e o organismo identificado a partir do sangue não está relacionado com uma infecção em outro local e o mesmo comensal comum (isto é, difteróides [*Corynebacterium* spp., não *C. diphtheriae*], *Bacillus* spp. [Não *B. anthracis*], *Propionibacterium* spp., *Staphylococcus* coagulase-negativas [incluindo *S. epidermidis*], *Viridans streptococci*, *Aerococcus* spp., e *Micrococcus* spp.) é identificado a partir de dois ou mais amostras de sangue extraídos em ocasiões diferentes. Os sinais clínicos do critério devem ocorrer dentro do Período da Janela de Infecção, ou seja sete dias, incluindo a data de coleta do sangue positivo, os três dias de calendário antes e os três dias de calendário depois.

Nos critérios 2 e 3 do LCBI, a frase "duas ou mais amostras de sangue extraídos em ocasiões diferentes" significa: 1) que o sangue foi coletado de pelo menos dois locais diferentes ocorreu no mesmo dia calendário ou em dias consecutivos e 2) que houve desinfecção adequada dos locais de coleta.

Os correspondentes comensais comuns representam um único elemento; portanto, a data de coleta do primeiro comensal comum é a data do elemento usado para determinar a Data do Evento (2).

Apesar de o Período da Janela de Infecção ser utilizado para microrganismo comensal, foi utilizado para todos os microrganismos e para os critérios ANVISA para efeito de uniformização dos dias de avaliação dos dados clínicos referentes às hemoculturas avaliadas.

5.7 Análise de dados

Dos 538 recém-nascidos admitidos na Unidade Neonatal no período avaliado, seis foram excluídos devido à recusa dos pais e 341 devido à não utilização do CVC ou à retirada precoce do mesmo.

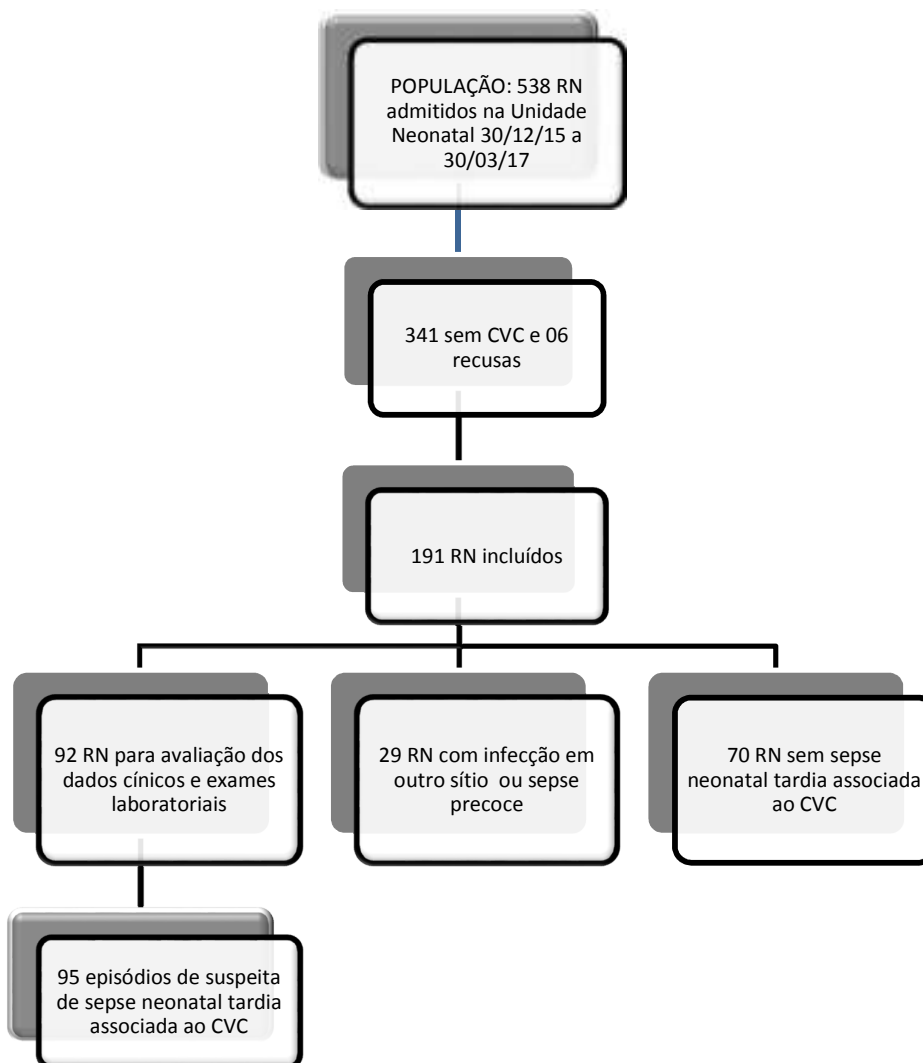
Foram incluídos no estudo 191 RN com utilização de CVC no período avaliado. Destes, não houve suspeita de infecção em 70 RN, portanto não houve coleta de hemocultura (HC), tão pouco avaliação de dados clínicos.

Dos 121 pacientes restantes, 29 RN foram excluídos da análise dos dados clínicos, pois apresentaram infecção em outro sítio ou sepse de início precoce, o que os exclui da infecção primária de corrente sanguínea (IPCS).

Restaram então 92 RN para avaliação dos dados clínicos e da presença ou ausência de IPCS associada ao cateter venoso central (ANVISA) ou CLABSI (CDC/NHSN).

Em um mesmo RN foram realizadas até sete HC no período neonatal. Foi obtida no prontuário de cada RN, a relação de dados clínicos e exames laboratoriais realizados na data, três dias anteriores e os três posteriores de todas as HC.

Figura 1 Fluxograma da população do estudo: recém-nascidos internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas - UFMG, no período de 2015 a 2017.



RN: Recém-nascido; CVC: Cateter venoso central.

Com objetivo de comparar os dados entre os RN com sepse neonatal tardia associada ao CVC e os que não a apresentaram foram considerados os sintomas associados à primeira HC destas, realizada após 48h de vida e após a inserção do cateter. Partimos do princípio que a primeira HC foi realizada após o aparecimento de sinais clínicos de infecção.

Nos casos de RN que tiveram apenas um episódio de HC colhida, foram avaliados os dados clínicos e exames laboratoriais referentes à mesma.

As HC que serviram de referência para a avaliação dos dados clínicos e exames laboratoriais dos RN que tiveram mais de uma coleta foram as que coincidiram com o início de terapia com antibiótico (ATB), independentemente da manutenção deste ou não.

Foi considerado mais de um episódio de sepse neonatal tardia associada ao CVC para inclusão na análise, se nova HC tivesse sido colhida após término de terapia com ATB (> a 14 dias de intervalo) ou se houvesse crescimento de outro tipo de bactéria.

5.8 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada através do pacote estatístico SPSS versão 20.0 para Windows IBM Corporation.

A variável dependente (desfecho) foi a sepse neonatal tardia associada ao CVC definida pelos critérios ANVISA e CDC/NHSN.

As variáveis independentes foram os resultados de exames laboratoriais como hemograma, relação de leucócitos imaturos e leucócitos totais (relação I/T) glicemia, PCR e dados clínicos que levaram a suspeita de infecção, todos ocorridos dentro do período de 28 dias de vida.

Os dados quantitativos foram descritos por meio da média e desvio-padrão e mediana; as variáveis demográficas, descritas pelas frequências absolutas e porcentagem.

O modelo de regressão logística foi utilizado para estudar a associação entre a presença ou ausência de sepse neonatal tardia associada ao CVC

determinadas pelos critérios CDC/NHSN e ANVISA, e as variáveis independentes.

A medida de associação estimada foi a *Odds ratio* e seu respectivo intervalo de confiança de 95%.

Inicialmente foram ajustados modelos univariados para avaliar a associação entre as variáveis independentes com a variável resposta sepse neonatal tardia associada ao CVC. Foram candidatas para a análise multivariada as variáveis cujo valor-p foram menor que 20%. Os modelos foram ajustados e foram mantidas no modelo final as variáveis com valor-p menor ou igual a 0,05. A qualidade de ajuste dos foi verificada pelo teste de Hosmer & Lemeshow.

5.9 Considerações éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da UFMG – COEP/ UFMG (nº 1.302.996), em 29 de Outubro de 2015 (Anexo 1).

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde: Neonatologia [Internet]. Brasília; 2013. Available at: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro3-Neonatologia.pdf>
2. CDC/NHSN. National Healthcare Safety Network (NHSN) Overview Patient Safety Component Manual [Internet]. 2016. Available at: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pscmanual_current.pdf
3. Rodwell R, Leslie A, Tudehope D. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *Pediatrics*. 1988;112:761–7.

6 Resultados

6.1 Artigo

Elaborado de acordo com as normas editoriais da revista *Jornal de Pediatria*

Diagnóstico de sepse tardia associada ao cateter venoso central em recém-nascidos segundo critérios nacionais e internacionais

Cateter venoso central e sepse neonatal tardia

Caroliny A. Pessoa^{a,b}, Roberta M. C. Romanelli^{c,d}, Maria Cândida F. Bouzada Viana^{2ae}, Bruno A. Cardoso^e, Elaine A. A. Carvalho^{d,f}, Aloísio J. F. Ribeiro^g, Aloísio^{4b}, Renata Cristina Bredda^{5b}, ^{6b}, ^{d,f}

a-Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Belo Horizonte, MG, Brasil

b-Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Belo Horizonte, MG, Brasil

c-Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Comissão de Controle e Infecção Hospitalar, Belo Horizonte, MG, Brasil

d-Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Belo Horizonte, MG, Brasil

e-Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil

f-Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Unidade Neonatal, Belo Horizonte, MG, Brasil

g-Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Estatística, Belo Horizonte, MG, Brasil

Endereço Eletrônico

carolinyalvespessoa@yahoo.com.br - <http://lattes.cnpq.br/8404433208400262>

rmcromanelli@gmail.com - <http://lattes.cnpq.br/9029797403913218>

rebreda@gmail.com - <http://lattes.cnpq.br/4878415999975382>

brunoaadcardoso@hotmail.com - <http://lattes.cnpq.br/7013141528404406>

elaineaac12@gmail.com - <http://lattes.cnpq.br/0842873589549004>

aloisio@est.ufmg.br - <http://lattes.cnpq.br/0727161934192510>

bouzada@medicina.ufmg.br - <http://lattes.cnpq.br/4629486977634313>

Universidade Federal de Minas Gerais – Faculdade de Medicina

Autora para correspondência e contato pré-publicação:

Maria Cândida Ferrarez Bouzada

Av. Alfredo Balena, 190, sala 267

CEP 30130-100. Santa Efigênia – Belo Horizonte – MG.

Phone 55 31 34099772

E-mail: bouzada@medicina.ufmg.br

Resumo

Objetivo: verificar a ocorrência de sepse neonatal tardia associada ao uso do cateter venoso central (CVC) segundo critérios nacionais (ANVISA) e internacionais (CDC/NHSN) e identificar os dados clínicos e exames laboratoriais associados, em Unidade Neonatal brasileira.

Método: Estudo prospectivo, de coorte, realizado de 2015 a 2017. A população foi definida como todos os recém-nascidos em uso de CVC excluindo-se os CVC inseridos fora da Unidade. As variáveis foram obtidas de prontuários e *check list* de prevenção de infecção do CVC. A análise foi feita usando o programa SPSS versão 20.0. Foi utilizada a análise univariada e multivariada e a relevância estatística foi definida como $p < 0,20$ e $p < 0,05$, respectivamente. No estudo, dos 191 RN avaliados, 92 tiveram suspeita de sepse neonatal tardia associada ao CVC, sendo 53 identificados segundo ANVISA e 20 segundo CDC/NHSN. Na análise univariada (ANVISA), os dados clínicos - instabilidade térmica, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica e intolerância alimentar e os exames laboratoriais - PCR, contagem de plaquetas, relação I/T e neutropenia apresentaram significância estatística. Na análise multivariada, PCR e relação I/T permaneceram significativamente associados ao diagnóstico de sepse neonatal tardia associada ao CVC ($p = 0,047$ e $p = 0,011$ respectivamente). Segundo CDC/NHSN, as variáveis hipotermia e hipertermia foram significativas ao nível de 20% e 5% na análise univariada e multivariada respectivamente.

Conclusão: PCR e relação I/T apresentaram significância no diagnóstico de sepse neonatal tardia associada ao CVC segundo critério ANVISA e hipotermia e hipertermia segundo critério CDC/NHSN. A inclusão de exames laboratoriais e a possibilidade de avaliação de apenas uma hemocultura positiva para microrganismo contaminantes da pele em presença de CVC aumentou o número de casos identificados de sepse neonatal tardia segundo ANVISA em relação ao critério CDC/NHSN.

Palavras-chave: Cateter venoso central; Infecções relacionadas a cateter; Recém-nascido; Diagnóstico; Unidades de terapia intensiva neonatal.

Abstract

Objective: To verify the occurrence of late-onset neonatal sepsis associated with the use of central venous catheter (CVC) according to national (ANVISA) and international (CDC/NHSN) criteria and to identify the clinical signs and laboratory exams in Brazilian neonatal unit.

Method: Prospective cohort study, carried out from 2015 to 2017. The population was defined as all newborns in use of CVC excluding those whose CVC was inserted outside the unit. The variables were obtained from medical records, and check list for CVC infection prevention. The analysis was done using the program SPSS version 20.0. A univariate and multivariate analysis was used and the statistical relevance was defined as $p < 0.20$ and $P < 0.05$, respectively. In the study of the 191 newborns evaluated, 92 had suspicion of late-onset neonatal sepsis associated with the CVC, being 53 identified according to ANVISA and 20 in accordance with CDC/NHSN. In the univariate analysis (ANVISA), the clinical signs - thermal instability, glucose intolerance, hemodynamic instability, food intolerance, and laboratory exams - PCR, platelet count, ratio I/T and neutropenia presented statistical significance. In the multivariate analysis, PCR and I/T ratio remained significantly associated with the diagnosis of late-onset neonatal sepsis ($P = 0.047$ and $P = 0.011$ respectively). According to CDC/NHSN, the hypothermia and hyperthermia variables were significant at the level of 20% and 5% in the univariate and multivariate analysis respectively.

Conclusion: Hemodynamic instability, PCR and I/T ratio showed significance in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis associated with the CVC according to ANVISA and hypothermia and hyperthermia according to CDC/NHSN. The inclusion of laboratory tests and the possibility of evaluating only one positive blood culture for the skin contaminants in the presence of CVC increased the number of cases identified as sepsis according to ANVISA in relation to CDC/NHSN.

Key words: Central Venous Catheters; Catheter-Related Infections; Newborn; Sepsis; Diagnosis, Intensive Care Units, Neonatal.

Introdução

A sepse neonatal de tardia é uma infecção grave e uma das principais causas de morbimortalidade em unidades de tratamento intensivo neonatal (UTIN), causando um prolongamento da estadia hospitalar e aumento dos custos.¹⁻³ São muitos os fatores de risco que contribuem para seu aparecimento, sendo o uso de dispositivos invasivos, como o cateter venoso central (CVC), um dos mais importantes.⁴⁻⁷

O diagnóstico precoce da sepse neonatal tardia continua a ser um desafio para a equipe de cuidados em UTIN,^{8,9} pois, ainda não há um modelo diagnóstico preciso que traga segurança para sua confirmação ou exclusão.^{10,11}

Atualmente, para a classificação de sepse neonatal tardia associada ao CVC no Brasil, são seguidos os critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA - Brasil) e do *Centers for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network* – EUA (CDC/NHSN) que têm como um dos objetivos, estabelecer protocolos norteadores para o cuidado em saúde. Estes critérios consideram para diagnóstico de sepse neonatal tardia associada ao CVC os dados clínicos e exames laboratoriais do recém-nascido. Os critérios ANVISA (2013) e CDC/NHSN (2016) diferem entre si em alguns pontos como, análise de exames laboratoriais, interpretação na presença de hemocultura (HC) positiva para *Staphylococcus* coagulase-negativa e classificação se sepse clínica não relatada pelo CDC/NHSN.^{2,12}

Os dados clínicos são inespecíficos principalmente entre os recém-nascidos pré-termos e a associação com exames laboratoriais pode torná-los

mais confiáveis.⁹ A HC, considerada padrão ouro para o diagnóstico, na maioria das vezes, somente está disponível após 24-48h da coleta de sangue. A dificuldade para a obtenção do diagnóstico pode resultar em uso excessivo de antibióticos, podendo contribuir para desenvolvimento de resistência bacteriana, atraso no tratamento adequado e aumento das taxas de mortalidade e outras complicações frequentes na UTIN.¹³

Como a disponibilidade do resultado da HC pode demorar, a avaliação clínica e laboratorial ainda desempenha um papel fundamental na identificação de pacientes com maior probabilidade de ter sepse neonatal tardia e auxilia na tomada de decisões de tratamento. Avaliar os dados clínicos e alterações de exames laboratoriais estão mais frequentemente associados ao diagnóstico da sepse neonatal tardia associada ao CVC continua sendo de grande importância no ambiente da UTIN.

Este estudo teve como objetivo verificar a ocorrência de sepse neonatal tardia associada ao uso do CVC segundo critérios da ANVISA e do CDC/NHSN e identificar os sinais e sintomas clínicos e exames laboratoriais associados.

Método

Estudo prospectivo, de coorte, onde foram coletados os dados clínicos e laboratoriais de recém-nascidos, com suspeita de sepse neonatal tardia associada ao uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal do Hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de dezembro de 2015 a maio de 2017.

Foram admitidos no estudo todos os recém-nascidos até 28 dias de vida, submetidos ao cateterismo venoso central, sendo suas variáveis o

Percutaneous Insert Central Catheter (PICC) ou cateter inserido com técnica cirúrgica (punção ou dissecação), cujos representantes legais concordaram com a pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos aqueles nos quais o CVC foi inserido em ambiente externo à UTIN.

A obtenção dos dados de interesse ocorreu por meio de leitura do prontuário, formulários de coleta dos dados de inserção do CVC e *check list* de prevenção de infecção associada ao CVC.

O acompanhamento dos pacientes para avaliação da ocorrência ou não do evento sepse neonatal tardia associada ao CVC foi realizado até que eles completassem 28 dias de vida. Este seguimento também se deu nos casos em que houve reinserção do cateter venoso central desde que esta fosse dentro do período referido.

Foram considerados os dados clínicos e exames laboratoriais dos RN com CVC na suspeita de sepse. Em caso de suspeita de sepse neonatal, já era rotina do serviço a coleta de sangue para a realização de HC e exames laboratoriais para o diagnóstico. A definição da sepse associada ao CVC dependeu da presença do CVC na suspeita ou até 2 dias seguintes à sua retirada.

O isolamento do microrganismo foi realizado e analisado pelo método automatizado e o teste de susceptibilidade aos antibióticos pelo disco de difusão em ágar (Kirby Bauer®) para confirmar o perfil de resistência.

Para os RN com suspeita de sepse neonatal tardia associada ao CVC, não confirmada pelo critério ANVISA, foram considerados os dados clínicos na ocasião da primeira HC. Para os recém-nascidos com confirmação de sepse

neonatal tardia, considerou-se os dados clínicos e resultados de exames associados à HC que levou a esta classificação.

Segundo critérios ANVISA a presença de sepse neonatal tardia foi definida como Infecção Primária da Corrente Sanguínea Laboratorial – IPCSL (Laboratorialmente Confirmada) ou Infecção Primária da Corrente Sanguínea Clínica – IPCSC (Sem Confirmação Microbiológica ou Sepse Clínica).¹² Para a sepse laboratorialmente confirmada, deveria haver uma ou mais HC positivas por microrganismos não contaminantes da pele e o microrganismo não deveria estar relacionado à infecção em outro sítio. Outra possibilidade foi a presença de um ou mais sinais clínicos sem outra causa não infecciosa reconhecida e sem relação com infecção em outro local: instabilidade térmica, bradicardia, apneia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica, hipoatividade/letargia, e um microrganismo contaminante comum da pele cultivado em pelo menos duas HC colhidas em dois locais diferentes, com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas; ou *Staphylococcus* coagulase-negativa cultivado em pelo menos uma HC de sangue periférico em paciente com CVC.

A sepse clínica, ainda na classificação ANVISA, foi definida quando ao menos um dos seguintes sinais clínicos estivesse presente: instabilidade térmica; apneia, bradicardia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica, hipoatividade/letargia, e todos os seguintes critérios (hemograma com ≥ 3 parâmetros alterados e/ou Proteína C Reativa quantitativa alterada);¹⁴ HC não realizada ou negativa; ausência de evidência de infecção em outro sítio; terapia

antimicrobiana instituída e mantida pelo médico assistente (para o estudo foi considerado o uso por cinco dias ou mais).

Foram utilizados os critérios CDC/NHSN de classificação de presença de sepse:

- LCBI 1 (*Laboratory-confirmed bloodstream infections*): o RN deveria ter um patógeno reconhecido identificado a partir de uma ou mais HC por um método de teste microbiológico baseado na cultura e não relacionado com uma infecção em outro local.

- LCBI 3: paciente \leq 1 ano de idade que tivesse pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: febre ($>38,0^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$), apneia ou bradicardia; e o organismo identificado a partir do sangue não estivesse relacionado com uma infecção em outro local; e o mesmo contaminante da pele, como *Staphylococcus coagulase-negativa* (incluindo *S. Epidermidis*), fosse identificado a partir de dois ou mais HC colhidas em ocasiões separadas (no mesmo dia ou em dias consecutivos) por um método de teste microbiológico.²

Para diagnóstico de sepse neonatal tardia por microrganismos contaminantes comuns da pele (como o *Staphylococcus* spp. coagulase-negativa) foram adotados critérios diferentes de acordo com diretrizes ANVISA e CDC/NHSN.^{2,12}

Devido ao fato de haver pacientes com mais de uma coleta de HC, foi considerada para análise aquela que coincidia com o início de antibioticoterapia, mesmo que esta não se mantivesse por período igual ou superior a cinco dias.

Para o cálculo amostral, considerando nível de significância de 5% e o poder do teste de 80% para identificar um efeito da variável preditora de sepse neonatal tardia com a proporção de casos igual a 0,30¹⁵ ou razão de chances de 1,9, o valor do tamanho da amostra deveria ser pelo menos 190.

Análise Estatística

Os dados quantitativos foram descritos por meio da média e desvio-padrão e mediana; as variáveis demográficas, descritas pelas frequências absolutas e porcentagem.

O modelo de regressão logística foi utilizado para estudar a associação entre as variáveis independentes e a presença de sepse neonatal tardia em recém-nascido com CVC de acordo com os critérios CDC/NHSN e ANVISA. A medida de associação estimada foi a *Odds ratio* e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. Inicialmente ajustaram-se modelos univariados de acordo com os critérios ANVISA e CDC/NHSN, com a variável resposta sepse neonatal tardia associada ao CVC e as variáveis cujo valor-p foi \leq que 0,20 foram para o modelo multivariado. Na análise multivariada do CDC/NHSN ajustaram-se todas as variáveis candidatas e foram mantidas no modelo final as variáveis com valor-p \leq a 0,05.

No modelo multivariado do critério ANVISA, foram feitos ajustes separados por tipos de variáveis considerando o conjunto de dados clínicos (grupo 1), o conjunto de exames laboratoriais (grupo 2), e ao final ajustou-se o conjunto de dados clínicos associado ao conjunto de exames laboratoriais (grupo 3). Ao final foram retiradas as variáveis com maiores valores de p, ficando no modelo multivariado final somente as variáveis significativas

($p \leq 0,05$). A qualidade de ajuste de ambos os modelos foi pelo teste de Hosmer & Lemeshow. A análise estatística foi realizada no SPSS versão 20.0.

Não houve conflito de interesses nem fontes financiadoras. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da UFMG – COEP/ UFMG (nº 1.302.996/2015).

Resultados

Foram incluídos no estudo 191 recém-nascidos com utilização de CVC no período avaliado, sendo 70 RN sem suspeita de sepse neonatal tardia, ou seja, não apresentaram sinais e sintomas sugestivos da doença, e, portanto, não tiveram coleta de HC.

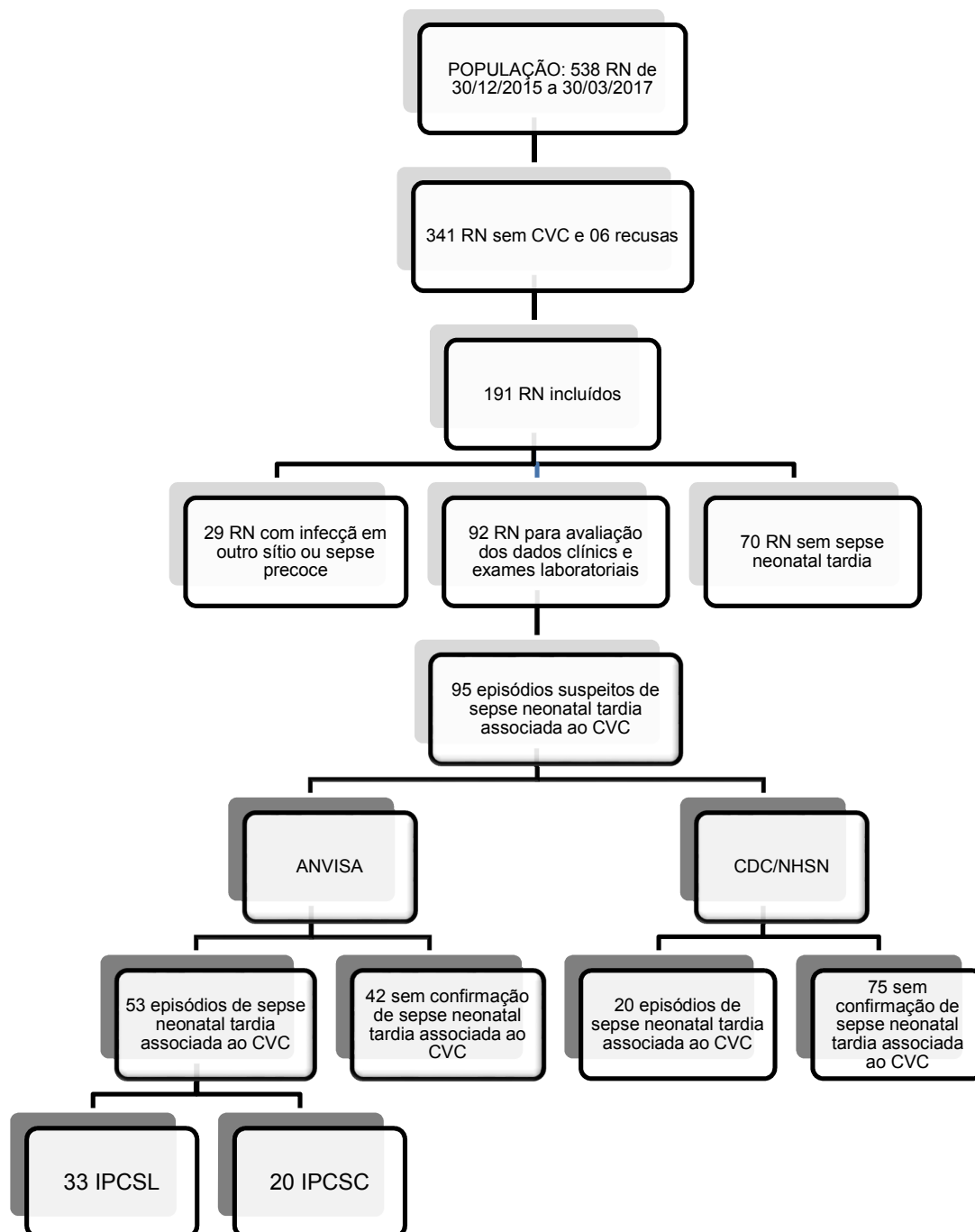
Dos 121 pacientes restantes, 29 RN foram excluídos, pois apresentaram infecção em outro sítio ou sepse precoce. Portanto 92 RN que tiveram 95 HC constituíram a amostra deste estudo

Dos 92 RN acompanhados, três apresentaram dois episódios distintos de sepse neonatal tardia associada ao CVC, totalizando 95 episódios suspeitos analisados.

Segundo critério CDC/NHSN, 20 episódios suspeitos foram classificados como positivo para sepse neonatal tardia associada ao CVC. Todos estes episódios também foram classificados positivos para sepse neonatal tardia pelo critério ANVISA – laboratorial.

Quarenta e dois RN não apresentaram nenhum episódio de sepse neonatal tardia associada ao CVC pelo critério ANVISA, 47 apresentaram um episódio cada, três apresentaram dois episódios cada totalizando 53 episódios sendo 33 IPCSL e 20 IPCSC.

Figura 1 Fluxograma com classificação dos recém-nascidos com suspeita de sepse neonatal tardia associada ao cateter venoso central, segundo ANVISA e CDC/NHSN, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas - UFMG, no período de 2015 a 2017.



ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CDC/NHSN: *Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network – EUA*; IPCSL: Infecção primária de corrente sanguínea laboratorial; IPCSC: Infecção primária de corrente sanguínea clínica.

Dos 92 RN incluídos neste estudo, 53,3% eram do sexo masculino. A idade gestacional média foi de 33 semanas e o peso médio, de 1932 g.

Em relação à classificação de acordo peso e idade gestacional, 23 (25%) foram classificados como pequeno para idade gestacional (PIG), 62 (67,4%) como adequado para idade gestacional (AIG) e 7 (7,6%) como grande para idade gestacional (GIG).

Dos 92 RN deste estudo, 19 (20,7%) foram diagnosticados como sepse neonatal tardia segundo critério CDC/NHSN e das 95 hemoculturas analisadas, 20 (21,1%) preencheram o critério CDC/NHSN para LCBI 1 ou 3.

Tabela 1 Dados clínicos de 92 recém-nascidos suspeitos de sepse neonatal tardia segundo critério CDC/NHSN, na vigência de uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas - UFMG, no período de 2015 a 2017.

Sinais Vitais	Sepse critério CDC/NHSN	Ausência de sepse critério CDC/NHSN	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	n(%)	n(%)	OR	IC 95%	Valor-p	OR	IC 95%	Valor-p
Hipotermia								
Sim	9 (39,1)	14 (60,9)	3,57	1,24-10,24	0,018	4,83	1,50-15,52	0,008
Não	11 (15,3)	61 (84,7)	1,00			1,00		
Hipertermia								
Sim	9 (40,9)	13 (59,1)	3,9	1,35-11,32	0,012	5,24	1,62-16,92	0,006
Não	11 (15,1)	62 (84,9)	1,00			1,00		
Bradycardia								
Sim	9 (23,1)	30 (66,9)	1,23	0,45-3,32	0,687			
Não	11 (19,6)	45 (80,4)	1,00					
Apneia								
Sim	7 (25,9)	20 (74,1)	1,48	0,52-4,24	0,464			
Não	13(19,1)	55 (80,9)	1,00					

CDC/NHSN: *Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network – EUA*; OR: *Odds ratio*; IC: Intervalo de confiança.

As variáveis que foram significativas ao nível de $p \leq 0,20$ foram hipotermia e hipertermia (Tabela 1). Foram ajustadas de forma multivariada e todas foram significativas ao nível de 0,05. O resultado do teste de Hosmer & Lemeshow apresentou valor-p de 0,558, mostrando que o ajuste do modelo foi adequado para os dados do estudo.

Dos 92 RN deste estudo, 50 (54.3%) foram diagnosticados como sepse neonatal tardia segundo critério ANVISA sendo 31 (62%) IPCSL e 19 (38%) IPCSC. Das 95 HC analisadas, 53 (55.8%) preencheram o critério ANVISA sendo 33 (62,3%) IPCSL e 20 (37,7%) IPCSC.

No modelo logístico univariado dos dados clínicos e exames laboratoriais avaliados para o diagnóstico de sepse neonatal tardia, segundo critério ANVISA, as variáveis com $p \leq 0,20$, que foram candidatas ao modelo multivariado, foram instabilidade térmica, intolerância a glicose, instabilidade hemodinâmica e intolerância alimentar. Para as variáveis laboratoriais foram: PCR, contagem de plaquetas, relação I/T e Neutropenia (Tabela 2).

Tabela 2: Resultados dos modelos logísticos univariados para dados clínicos e exames laboratoriais de sepse neonatal tardia critério ANVISA, na vigência de uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas - UFMG, no período de 2015 a 2017.

Dados clínicos e Exames Laboratoriais	Sepse Critério ANVISA		Análise Univariada		
	Sim n (%)	Não n (%)	OR	IC 95%	Valor-p
DADOS CLÍNICOS					
Instabilidade térmica					
Presente	34 (61,8)	21 (38,2)	1,79	0,79 – 4,13	0,167
Ausente	19 (47,5)	21 (52,5)	1,00		
Apnea					
Presente	16 (59,3)	11 (40,7)	1,22	0,50 – 3,07	0,668
Ausente	37 (54,4)	31 (45,6)	1,00		
Bradycardia					
Presente	22 (56,4)	17 (43,6)	1,04	0,46 – 2,39	0,919
Ausente	31 (55,4)	25 (44,6)	1,00		
PDR					
Presente	37 (56,9)	28 (43,1)	1,16	0,48 – 2,76	0,743
Ausente	16 (53,3)	14 (46,7)	1,00		
Intolerância a Glicose					
Presente	7 (87,5)	1 (12,5)	5,64	0,93 – 108,57	0,115
Ausente	36 (55,4)	29 (44,6)	1,00		
Instabilidade Hemodinâmica					
Presente	21 (80,8)	5 (19,2)	4,86	1,75 – 15,89	0,004
Ausente	32 (46,4)	37 (53,6)	1,00		
Intolerância Alimentar					
Presente	36 (63,2)	21 (36,8)	2,12	0,92 - 4,95	0,078
Ausente	17 (44,7)	21 (55,3)	1,00		
EXAMES LABORATORIAIS					
PCR					
Alterado	49 (64,5)	27 (35,5)	9,98	2,06 – 48,37	0,004
Normal	2 (15,4)	11 (84,6)	1,00		
Contagem de plaquetas					
Alterado	24 (72,7)	9 (27,3)	2,95	1,17 – 7,41	0,021
Normal	28 (47,5)	31 (52,5)	1,00		
Contagem de leucócitos					
Alterado	14 (58,3)	10 (41,7)	1,10	0,43 – 2,84	0,835
Normal	38 (55,9)	30 (44,1)	1,00		
Relação I/T					
Alterado	12 (92,3)	1 (7,7)	1,70	1,45 – 94,52	0,021
Normal	40 (50,6)	39 (49,4)	1,00		
Neutropenia					
Presente	10 (76,9)	3 (23,1)	2,94	0,75 – 11,48	0,109
Ausente	42 (53,2)	37 (46,8)	1,00		

PDR=Piora do Desconforto Respiratório, PCR=Proteína C Reativa, Relação I/T=Relação leucócitos Imaturos/Totais; OR: *Odds ratio*; IC: Intervalo de confiança.

No modelo logístico multivariado dos dados clínicos e exames laboratoriais avaliados para o diagnóstico de sepse segundo critério ANVISA, o grupo 1 foi o ajuste das variáveis relacionadas com os dados clínicos (Tabela 3). Ao ajustar todas as variáveis consideradas candidatas, a primeira a ser retirada foi instabilidade térmica (valor-p=0,199) e depois a intolerância alimentar (Valor-p=0,074). O grupo 1 ficou somente com a variável instabilidade hemodinâmica. O grupo 2 foi o ajuste das variáveis laboratoriais. Ajustaram-se todas as variáveis candidatas e a primeira a ser retirada foi neutropenia (valor-p = 0,396) seguida da variável plaquetas (valor-.p = 0,115). No grupo 2 final ficaram as variáveis PCR e relação I/T.

Tabela 3: Resultados do modelo logístico multivariado para dados clínicos e exames laboratoriais de sepse neonatal tardia associada ao CVC segundo critério ANVISA, na vigência de uso de cateter venoso central, de recém-nascidos internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas - UFMG, no período de 2015 a 2017.

Grupos	Variáveis	Sepse critério ANVISA		Análise Multivariada		
		Sim n (%)	Não n (%)	OR	IC 95%	Valor-p
1.Dados Clínicos	Instabilidade hemodinâmica					
	Presente	21(80,8)	5 (19,2)	5,05	1,67-15,23	0,004
	Ausente	32(46,4)	37(53,6)	1,00		
2.Exames Laboratoriais	PCR					
	Alterado	49(64,5)	27(35,5)	7,83	1,60-38,30	0,047
	Normal	2 (15,4)	11(84,6)	1,00		
	Relação I/T					
	Alterada	12(92,3)	1 (7,7)	8,43	1,03-68,91	0,011
	Normal	40(50,6)	39(49,4)	1,00		
3.Dados Clínicos e Exames laboratoriais	PCR					
	Alterado	49(64,5)	27(35,5)	7,83	1,60-38,30	0,047
	Normal	2 (15,4)	11(84,6)	1,00		
	Relação I/T					
	Alterada	12(92,3)	1 (7,7)	8,43	1,03 -68,91	0,011
	Normal	40(50,6)	39(49,4)	1,00		

PCR: Proteína C Reativa; Relação I/T: Relação leucócitos Imaturos/Totais; OR: *Odds ratio*; IC: Intervalo de confiança.

**Demais tabelas com resultados encontrados no estudo estão apresentadas no Apêndice*

O grupo 3 foi o ajuste das variáveis que ficaram nos grupos 1 e 2. Ajustaram-se a variável instabilidade hemodinâmica, PCR e relação I/T. Somente a variável hemodinâmica foi retirada do modelo (valor-p=0,076). Assim, o modelo multivariado final foi aquele em que as variáveis PCR e relação I/T foram significativas ao nível de 0,05. A qualidade de ajuste desse modelo foi feito pelo teste de Hosmer & Lemeshow cujo valor-p foi de 1,000, mostrando que o modelo se ajustou bem aos dados do estudo.

Discussão

Dos 92 RN deste estudo 19 (20,7%) foram diagnosticados como sepse associada ao CVC pelo critério CDC/NHSN e 50 (54,3%) pelo critério ANVISA. Dos 95 episódios suspeitos, 20 (21,1%) foram diagnosticados segundo critério CDC/NHSN, e 53 (55,8%) pelo critério ANVISA.

Esta diferença no número encontrado de episódios de sepse neonatal tardia CDC/NHSN versus ANVISA se deu principalmente devido aos critérios CDC/NHSN definidos para o microrganismo *Staphylococcus* coagulase-negativa onde há a exigência de duas ou mais HC no intervalo máximo de dois dias consecutivos, o que nem sempre ocorreu. Outro fator foi a diferença na definição de hipertermia entre os critérios ANVISA e CDC/NHSN (>37,5°C e >38,0°C respectivamente). E por fim, a inclusão de diagnóstico clínico, sem a confirmação laboratorial no critério ANVISA que possibilitou um maior número de casos diagnosticados.

Este estudo mostra que na análise univariada a maioria dos sintomas clínicos apresentou $p \leq 0,20$ para a identificação de sepse neonatal tardia em

recém-nascidos. Já na análise multivariada somente a instabilidade hemodinâmica permaneceu significativa ao nível de 0,05. Em relação aos exames laboratoriais, apenas a contagem de leucócitos não se mostrou significativa na análise univariada. Os valores da variável granulação tóxica nos neutrófilos não foram considerados por terem sido encontradas apenas três ocorrências e não terem valor significativo. Na análise multivariada, somente permaneceram PCR (OR 7,88, IC 95% 1,60-38,30) e relação I/T (OR 8,43, IC 1,03-68,91). No modelo multivariado houve poucas ocorrências em algumas variáveis (ex.: PCR normal -13 RN e relação I/T alterada - 13 RN) gerando grandes intervalos de confiança. Na combinação dos dados clínicos e exames laboratoriais a instabilidade hemodinâmica perdeu significância mostrando uma superioridade dos exames frente aos dados clínicos.

Os resultados deste estudo mostraram que a hipertermia e a hipotermia foram significativos no diagnóstico segundo o critério internacional CDC/NHSN e que para o diagnóstico de sepse neonatal tardia segundo critério ANVISA, a instabilidade térmica não foi significativa. Em relação à hipertermia e à hipotermia, o presente estudo corrobora publicação onde houve significância estatística de valor- $p=0,008$ ¹⁶ e difere do outro cujo valor- $p=0,40$.⁸ Quando se refere ao conceito instabilidade térmica (hipertermia e hipotermia) este estudo se assemelha aos resultados encontrados por Healy et al (2013) e Bekhof et al (2013) que também não encontraram associação significativa.^{8,17} Por outro lado, Griffin et al (2007) constataram que houve significância¹⁸ quando considerou a variável instabilidade térmica.

A intolerância alimentar mostrou-se como sintoma significativo ao nível de 0,20 na análise univariada para identificar a sepse neonatal tardia assim

como em outros estudos publicados.¹⁶⁻¹⁹ O contrário foi mostrado no estudo de Bekhof et al (2013) onde intolerância à dieta não foi significativa com valor- $p=0,40$ na análise univariada.⁸

Outro achado relevante foi a significância na análise multivariada da instabilidade hemodinâmica no diagnóstico de sepse neonatal tardia (OR 5,05, IC95% 1,67-15,23), porém não permaneceu significativa quando analisada juntamente com os dados dos resultados laboratoriais.

Na maioria das vezes, os dados clínicos alterados são os primeiros a serem detectados e que levam a suspeitar de sepse neonatal tardia, portanto não se pode subestimá-los. No estudo feito por Griffin et al (2007), a hipotensão não foi significativa¹⁸ diferindo de outro estudo onde além da hipotensão, a palidez cutânea também apresentou-se significativa.¹⁹ Na metanálise publicada por Verstraete et al (2015) a palidez cutânea e/ou mosqueamento pareceram ser o melhor sinal clínico preditivo de sepse neonatal tardia e apareceram em vários estudos desta metanálise e a perfusão capilar periférica prejudicada também se apresentou como um forte preditor.³ Em estudo publicado em 2013, a palidez cutânea e a diminuição da perfusão capilar tiveram OR 2,73, IC95% 1,35-5,52, valor- $p=0,005$ e OR 2,20, IC95% 1,09-4,48, valor- $p=0,029$ respectivamente.⁸ Para Furuichi, Miyairi (2016) o uso de vasopressor foi significativo no diagnóstico da sepse neonatal tardia com valor- $p=0,003$.²⁰

A trombocitopenia definida como uma contagem de plaqueta menor que $150.000 \times 10^9/L$ apresentou na análise univariada do presente estudo OR 2,95, com IC95% 1,17-7,41 e valor- $p=0,021$. Na presença das variáveis PCR (valor- $p=0,047$) e relação I/T (valor- $p=0,011$), a variável plaqueta deixou de ser

significativa (valor- $p=0,108$). Outros estudos mostraram que a contagem de plaquetas reduzida estava presente em apenas 55%²¹ dos recém-nascidos com suspeita de sepse neonatal tardia, apresentando alto valor preditivo negativo (90,9% e 94,0%) e valores- $p=0,012$ a $<0,0001$.²²⁻²⁵ No estudo de Furuichi, Miyairi (2016) tanto na análise univariada quanto na análise multivariada a contagem de plaquetas teve valores significativos (valor- $p<0,001$ e valor- $p=0,007$) respectivamente.²⁰ Neste último estudo, foram verificados resultados laboratoriais de recém-nascidos com sepse neonatal tardia relacionada ao CVC, porém, a trombocitopenia se deu no grupo com bacteremia persistente por CoNS assim como no estudo de Dimitriou et al (2011) mostrando que os resultados foram na sua maioria de coleta de sangue de alguns dias após a data da 1ª HC suspeita de sepse podendo a trombocitopenia já estar instalada, diferindo dos dias de coleta do presente estudo onde os dados clínicos foram considerados nos 3 dias anteriores, na data da HC e 3 dias após a suspeita de sepse neonatal tardia.²⁵ Wang et al (2013) não fizeram separação específica de sepse neonatal precoce da sepse neonatal tardia além de não ser somente associada ao CVC o que dificulta a comparação.²⁴

A proteína-C reativa apresentou OR 7,83, IC95% 1,60-38,30 e valor- $p=0,047$ sendo significativa no modelo final com resultados semelhantes a outros estudos publicados.^{19,26} Porém, em outros estudos a PCR não apresentou valor significativo no diagnóstico sepse neonatal tardia nos grupos estudados.^{20,25} No estudo de Ponnusamy et al (2012), 80% dos RN com sepse neonatal tardia tiveram PCR alterado.²¹ Nos estudos que diferiram do resultado apresentado neste trabalho, as com amostra sanguínea coletadas foram de

alguns dias após a data da primeira HC suspeita devido ao fato de estarem analisando bacteremia persistente por CoNS podendo o valor do PCR já estar decaindo ou já ter sido normalizado provavelmente pelo uso de terapia antimicrobiana.

A piora do desconforto respiratório caracterizada por aumento da necessidade de oxigênio ou do suporte respiratório não se apresentou significativa neste estudo (OR 1,16 e valor-p=0,743) se assemelhando a um estudo¹⁹ e discordando de outro que apresentou OR 3,33 e valor-p <0,0001.⁸

Na análise univariada as variáveis relação I/T e neutropenia foram significativas, porém, na análise multivariada, a variável neutropenia perdeu significância (valor-p=0,396) e a relação I/T se manteve significativa com OR 8,43, IC95% 1,03-68,91 e valor-p=0,011 se assemelhando a outro estudo publicado.¹⁸ No estudo de Debroy, Joshi e Sinha, (2016), a relação I/T apresentou um VPP e VPN de 96,6%.²⁷ Vale ressaltar que o presente estudo utilizou o valor da relação I/T > 0,30 diferindo dos estudos que utilizaram > 0,20.^{18,27} Estudos mostram que a neutropenia foi ótimo preditor de sepse neonatal tardia^{11,24} diferindo do presente estudo.

Um dos pontos fortes deste estudo foi a coleta prospectiva dos dados em uma população de recém-nascidos até 28 dias de vida, porém não foi feita a separação de prematuros e não prematuros para a análise por grupos. Outro ponto forte foi a comparação entre diagnóstico segundo critérios nacionais e internacionais. Uma limitação foi a não inclusão de dados de pacientes com idade superior a 28 dias de vida o que geraria mais parâmetros para comparação. A utilização de critérios nacionais versus internacionais possibilita a comparação entre várias instituições uma vez que é heterogênea a adoção

destes critérios. Outra limitação deste estudo foi o número pequeno de episódios de sepse clínica que impossibilitou a comparações entre sepse neonatal tardia clínica e laboratorial.

Os resultados mostraram que a inclusão de exames laboratoriais e a avaliação de apenas uma hemocultura positiva para microrganismo contaminantes da pele em presença de cateter venoso central aumentou o número de casos identificados de sepse neonatal tardia segundo ANVISA em relação ao critério CDC/NHSN. Dados clínicos como instabilidade hemodinâmica e exames laboratoriais como PCR e relação I/T tiveram significância estatística na identificação da sepse neonatal tardia associada ao CVC pelo critério ANVISA. Porém, na prática clínica diária ainda não há um consenso sobre quais dados clínicos e laboratoriais são mais seguros para utilização no diagnóstico de sepse neonatal tardia associada ao CVC. São necessárias novas pesquisas incluindo novos marcadores biológicos mais robustos para que haja um aumento na confiabilidade diagnóstica.

Referências

1. Boo NY, Cheah IGS. Factors associated with inter-institutional variations in sepsis rates of very-low-birth-weight infants in 34 Malaysian neonatal intensive care units. *Singapore Med J*. 2016;57(3):144–52.
2. CDC/NHSN. National Healthcare Safety Network (NHSN) Overview Patient Safety Component Manual [Internet]. 2016. Available at: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmmanual_current.pdf
3. Verstraete EH, Blot K, Mahieu L, Vogelaers D, Blot S. Prediction Models for Neonatal Health Care – Associated Sepsis: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):e1002–14.
4. Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, Campos FA, Loyola FC, Mourão PHO, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(2):189–96.
5. Nour I, Eldeglia HE, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady H, Shabaan AE. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*

- [Internet]. 2017;97(1):52–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.05.025>
6. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control* [Internet]. 2013;41(4):286–300. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2013.01.002>
 7. Blanchard AC, Quach C, Autmizguine J. Staphylococcal infections in infants: Updates and current challenges. *Clin Perinatol* [Internet]. 2015;42(1):119–32. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2014.10.013>
 8. Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2013;172(4):501–8.
 9. Hooven TA, Polin RA. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: A review. *Early Hum Dev* [Internet]. 2014;90(SUPPL.1):S4–6. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(14\)70002-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(14)70002-7)
 10. Shane A, Stoll B. Recent Developments and Current Issues in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Bacterial and Fungal Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol* [Internet]. 2013;30(2):131–42. Available at: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1333413>
 11. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;6736(17):1–11.
 12. Brasil. Ministério da Saúde. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde: Neonatologia [Internet]. Brasília; 2013. Available at: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro3-Neonatologia.pdf>
 13. Bentlin MR, Rugolo LMSS, Ferrari LSL. Practices related to late-onset sepsis in very low-birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(2):168–74.
 14. Rodwell R, Leslie A, Tudehope D. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *Pediatrics*. 1988;112:761–7.
 15. Romanelli RM de C, Anchieta LM, Mourão MVA, Campos FA, Loyola FC, Jesus LA de, et al. Infecções relacionadas à assistência a saúde baseada em critérios internacionais, realizada em unidade neonatal de cuidados progressivos de referência de Belo Horizonte, MG. *Rev bras epidemiol* [Internet]. 2013;16(1):77–86. Available at: /scielo.php?script=sci_arttext&pid=&lang=pt
 16. Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya DL, Jeremiah S, Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. *BMC Pediatr* [Internet]. 2010;10:39. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2889942&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 17. Healy CM, Baker CJ, Palazzi DL, Campbell JR, Edwards MS. Distinguishing true coagulase-negative *Staphylococcus* infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2013;33(1):52–8.
 18. Griffin MP, Lake DE, O’Shea TM, Moorman JR. Heart rate characteristics

- and clinical signs in neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2007;61(2):222–7.
19. Ohlin A, Björkqvist M, Montgomery SM, Schollin J. Clinical signs and CRP values associated with blood culture results in neonates evaluated for suspected sepsis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2010;99(11):1635–40.
 20. Furuichi M, Miyairi I. Risk factors for persistent bacteremia in infants with catheter-related bloodstream infection due to coagulase-negative *Staphylococcus* in the neonatal intensive care unit. *J Infect Chemother* [Internet]. 2016;22(12):785–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2016.08.011>
 21. Ponnusamy V, Venkatesh V, Curley A, Musonda P, Brown N, Tremlett C, et al. Segmental percutaneous central venous line cultures for diagnosis of catheter-related sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2012;97:273–8.
 22. Khair KB, Rahman MA, Sultana T, Roy CK, Rahman MQ, Shahidullah M, et al. Role of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal septicemia. *Bangabandhu Sheikh Mujib Med Univ J*. 2011;3(2).
 23. Ahlawat DS, Chand DN, Mehta DS, Bhardwaj DAK, Yadav DV, Jain DR. Assessment of haematological scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis in term and pre-term neonates. *Eur J Pharm Med Res*. 2017;4(3):387–90.
 24. Wang K, Bhandari V, Chepustanova S, Huber G, O'Hara S, O'Hern CS, et al. Which biomarkers reveal neonatal sepsis? *PLoS One*. 2013;8(12):6–13.
 25. Dimitriou G, Fouzas S, Giormezis N, Giannakopoulos I, Tzifas S, Foka A, et al. Clinical and microbiological profile of persistent coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in neonates. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(11):1684–90.
 26. Yang AP, Liu J, Yue LH, Wang HQ, Yang WJ, Yang GH. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(2):345–51.
 27. Debroy A, Joshi D, Sinha T. Reappraisal of the Haematological Scoring System (HSS) for early diagnosis of neonatal sepsis in a remote geographical location of North East India. *Indian J Pathol Oncol* [Internet]. 2016;3(3):366. Available at: <http://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:ijpo&volume=3&issue=3&article=002>

7 Conclusão

Foram identificados 20 episódios de sepse neonatal tardia associada ao CVC segundo critério CDC/NHSN.

Foram identificados 53 episódios de sepse neonatal tardia associada ao CVC segundo critério ANVISA sendo a maioria sepse laboratorialmente confirmada.

A inclusão de exames laboratoriais e a avaliação de apenas uma hemocultura positiva para microrganismo contaminantes da pele em presença de CVC aumentou o número de casos identificados de sepse neonatal tardia segundo critério ANVISA em relação ao critério CDC/NHSN.

Os dados clínicos hipotermia e hipertermia tiveram significância estatística na identificação da sepse neonatal tardia associada ao CVC segundo critério CDC/NHSN.

O dado clínico instabilidade hemodinâmica perdeu significância na presença de dados laboratoriais. Os exames laboratoriais PCR e relação I/T tiveram significância estatística na identificação da sepse neonatal tardia associada ao CVC segundo critério ANVISA.

As diferenças metodológicas entre os estudos na literatura geraram dificuldades na comparação com o presente estudo e muitos destes somente apresentaram univariada.

O diagnóstico precoce e confiável da sepse neonatal tardia associada ao cateter venoso central ainda é um desafio. Vários sinais clínicos são conhecidos como preditores de sepse neonatal tardia, porém, não há um escore que tenha um consenso baseado em evidências e que possa ser usado

com mínima margem de erro para tal diagnóstico. Neste estudo, alguns dados clínicos e exames laboratoriais foram confirmados para se prever a sepse neonatal tardia, porém novas pesquisas incluindo novos biomarcadores são necessárias para se tentar chegar a um modelo predição com alta confiabilidade e factível, que possa ser utilizado em todos os serviços.

Uma padronização dos métodos diagnósticos utilizados para sepse neonatal tardia também deve ser almejada para se conseguir parâmetros de avaliação interna (dentro do próprio serviço) e comparação nacional e internacional visando trocas de informações que possam trazer melhorias no cuidado de recém-nascidos, padronização dos métodos diagnósticos e redução das infecções relacionadas ao cuidado em saúde neonatal.

8 Anexo I – Parecer COEP



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

Projeto: CAAE – 49451315.9.0000.5149

Interessado(a): Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 29 de outubro de 2015, o projeto de pesquisa intitulado "Estudo prospectivo das práticas diagnósticas para infecção associada a cateter venoso central em unidade neonatal de cuidados progressivos em hospital universitário de Minas Gerais" 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 através da Plataforma Brasil.

Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

Número do Parecer: 1.302.996

9 Apêndices

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

(Crianças com até 7 anos de idade)

Prezado (a) responsável, você está sendo convidado a autorizar que seu filho participe da pesquisa: **“ESTUDO PROSPECTIVO DAS PRÁTICAS DIAGNÓSTICAS PARA INFECÇÃO ASSOCIADA A CATETER VENOSO CENTRAL EM UNIDADE NEONATAL DE CUIDADOS PROGRESSIVOS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE MINAS GERAIS”**. Caso você aceite que seu recém-nascido participe, as informações sobre o projeto estão descritas abaixo e quaisquer outras dúvidas poderão ser esclarecidas diretamente com os pesquisadores responsáveis.

1– PESQUISADOR PRINCIPAL: Caroliny Alves Pessoa

2 – JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:

A presença de cateter venoso no recém-nascido pode levar a infecções graves e ao aumento do uso de antibióticos o que levaria ao aumento do tempo de permanência do RN na unidade neonatal, elevando também os custos hospitalares. Considerando a importância do adequado diagnóstico da infecção causada pelo cateter venoso (SRC) para melhor tratamento do paciente e a necessidade de estudos que avaliem esta prática, este estudo pretende investigar a relação de concordância entre os exames de sangue coletados dos recém-nascidos com suspeita de infecção através da identificação das bactérias encontradas.

3 – PROCEDIMENTOS:

Os pais ou responsáveis pela criança serão abordados pela própria pesquisadora para esclarecimentos a respeito da pesquisa e convite para autorização de participação. A partir da autorização dos pais ou responsáveis, será realizada coleta de dados por meio da análise de prontuários e não há qualquer intervenção no paciente prevista pelo presente estudo. Somente serão estudadas aquelas crianças cujos responsáveis concordarem com a pesquisa e que assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. Os dados das crianças serão coletados no prontuário somente para o período descrito da pesquisa (28 dias de vida) e resultados de exames coletados neste período, mas que tenham sua liberação depois.

Será elaborado banco de dados com as seguintes variáveis: sexo e idade gestacional, dias de vida, peso e estatura ao nascimento, Apgar de 1º e 5º minutos, diagnósticos, procedimentos cirúrgicos, evolução do paciente, local de

inserção do cateter, horário, calibre, profissional que inseriu, tempo de permanência, data e horário da coleta da cultura de sangue periférico, do refluído de cateter e/ou da ponta do cateter, resultados de exames como hemocultura, cultura de ponta de cateter e de sangue refluído de cateter, uso de antibiótico com data de início, uso de nutrição parenteral, ventilação mecânica.

4 – DIREITOS, BENEFÍCIOS, RISCOS E CONFIDENCIALIDADE:

Os pacientes não receberão qualquer ressarcimento financeiro ou indenização pelo acesso aos dados de seus prontuários. Os resultados e conclusões da pesquisa poderão trazer benefícios posteriores relacionados à geração de conhecimento sobre práticas diagnósticas para infecção associada a cateter venoso central na unidade neonatal de cuidados progressivos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e para outros serviços similares, de modo a obter informações que poderão ser utilizadas na elaboração de medidas preventivas e melhorias no tratamento dessas doenças. Os riscos desta pesquisa são mínimos como ferir a confidencialidade dos dados do paciente. Os dados fornecidos pela pesquisa serão mantidos confidencialmente em um banco de dados pelos pesquisadores e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Em nenhum momento da pesquisa ou apresentação dos resultados será divulgada a identidade dos participantes e não haverá necessidade de abordagem do responsável para obtenção de novas informações após a consulta para autorização e participação na pesquisa e tão pouco da criança para verificação de novos dados a não ser os já presentes no prontuário.

5 – DIREITO DE RECUSA:

A participação neste estudo é voluntária e a recusa de permissão, sem necessidade de justificativa, por parte da mãe, pai ou responsável, antes ou durante a pesquisa, não acarretará em penalidades ou mudança no tratamento. É possível também que o responsável desista da participação, mesmo após permissão, em qualquer momento da pesquisa.

6 – CONTATO COM OS PESQUISADORES:

Caso tenha alguma dúvida quanto à pesquisa ou deseje algum tipo de esclarecimento, você poderá entrar em contato com a Enfermeira Caroliny Alves Pessoa/Hospital das Clínicas da UFMG - Alameda Álvaro Celso, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte – Ambulatório Bias Fortes – 4º andar. Telefone 3409-9203

7 – CONTATO COM O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG:

Campus da UFMG - Unidade Administrativa II, sala 2005. Av. Antônio Carlos, nº 6627 - Pampulha, Belo Horizonte. Tel.: 3409-4592.

8 – Afirmando ter lido e entendido as informações contidas neste termo, tendo tido oportunidade de fazer perguntas e esclarecer minhas dúvidas. Este formulário está sendo voluntariamente assinado por mim, indicando meu consentimento para participação do meu filho nesta pesquisa.

Data: ____ / ____ / ____

Nome do
paciente: _____

Nome do responsável: _____ Parentesco: _____

Assinatura
responsável _____

Assinatura do pesquisador orientador: _____

Apêndice B - Protocolo de coleta de dados (frente)

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS							
Número de identificação do RN na pesquisa () Completa 28 dias de vida em: ___/___/___							
DADOS MATERNOS							
Nome da Mãe:							
G _____ p _____ A _____				Idade da Mãe:			
História Maternal Prévia:							
DADOS DO RECÉM- NASCIDO							
Nº de Registro		Nome do RN:					
DN: _____/_____/_____		Sexo: ()M ()F ()I		IG (semanas):			
Peso de Nascimento (g):		Estatura (cm):		PC (cm):		Apgar: 1' _____ 5' _____	
Data de Admissão na Unidade: _____/_____/_____				Local de Admissão: UTIN () UCINCo ()			
Procedência: Comunidade() BO() Alojamento conjunto() Bloco cirúrgico() Outros ()							
Contato pele a pele: () Sim () Não							
PROCEDIMENTO DE INSERÇÃO DE CATETER							
Cód	Data	Período (D/N) e Tempo (min)	Nº de punções	Local de inserção	Calibre	Categoria profissional	Data da retirada
	_____/_____/_____						_____/_____/_____
Motivo da inserção ()NPT () ATB's sepsis precoce () ATB's sepsis tardia () Aminas () STE TIG>4 () Suspensão Cateter Umbilical () Acesso venoso difícil () Necessidade de 2º acesso () Dieta suspensa prolongada motivo: _____ () Outro motivo _____							

Método controle da dor: () Glicose 25% + sucção () Sucção não nutritiva () Bolus fentanil () Outro _____							
Cód	Data	Período (D/N) e Tempo (min)	Nº de punções	Local de inserção	Calibre	Categoria profissional	Data da retirada
	__/__/__						__/__/__
Motivo da inserção () NPT () ATB's sepse precoce () ATB's sepse tardia () Amins () STE TIG>4 () Suspensão Cateter Umbilical () Acesso venoso difícil () Necessidade de 2º acesso () Dieta suspensa prolongada motivo: _____ () Outro motivo _____							
Método controle da dor: () Glicose 25% + sucção () Sucção não nutritiva () Bolus fentanil () Outro _____							
Cód	Data	Período (D/N) e Tempo (min)	Nº de punções	Local de inserção	Calibre	Categoria profissional	Data da retirada
	__/__/__						__/__/__
Motivo da inserção () NPT () ATB's sepse precoce () ATB's sepse tardia () Amins () STE TIG>4 () Suspensão Cateter Umbilical () Acesso venoso difícil () Necessidade de 2º acesso () Dieta suspensa prolongada motivo: _____ () Outro motivo _____							
Método controle da dor: () Glicose 25% + sucção () Sucção não nutritiva () Bolus fentanil () Outro _____							
Procedimentos: 01.temporário monolúmen – 02.Cateter temporário disseção monolúmen – 03.Cateter central temporário epicutâneo monolúmen							

Apêndice C – Protocolo de coleta de dados (verso)

COLETA DE HEMOCULTURA, CULTURA DE REFLUÍDO DE CATETER E PONTA DE CATETER									
Data	Sangue periférico		Resultado	Sangue refluído de cateter		Resultado	Ponta de cateter		Resultado
___/___/___	() Sim	()Não		() Sim	() Não		() Sim	() Não	
Sinais e sintomas 3 dias antes e no dia									
___/___/___	() Sim	()Não		() Sim	() Não		() Sim	() Não	
Sinais e sintomas 3 dias antes e no dia									
___/___/___	() Sim	()Não		() Sim	() Não		() Sim	() Não	
Sinais e sintomas 3 dias antes e no dia									
___/___/___	() Sim	()Não		() Sim	() Não		() Sim	() Não	
Sinais e sintomas 3 dias antes e no dia									
USO DE ANTIMICROBIANO									
Cód	Nome			Início			Término		
				___/___/___			___/___/___		
				___/___/___			___/___/___		
				___/___/___			___/___/___		
				___/___/___			___/___/___		
				___/___/___			___/___/___		
CID									
DIAGNÓSTICOS									
Data de saída da unidade ___/___/___									
Desfecho: () Transferência Pediatria () Transferência UcinCa () Transferência Alojamento Conjunto									
() Transferência outro hospital () Alta hospitalar () Óbito									

Apêndice H – Tabela 4

Tabela 4: Características dos 92 recém-nascidos com suspeita de sepse neonatal tardia em uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas - UFMG, no período de 2015 a 2017.

Variáveis	Média	Desvio Padrão	Q1	Q2	Q3
Idade Gestacional (Semanas)	33,00	4,64	29,00	33,00	37,75
Peso (gramas)	1932,83	916,40	1087,50	1812,50	2806,25
Dias de vida coleta da HC	9,89	5,95	5,00	9,00	13,00
Dias de vida inserção do CVC	4,69	4,63	2,00	4,00	5,00

HC: hemocultura; CVC: cateter venoso central.

Apêndice I – Tabela 5

Tabela 5: Perfil dos 191 recém-nascidos em uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas – UFMG, no período de 2015 a 2017.

VARIÁVEL	N	FREQUÊNCIA (%)	TOTAL
Sexo			
Masculino	104	54,5	191
Tamanho do RN			
PIG	54	28,3	
AIG	126	66,0	191
GIG	11	5,8	
Peso de nascimento			
≤ 750 g	11	5,8	
751 a 1000 g	19	9,9	
1001 a 1500 g	39	20,4	191
1501 a 2500 g	64	33,5	
> 2500	58	30,4	
Idade gestacional ao nascimento			
< 37 sem	127	66,5	191
≥ 37 sem	64	33,5	
Apgar 5º min			
≤ 7	35	18,4	190
>7	155	81,6	
Procedência			
Comunidade	1	0,5	
Bloco obstétrico	182	95,2	191
Bloco cirúrgico	2	1,0	
Alojamento conjunto	6	3,1	
Local de admissão			
UTIN	149	78,0	191
UCINCo	42	22,0	
Uso de cateter umbilical			
Sim	143	74,9	191
Não	48	25,1	
Tipo do primeiro cateter inserido			
Monolúmen temporário	7	3,7	
Monolúmen dissecação	6	3,1	191
Cateter epicutâneo	178	93,2	
Número de punções para inserção			
1 ou 2	96	50,3	
3 ou 4	59	30,8	191
5 ou mais	20	10,3	
Missing	16	8,4	
Local de inserção do primeiro cateter			
Femoral	3	1,6	
Subclávia	4	2,1	
Jugular externa	10	5,2	191
MSD e MSE	169	88,5	
MMII	3	1,6	
Cabeça	2	1,0	

Tabela 5 – (continuação)

VARIÁVEL	N	FREQUÊNCIA (%)	TOTAL
<i>Doenças típicas neonatais</i>			
Não	47	24,6	191
Sim	144	75,4	
<i>Presença de más formações ou síndromes</i>			
Não	156	81,7	191
Sim	35	18,3	
<i>Doenças cirúrgicas ao nascimento</i>			
Não	156	81,7	191
Sim	35	18,3	
<i>Tipo de desfecho</i>			
Alta Hospitalar	69	36,1	191
Unidade Canguru	67	35,1	
Óbito	25	13,1	
Alojamento Conjunto	22	11,5	
Transferência Outro Hospital	5	2,6	
Ainda Internados	2	1,0	
Transferência Pediatria	1	0,5	
<i>Desfecho dentro do período neonatal</i>			
Não	94	49,2	191
Sim	97	50,8	
<i>Administração de colostro</i>			
Não	96	50,3	191
Sim	95	49,7	

Apêndice J – Tabela 6

Tabela 6: Frequência das características ao nascimento, dos 162 recém-nascidos em uso de cateter venoso central, por grupos segundo classificação de sepse pelo critério ANVISA, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas – UFMG, no período de 2015 a 2017.

Variáveis	Sem suspeita de Sepse n (%)	Sepse ANVISA negativa n (%)	Sepse ANVISA positiva n (%)	p-valor
Sexo				
M	36 (42,4)	25 (29,9)	24 (28,2)	0,530 ^A
F	34 (44,2)	17 (22,1)	26 (33,8)	
Tamanho do RN				
PIG	24 (51,1)	7 (14,9)	16 (34,0)	
AIG	44 (41,5)	33 (31,1)	29 (27,4)	0,114 ^E
GIG	2 (22,2)	2 (22,2)	5 (55,6)	
Peso				
≤ 1500g	25 (43,9)	17 (29,8)	15 (26,3)	0,573 ^A
> 1500g	45 (42,9)	25 (23,8)	35 (33,3)	
Idade Gestacional				
< 37	45 (42,5)	31 (29,2)	30 (28,3)	0,369 ^A
≥ 37	25 (44,6)	11 (19,6)	20 (35,7)	
Apgar 5ºmin				
≤ 7	8 (50,0)	5 (31,3)	3 (18,8)	0,599 ^E
> 7	61 (42,1)	37 (25,5)	47 (32,4)	
Procedência				
BO	65 (42,5)	39 (25,5)	49 (32,0)	0,463 ^E
Outros	5 (55,6)	3 (33,3)	1 (11,1)	
Local admissão				
UTIN	50 (39,1)*	33 (25,8)	45 (35,2)**	0,048^A
UCINCO	20 (58,8)**	9 (26,5)	5 (14,7)*	
Doenças típicas da prematuridade				
Sim	55 (44,7)	34 (27,6)	34 (27,6)	0,277 ^A
Não	15 (38,5)	8 (20,5)	16 (41,0)	
Presença de síndromes ou más formações ao nascimento				
Sim	14 (45,2)	6 (19,4)	11 (35,5)	0,626 ^A
Não	56 (42,7)	36 (27,5)	39 (29,8)	
Presença de doenças cirúrgicas ao nascimento				
Sim	10 (34,5)	2 (6,9)*	17 (58,6)**	0,001^A
Não	60 (45,1)	40 (30,1)**	33 (24,8)*	

*Resíduo ajustado ≤ -1,96 e **Resíduo ajustado ≥ +1,96; A= Teste qui-quadrado de Pearson assintótico; E=Teste qui-quadrado de Pearson exato.

Tabela 7: Microrganismos e tempo de crescimento bacteriano das 95 hemoculturas analisadas dos pacientes em uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas – UFMG, no período de 2015 a 2017.

Microrganismo	Frequência Absoluta	%	Tempo Mínimo de Crescimento (horas)	Tempo Máximo de Crescimento (horas)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15	15,8	10	21
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7	7,4	13	22
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	4,2	17	25
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1,1	18	18
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2,1	5	12
<i>Escherichia coli</i>	1	1,1	10	10
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1,1	11	11
<i>Pseudomonas</i>	1	1,1	10	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,1	12	12
<i>Candida albicans</i>	1	1,1	19	19
Sem crescimento	61	64,2	0	0
Total	95	100,0		

Apêndice L - Gráfico 1

Gráfico 1: Diagnósticos ao nascimento dos 191 recém-nascidos em uso de cateter venoso central, internados na Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas – UFMG, no período de 2015 a 2017.

