

ROSELI CALIL

***ESTUDO DE COLONIZAÇÃO BACTERIANA EM
RECÉM - NASCIDOS E CONTROLE DE BACTÉRIAS
MULTIRRESISTENTES EM BERÇÁRIO DE ALTO RISCO
APÓS INSTITUIÇÃO DE MEDIDAS DE INTERVENÇÃO***

CAMPINAS

2001

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

ROSELI CALIL

***ESTUDO DE COLONIZAÇÃO BACTERIANA EM
RECÉM - NASCIDOS E CONTROLE DE BACTÉRIAS
MULTIRRESISTENTES EM BERÇÁRIO DE ALTO RISCO
APÓS INSTITUIÇÃO DE MEDIDAS DE INTERVENÇÃO***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Doutor em Pediatria*

Orientador: Prof. Dra. Antonia Teresinha Tresoldi

Co-orientador: Prof. Dr. Sérgio Tadeu Martins Marba

CAMPINAS

2001

UNIDADE	Be
Nº CHAMADA	UNICAMP
	C128e
V	EX
TOMBO BCI	54063
PROC.	124103
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	22/05/03
Nº CPD	

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

CM00183416-7

1315 290525

C128e

Calil, Roseli

Estudo de colonização bacteriana em recém-nascidos e controle de bactérias multirresistentes em berçário de alto risco após instituição de medidas de intervenção / Roseli Calil. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientadores : Antonia Teresinha Tresoldi, Sérgio Tadeu Martins Marba

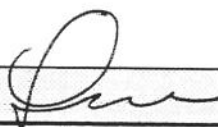
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Colonização. 2. Recém - nascidos. 3. Cefalosporinas. 4. Enterobactérias. I. Antonia Teresinha Tresoldi. II. Sérgio Tadeu Martins Marba. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientadora:

Profa. Dra. Antonia Teresinha Tresoldi



Membros:

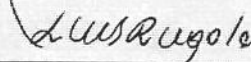
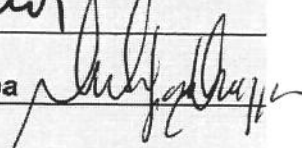
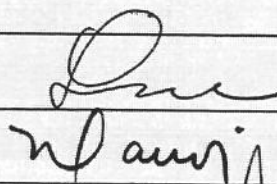
1. Prof^ª. Dr^ª. Antonia Teresinha Tresoldi

3. Prof^ª. Dr^ª. Maria Luiza Moretti Branchini

2. Prof^ª. Dr^ª. Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzaccappa

3. Prof^ª. Dr^ª. Sonia Regina Ramos

3. Prof^ª. Dr^ª. Lígia Maria Rugolo



Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 04/04/2001

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Alfredo e Jorgina, aos
meus irmãos Marcos, Mauricio e
Cristina*

À Profa. Dra. Antonia Teresinha Tresoldi, pela orientação deste trabalho, pela amizade e por todos ensinamentos ao longo desses anos, transmitindo com muita sabedoria todos os seus conhecimentos e experiência no controle das infecções hospitalares.

Ao Prof. Dr. Sérgio Tadeu Martins Marba, pela coorientação deste trabalho, e sobretudo pelo incentivo e empenho ao longo desses anos na coordenação da área de neonatologia do CAISM, não medindo esforços para que as normas de controle das infecções hospitalares fossem implementadas.

Aos docentes e médicos assistentes da área de neonatologia do CAISM: Abimael Aranha Netto, Fernando P. Fachinni, Francisco Mezzacapa Filho, Izilda Rodrigues M. Rosa, Maria Aparecida Brenelli Vitali, Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacapa, Ana Cristina Pinto, Ana Paula C. Machado, Andréa Eliana L. Cassone, Gisele M. L. Marafon, Jamil Pedro de S. Caldas, Jussara de Lima e Souza, Lúcia Helena L. Bueno, Luis Eduardo de F. Vinagre, Maria Otília Bianchi, Mônica Aparecida Pessoto e Silvia Maria M. da Costa, por todo entusiasmo, empenho e adesão às estratégias de controle das infecções hospitalares e bactérias multirresistentes, propostas ao longo desses anos.

À toda equipe de enfermagem da neonatologia, sem a qual este trabalho jamais poderia ser realizado. Sua participação foi fundamental na coleta de todas as amostras para pesquisa de colonização, assim como sua colaboração e participação no controle das infecções hospitalares foram e continuarão sendo fundamentais.

À toda equipe do Laboratório de Microbiologia do HC/UNICAMP, por seu profissionalismo e dedicação na realização de todas as culturas deste trabalho.

A todos os colegas da CCIH CAISM-HC/UNICAMP, Mariângela R. Resende, Plíneo Trabasso, Simone Nouer, Janice F. F. S. Veiga, Luciene Reginato, Maria Clara Padovezze, Sônia Regina P. E. Dantas, pelo apoio e incentivo na realização deste trabalho.

À Prof. Dra. Eliana de Melo Barison, pelo auxílio na elaboração do banco de dados.

Ao Prof. Dr. Djalma de Carvalho Moreira Filho, pelas orientações estatísticas recebidas para o desenvolvimento deste trabalho.

À Cleide Aparecida Moreira Silva e Andréa Ferreira Semolini, da Comissão de Pesquisa Estatística da FCM/UNICAMP, pela realização da análise estatística, com tanto empenho e profissionalismo.

À Dra. Andréa Eliana L. Cassone, pela revisão gramatical deste trabalho.

A todos os professores da Faculdade de Medicina de Marília, pela influência em minha formação acadêmica e profissional, em especial ao Prof. Adolfo Menezes de Mello que, sobretudo durante a residência médica em pediatria, despertou-me para a necessidade do uso racional dos antibióticos, e Dra. Ediléia Ellinger, que despertou meu interesse pela neonatologia.

À minha família, parentes e amigos, por todo incentivo ao longo desses anos, mesmo nos momentos em que não pude ser tão presente ... A presença de vocês me ajudava a caminhar...

Enfim, agradeço a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

“Instrue ao menino no caminho em que deve andar e até quando envelhecer não se desviará dele”.

Provérbios 22:6

	PÁG.
RESUMO.....	xxv
1. INTRODUÇÃO.....	29
1.1. Unidade de internação neonatal.....	34
2. OBJETIVOS.....	37
2.1. Objetivo geral.....	39
2.2. Objetivos específicos.....	39
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	41
3.1. Critérios para a seleção dos sujeitos.....	43
3.2. Critérios de exclusão dos sujeitos.....	43
3.3. Desenho do estudo.....	43
3.4. Variáveis e conceitos.....	44
3.4.1. Variáveis dependentes.....	44
3.4.2. Variáveis independentes.....	44
3.4.3. Variáveis de intervenção.....	45
3.5. Questionário.....	46
3.6. Coleta de dados e amostras.....	46
3.7. Processamento dos dados.....	47
3.8. Análise dos dados.....	48
3.9. Aspectos éticos.....	48
4. RESULTADOS.....	49
4.1. Primeira fase.....	51

4.1.1. Características da população.....	51
4.1.2. Colonização.....	52
4.2. Segunda fase.....	55
4.2.1. Diagnósticos.....	55
4.2.2. Características da população.....	56
4.2.3. Infecção hospitalar.....	59
a) Infecção hospitalar de origem materna.....	59
b) Infecção hospitalar adquirida.....	60
4.2.4. Colonização bacteriana.....	64
a) Positividade dos <i>swabs</i> retais.....	65
b) Positividade dos <i>swabs</i> umbilicais.....	66
c) Positividade das secreções traqueais.....	67
d) Positividade das culturas por tempo de vida e peso.....	69
e) Fatores associados ao tempo de colonização.....	70
f) Frequência de bactérias isoladas.....	70
g) Frequência de bactérias por tempo de vida.....	72
4.2.5. Padrão de resistência bacteriana.....	74
4.2.6. Incidência e prevalência mensal de <i>Enterobacter cloacae</i>	75
4.2.7. Comparação das populações de outubro de 1995 e abril de 1996....	78
4.2.7.1. Comparação do padrão de resistência da bactéria <i>Enterobacter cloacae</i> no início e no final do estudo longitudinal.....	79
4.2.8. Fatores de risco para colonização por bactérias multirresistentes.	80
4.2.9. Tempo médio de descolonização por <i>Enterobacter cloacae</i>	84
4.2.10. Colonização por <i>Enterobacter cloacae</i> multirresistente e desenvolvimento de infecção.....	84

4.3. Terceira fase.....	85
4.4. Quarta fase.....	87
5. DISCUSSÃO.....	89
6. CONCLUSÕES.....	99
7. SUMMARY.....	103
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107
9. ANEXOS.....	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AV	Arteriovenosa
AIG	Adequado para a idade gestacional
BO	Boca
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
DP	Desvio –padrão
ET	Enterocolite
<i>et al.</i>	E colaboradores
FC	Ferida cirúrgica
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
g	Gramma
GIG	Grande para a idade gestacional
IC	Intervalo de confiança
IH	Infecção hospitalar
IH materna	Infecção hospitalar de origem materna
MEN	Meningite
MR	Multirresistente
N	Número de casos
NT	Não testado
OC	Ocular
[OR]	<i>Odds ratio</i> – razão de probabilidade
OU	Outras infecções

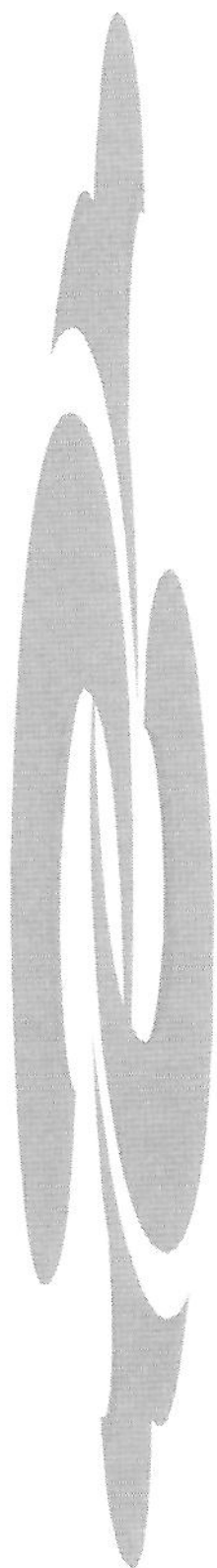
OT	Otite
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PNEU	Pneumonia
R	Resistente
RR	Risco relativo
S	Sensível
SA	Infecção primária da corrente sanguínea
Sem	Semana
TE	Tegumento
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UR	Infecção do trato urinário
&	E
*	Segundo agente de uma mesma infecção
<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual

	PÁG.
Tabela 1: Características da população do estudo de prevalência de colonização bacteriana realizado em outubro de 1995.....	51
Tabela 2: Resultado de culturas dos 67 <i>swabs</i> colhidos no estudo de prevalência de colonização em outubro de 1995.....	52
Tabela 3: Padrão de resistência bacteriana do estudo de prevalência realizado em outubro de 1995.....	54
Tabela 4: Características dos 342 recém-nascidos que participaram do estudo longitudinal no período de 20 de outubro de 1995 a 30 de abril de 1996.....	56
Tabela 5: Distribuição dos 342 casos do estudo longitudinal de acordo com a idade gestacional e estado nutricional.....	57
Tabela 6: Distribuição dos 342 casos de acordo com o peso e número de óbitos em cada grupo de peso.....	57
Tabela 7: Distribuição do número de cirurgias realizadas de acordo com o peso entre os 342 casos do estudo longitudinal.....	58
Tabela 8: Distribuição do uso de antibióticos de acordo com o peso entre os 342 casos do estudo longitudinal.....	58
Tabela 9: Distribuição dos casos de infecção hospitalar de origem materna por grupo de peso.....	59
Tabela 10: Sítios de infecção hospitalar de origem materna e agentes isolados..	60
Tabela 11: Número de infecções hospitalares adquiridas e densidade de incidência divididas por grupo de peso.....	61

Tabela 12:	Distribuição dos agentes das infecções hospitalares adquiridas por localização entre os 342 recém-nascidos do estudo longitudinal.....	63
Tabela 13:	Número de amostras colhidas entre os 342 recém-nascidos do estudo longitudinal de acordo com o local da coleta e tempo de vida.....	64
Tabela 14:	Positividade das culturas nos diferentes materiais colhidos com 24 e 72 horas de vida divididos por grupo de peso.....	69
Tabela 15:	Frequência dos pacientes nos quais foram identificados cada microorganismo.....	71
Tabela 16:	Distribuição percentual das crianças colonizadas segundo os principais microorganismos identificados de 24 horas a 17 semanas de vida	73
Tabela 17:	Comparação entre proporções em corte transversal realizado em outubro de 1995 e abril de 1996.....	78
Tabela 18:	Resistência da bactéria <i>Enterobacter cloacae</i> aos antibióticos no estudo transversal de outubro de 1995 e abril de 1996.....	79
Tabela 19:	Regressão logística univariada para a variável colonização por <i>Enterobacter cloacae</i> multirresistente.....	80
Tabela 20:	Regressão logística multivariada para colonização por <i>Enterobacter cloacae</i> multirresistente (n=342).....	81
Tabela 21:	Risco de colonização por <i>Enterobacter cloacae</i> multirresistente entre os que fizeram uso de antibióticos.....	82
Tabela 22:	Avaliação do risco de colonização por <i>Enterobacter cloacae</i> multirresistente entre os pacientes que utilizaram e os que não utilizaram antibióticos.....	83

Tabela 23:	Distribuição de colonização bacteriana entre os 162 casos do estudo de prevalência instantânea realizado mensalmente no período de maio a outubro de 1996.....	85
Tabela 24:	Distribuição mensal de colonização por bactérias multirresistentes em estudo de prevalência realizado mensalmente no período de maio a outubro de 1996.....	86
Tabela 25:	Distribuição das infecções hospitalares de acordo com o número de agentes isolados no período de janeiro de 1995 a dezembro de 1999.....	87
Tabela 26:	Frequência de bactérias multirresistentes isoladas em material estéril que causaram infecção hospitalar de janeiro de 1995 a dezembro de 1999.....	88

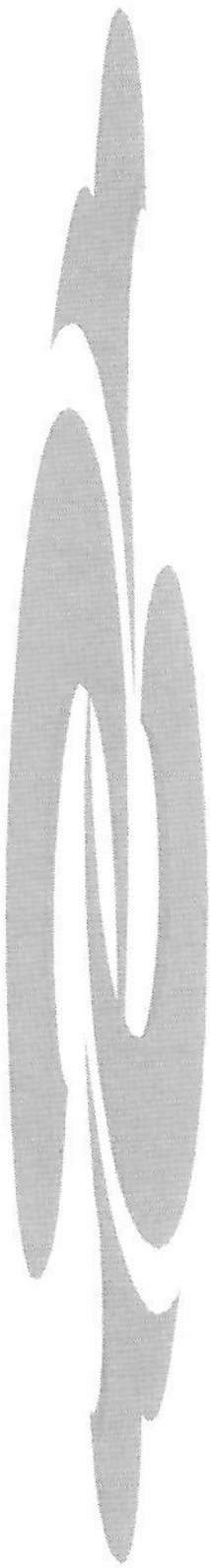
	PÁG.
Figura 1: Frequência relativa de agentes isolados em 26 crianças do estudo transversal realizado em outubro de 1995.....	53
Figura 2: Distribuição percentual por topografia das infecções hospitalares adquiridas entre os 342 recém-nascidos do estudo longitudinal.....	62
Figura 3: Número de culturas positivas e negativas realizadas em 898 <i>swabs</i> retais por tempo de vida em que foram colhidas.....	65
Figura 4: Número de culturas positivas e negativas realizadas em 896 <i>swabs</i> umbilicais por tempo de vida em que foram colhidas.....	67
Figura 5: Número de culturas positivas e negativas realizadas em 106 secreções traqueais por tempo de vida em que foram colhidas.....	68
Figura 6: Distribuição percentual das crianças colonizadas segundo os principais microorganismos identificados de 24 horas a 4 semanas de vida.....	72
Figura 7: Número de casos novos de pacientes colonizados por <i>Enterobacter cloacae</i> e <i>Enterobacter cloacae</i> multirresistente de novembro de 1995 a abril 1996.....	75
Figura 8: Incidência mensal de pacientes colonizados por <i>Enterobacter cloacae</i> multirresistente de novembro de 1995 a abril de 1996.....	76
Figura 9: Número total de pacientes colonizados por <i>Enterobacter cloacae</i> e <i>Enterobacter cloacae</i> multirresistente no período de novembro de 1995 a abril de 1996.....	76
Figura 10: Prevalência mensal de pacientes colonizados por <i>Enterobacter cloacae</i> multirresistente de novembro de 1995 a abril de 1996.....	77



RESUMO

A emergência de infecções por bactérias multirresistentes na unidade neonatal do CAISM/UNICAMP em 1995, especialmente *Enterobacter cloacae*, estimulou esse estudo, cujo objetivo foi descrever a colonização bacteriana em recém-nascidos admitidos no berçário de alto risco, identificando aqueles colonizados por cepas multirresistentes e suas características. Os objetivos específicos foram estudar o tempo de ocorrência da colonização, conhecer a incidência e prevalência da colonização por bactérias multirresistentes, avaliar os fatores de risco para colonização por bactérias multirresistentes e a eficácia das medidas de controle da colonização e infecção por estas cepas multirresistentes na unidade neonatal. Este estudo foi conduzido de outubro de 1995 a dezembro de 1999, sendo dividido em quatro fases: estudo transversal estabelecendo a prevalência de colonização por bactérias multirresistentes, estudo longitudinal de colonização com medidas de intervenção, estudo transversal mensal de colonização durante seis meses e vigilância das infecções hospitalares identificando a ocorrência de infecções por bactérias multirresistentes (*Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina e bactérias gram negativas resistentes a aminoglicosídeos e/ou cefalosporinas de terceira geração). Amostras para cultura para pesquisa de colonização foram colhidas com 24 horas, 72 horas, sete dias de vida e semanalmente até a alta hospitalar, através de *swab* retal, umbilical e aspirado traqueal em crianças intubadas. As medidas de intervenção foram: a) treinamento apropriado de toda equipe multidisciplinar com ênfase na redução de transmissão cruzada de microorganismos e uso racional de antibióticos, b) supressão do uso de cefalosporinas de terceira geração. Fatores de risco foram avaliados através de um modelo de regressão logística com análise univariada e multivariada. Na primeira fase, 32% (10/31) dos pacientes estavam colonizados por bactérias multirresistentes (29% por *Enterobacter cloacae*). Na segunda fase, 342 pacientes foram avaliados e foram colhidas, para pesquisa de colonização, 896 amostras através de *swab* umbilical, 898 através de *swab* retal e 106 amostras de aspirado traqueal, com uma positividade de 63%, 81,4% e 51,8% respectivamente. Em 5,3% dos pacientes não foram isoladas bactérias. As bactérias que colonizaram os recém-nascidos com maior frequência foram *Staphylococcus coagulase-negativa*, *Streptococcus sp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. A incidência de colonização por bactérias gram-negativas não consideradas da flora normal como *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella pneumoniae* elevou-

se de acordo com o tempo de hospitalização do recém-nascido. Avaliando o perfil de resistência bacteriana, a bactéria multirresistente isolada com maior frequência foi *Enterobacter cloacae*, presente em 10,8% dos recém-nascidos. A incidência mensal de colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente foi de 10% em novembro de 1995, 15,6% em dezembro, 14,7% em janeiro de 1996 e diminuiu até 1,8% em abril. A análise multivariada através de regressão logística indicou como fatores de risco para colonização por *E. cloacae* o uso de antibiótico e nutrição parenteral. Na terceira fase do estudo, durante seis meses, foi identificada colonização por *Enterobacter cloacae* somente em dois pacientes. Na quarta fase do estudo, a análise do padrão de resistência das infecções hospitalares de 1995 a 1999, indicou uma redução das infecções por bactérias multirresistentes de 18 casos em 1995 para 2 casos ao ano até 1999. Estes resultados demonstraram que as medidas adotadas para o controle da colonização e infecção por bactérias multirresistentes foram efetivas.



1. INTRODUÇÃO

Observaram-se, nas últimas décadas, rápidos avanços nos cuidados médicos e cirúrgicos para o atendimento neonatal, de modo a possibilitar a sobrevivência de prematuros e de recém-nascidos com alguma doença (GORDON, 1977; MMWR, 1990). Esses avanços, no entanto, têm sido acompanhados por significativo risco de infecção hospitalar (GOLDMANN, DURBIN, FREEMAN, 1981), cujos maiores índices encontram-se nas unidades de terapia intensiva neonatal (HEMMING, OVERALL, BRITT, 1976; MAGUIRE *et al.*, 1981; HOOBKAMP-KORTANJE *et al.*, 1982), variando de 5,9 a 30,4, com média de 22,5 por 100 egressos (JARVIS, 1987). Essa elevada incidência resulta em considerável morbi-mortalidade, especialmente nas crianças com peso de nascimento inferior a 1500g (HEMMING *et al.*, 1976; GOLDMANN, FREEMAN, DURBIN, 1983).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de infecção nosocomial no período neonatal, destaca-se o peso de nascimento (HEMMING *et al.*, 1976; GOLDMANN *et al.*, 1981; FERGUSON & GILL, 1996). Existe uma correlação inversa entre peso e infecção hospitalar; nos recém-nascidos com peso maior que 2500g. Hemming *et al.* (1976) encontraram uma incidência de infecção de 9%, enquanto que entre os nascidos com menos de 1000g esta taxa foi de 46%. Além disso, o sistema imune do recém-nascido não está totalmente desenvolvido, particularmente no prematuro e naqueles com alguma enfermidade que indiretamente modifica a resistência do hospedeiro (GOLDMANN *et al.*, 1981; DONOWITZ, 1989). Outros fatores de risco considerados são o tipo e a duração de procedimentos invasivos aos quais são submetidos, a manipulação excessiva e a colonização por bactérias do ambiente hospitalar (GOLDMANN, LECLAIR, MACONE, 1978; GOLDMANN *et al.*, 1981; JARVIS, 1987; 1996; DONOWITZ, 1989).

Antes do nascimento, a maioria dos fetos vive em ambiente estéril. Após horas ou dias do nascimento, o recém-nascido desenvolve colonização por bactérias consideradas como flora normal. O trato gastrointestinal é colonizado por *Escherichia coli*, lactobacillus e anaeróbios, e o coto umbilical por *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus* alfa hemolítico (LONG & SWENSON, 1977; Jarvis, 1996; DONOWITZ, 1989). Já nos recém-nascidos doentes, essa colonização geralmente ocorre após o terceiro dia de vida, sendo constituída por bactérias prevalentes no ambiente hospitalar, como *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp ou *Citrobacter* sp. A frequência com que se colonizam é dependente do

tempo de permanência nesse local (GOLDMANN *et al.*, 1978; JARVIS, 1987; 1996; DONOWITZ, 1989).

Os patógenos causadores de infecção nosocomial podem ser endógenos ou exógenos. Patógenos exógenos são adquiridos do ambiente ao qual o paciente é exposto, enquanto que os endógenos são organismos que fazem parte da flora normal, e que podem causar infecção em decorrência de uma variedade de alterações físicas e imunológicas do hospedeiro (FLYNN *et al.*, 1987; JARVIS, 1987; LAMBERT-ZECHOVSKY *et al.*, 1992).

Considerando que o recém-nascido internado em unidade de terapia neonatal não desenvolve uma flora normal, e sim coloniza-se por bactérias do ambiente, quanto maior o desequilíbrio da microbiota hospitalar, maior a chance de ocorrer infecções por bactérias altamente virulentas e resistentes aos antibióticos (GOLDMANN *et al.*, 1978; MAYHALL *et al.*, 1980; VERWEIJ *et al.*, 1995).

O aumento da resistência a antimicrobianos vem sendo documentado tanto na comunidade como em hospitais, com a emergência de enterococos resistente a vancomicina, bactérias gram-negativas que produzem β -lactamases de espectro estendido, *Mycobacterium tuberculosis* resistente a múltiplas drogas e um aumento de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (CDC, 1993; PÉCHÈRE, 1994; BRYCE & SMITH, 1995; TOLTZIS & BLUMER, 1995; FLOURNOY *et al.*, 2000).

Têm sido identificados numerosos fatores associados à emergência de resistência, destacando-se entre eles o uso abusivo de antibióticos, com particular ênfase à resistência mediada pela produção de β -lactamases, além das condições ambientais que promovem a persistência ou disseminação de determinantes de resistência, bem como a presença de reservatórios de bactérias (SANDERS & SANDERS, 1985; PÉCHÈRE, 1994; BRYCE & SMITH, 1995; PITOUT, SANDERS, SANDERS, 1997).

O aumento do uso das cefalosporinas de terceira geração como antibiótico de primeira linha, devido a sua baixa toxicidade e boa penetração no sistema nervoso central, tem acarretado alguns problemas, destacando-se entre eles o desenvolvimento de resistência durante o tratamento e o simultâneo desenvolvimento de resistência cruzada a outros antibióticos beta lactâmicos (BRYAN *et al.*, 1985; MODI, DAMJANOVIC, COOKE, 1987; CHOW *et al.*, 1991).

Vários trabalhos têm relacionado o uso prévio de cefalosporinas de terceira geração, como fator predisponente à colonização e infecção por *Enterobacter* sp multirresistente, e ao aumento de infecções por este agente nos últimos dez anos, sobretudo em unidade de terapia intensiva neonatal e unidade de queimados (MODI *et al.*, 1987; CHOW *et al.*, 1991, FINNSTROM *et al.*, 1998).

As cefalosporinas de segunda e terceira gerações são indutoras de atividade cefalosporinase nos gêneros *Pseudomonas*, *Serratia* e *Enterobacter*, os quais possuem indutores da atividade β -lactamase mediados por genes cromossômicos (MODI *et al.*, 1987; PITOUT *et al.*, 1997).

Além do uso de antibióticos como fator predisponente ao aparecimento de cepas multirresistentes, outro fator a ser considerado é a transmissão cruzada destas cepas dentro das unidades de terapia neonatal, pois na maioria das vezes mais de um paciente ocupa uma mesma sala, e uma vez colonizados constituem-se de reservatórios de bactérias e fontes de disseminação (POILANE *et al.*, 1993; WERWEIJ *et al.*, 1995; BACK *et al.*, 1996; YU *et al.*, 2000).

A presença de cepas multirresistentes dentro de uma unidade de internação, caso o paciente adquira infecção, traz como consequência uma elevada morbi-mortalidade se o esquema antibiótico empírico for ineficaz (CHOW *et al.*, 1991; STRAUSBAUGH *et al.*, 1996). Além disso, há aumento dos custos ocasionado pela necessidade de um maior tempo de hospitalização, terapia parenteral e uso de antimicrobianos mais caros (HOLMBERG, SOLOMON, BLAKE, 1987; TOLTZIS & BLUMER, 1995; STRAUSBAUGH *et al.*, 1996). O conhecimento dos tipos de bactérias encontradas na unidade, principalmente a detecção de cepas multirresistentes, é de fundamental importância na orientação da antibioticoterapia empírica na vigência de um quadro infeccioso, assim como na implementação de medidas de controle de bactérias multirresistentes, considerando a alta morbi-mortalidade nas infecções por esses patógenos (GOLDMANN, 1988; JARVIS, 1996).

Desta forma, é necessário o estabelecimento de estratégias para o controle de cepas multirresistentes. Além da vigilância para a detecção desses microorganismos, é importante a implementação de programas educativos, de modo que a equipe multidisciplinar conheça os fatores de risco para a emergência de bactérias multirresistentes e os cuidados a serem seguidos frente a esta situação, evitando transmissão cruzada. Deve haver rigor na utilização de antimicrobianos, seja na indicação terapêutica ou profilática, optando-se sempre que possível por drogas com menor chance de indução à resistência. A alta hospitalar deve ocorrer o mais cedo possível, evitando-se a permanência de reservatórios de cepas multirresistentes (BOYCE, 1996; JARVIS, 1996; STRAUSBAUGH *et al.*, 1996).

A implementação dessas medidas é dispendiosa e desgastante, sendo compensada, porém, pela redução dos custos de internação e, o mais importante, pela redução da morbi-mortalidade (BOYCE, 1996; STRAUSBAUGH *et al.*, 1996).

1.1. UNIDADE DE INTERNAÇÃO NEONATAL

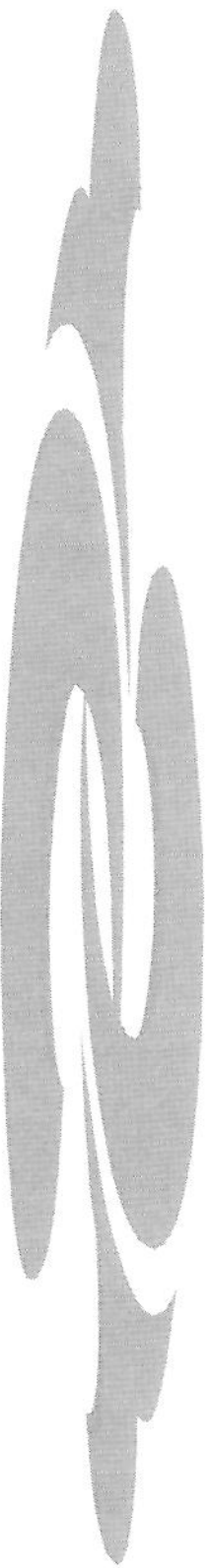
A Unidade de Internação Neonatal do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP) encontra-se no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM/UNICAMP). No ano de 1995 possuía 30 leitos, sendo oito de terapia intensiva e os demais divididos entre semi-intensivo e pré-alta, de acordo com a demanda. Após uma reforma realizada nessa época, passou a contar com uma melhor adequação física do ambiente, e desde fevereiro de 1996 possui 12 leitos de terapia intensiva divididos em quatro enfermarias com três leitos, mantendo o número total de 30 leitos. O corpo clínico é constituído por médicos residentes do 2º e 3º anos de Pediatria, médicos pediatras com habilitação em Neonatologia e professores em Neonatologia do Departamento de Pediatria da FCM/UNICAMP. A equipe de enfermagem é própria, constituída de enfermeiros, auxiliares e técnicos de enfermagem. O atendimento fisioterápico é realizado no período diurno.

O serviço atende recém-nascidos prematuros, de baixo peso ou com alguma enfermidade, nascidos predominantemente na própria maternidade, ou eventualmente transferidos de outros hospitais de Campinas e região por necessidade de atendimento especializado. A porcentagem de crianças de muito baixo peso nascidas no serviço era de 4%, e de baixo peso era de 20% (estatística anual da área de neonatologia CAISM/UNICAMP, 1995).

O esquema empírico de antibiótico utilizado em 1995 nos recém-nascidos com peso maior ou igual a 1500g era ampicilina e gentamicina, nas infecções de manifestação clínica precoce, ou oxacilina e gentamicina, nas infecções com manifestação tardia. Nos menores de 1500g era utilizado empiricamente ceftriaxona como substituto da gentamicina.

A ocorrência de quadros infecciosos por *Enterobacter cloacae* multirresistente no berçário de alto risco do CAISM, em 1995, levantou a possibilidade da existência de crianças colonizadas por estas cepas bacterianas multirresistentes, tornando-se a fonte de infecção cruzada, motivando a presente investigação.

Este trabalho surgiu, portanto, da necessidade do Serviço de Neonatologia do CAISM/UNICAMP de resolver um problema que vinha ocorrendo nos últimos anos, e que se tornou mais evidente em 1995 - a emergência de germes multirresistentes no berçário de alto risco.



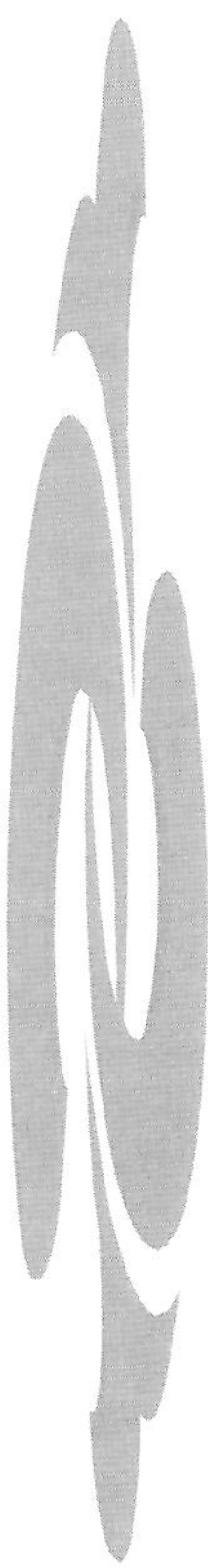
2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Descrever a flora bacteriana que coloniza as crianças internadas no berçário de alto risco do CAISM/UNICAMP, identificando as cepas multirresistentes e as características das crianças.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conhecer a flora bacteriana que coloniza as crianças internadas no berçário de alto risco e o tempo de vida em que isto ocorre.
- Conhecer a incidência e prevalência de cepas multirresistentes que colonizam as crianças internadas no berçário de alto risco.
- Avaliar os fatores de risco associados à colonização por cepas multirresistentes.
- Avaliar a eficiência do conjunto de medidas implantadas para o controle de bactérias multirresistentes.
- Conhecer o tempo de descolonização por bactéria multirresistente.



3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. CRITÉRIOS PARA A SELEÇÃO DOS SUJEITOS

Os sujeitos foram as crianças internadas no Berçário de alto risco do Serviço de Neonatologia CAISM/UNICAMP.

3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS SUJEITOS

Foram excluídos da segunda fase do estudo, os pacientes nascidos no serviço com início da coleta após sete dias de vida, reinternação após 72 horas da alta hospitalar e recém-nascido procedente de outro serviço após 72 horas de vida.

3.3. DESENHO DO ESTUDO

1ª fase: estudo epidemiológico descritivo transversal, estabelecendo a prevalência de cepas bacterianas colonizantes em geral e bactérias multirresistentes, realizado de 17 a 20 de outubro de 1995. Para a execução deste estudo foram realizadas culturas de aspirado traqueal das crianças intubadas, *swab* umbilical e *swab* retal de todas as crianças internadas neste período.

2ª fase: estudo epidemiológico analítico longitudinal do tipo coorte prospectivo, com medidas de intervenção, realizado de 20 de outubro de 1995 a 30 de abril de 1996. Foram realizadas culturas de aspirado traqueal nas crianças intubadas, *swab* umbilical e *swab* retal com 24 horas, 72 horas, sete dias de vida, e a seguir uma vez por semana até a alta hospitalar.

3ª fase: estudo epidemiológico descritivo transversal estabelecendo a prevalência instantânea, uma vez ao mês, de cepas colonizantes e multirresistentes no período de maio a outubro de 1996, semelhante à primeira fase.

4ª fase: vigilância das infecções hospitalares causadas por bactérias multirresistentes de 1995 a 1999, através de busca ativa.

3.4. VARIÁVEIS E CONCEITOS

3.4.1. Variáveis dependentes

a) Cepas multirresistentes: *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, e bactérias gram negativas resistentes a aminoglicosídeos e/ou cefalosporinas de terceira geração.

b) Colonização: presença de microorganismo no hospedeiro, com crescimento e multiplicação, sem manifestação clínica ou imunológica no período em que foi detectado (JARVIS,1996).

c) Descolonização por bactéria multirresistente – três culturas negativas para bactéria multirresistente realizadas em swabs retal, umbilical e traqueal (em pacientes intubados), colhidas em dias consecutivos.

3.4.2. Variáveis independentes

a) Peso - foi considerado o peso de nascimento realizado em sala de parto em balança digital da marca Filizola.

b) Idade gestacional – avaliação de idade gestacional por amenorréia e ecografia precoce, complementada por avaliação clínica pelo método de Capurro (CAPURRO *et al.*,1978) e/ou New Ballard score (BALLARD *et al.*, 1991) .

c) Prematuro – recém-nascido com idade gestacional menor que 37 semanas.

d) Termo – recém-nascido com idade gestacional de 37 a 42 semanas.

e) Pós-termo – recém-nascido com idade gestacional maior que 42 semanas.

f) Uso de respirador artificial – permanência do recém-nascido em respirador artificial, previamente ou no momento em que foi diagnosticada a presença de cepa multirresistente.

g) Uso de nutrição parenteral parcial ou total – uso de alimentação endovenosa contendo eletrólitos, glicose, proteína, lipídeos e oligoelementos, previamente ou no momento em que foi diagnosticada a colonização por cepa multirresistente.

h) Tempo de permanência – tempo de internação em dias no momento em que foi diagnosticada a colonização por bactéria multirresistente.

i) Uso de catéter umbilical/flebotomia – uso de catéter arterial e/ou venoso umbilical ou flebotomia previamente ou no momento do diagnóstico de colonização por cepa multirresistente.

j) Uso de antibióticos – uso de antibiótico previamente ou durante o diagnóstico de colonização por multirresistente.

k) Uso de alimentação enteral – recebimento de qualquer volume de leite materno ou artificial, por via oral ou sonda enteral, previamente à colonização por qualquer bactéria e previamente ou durante o diagnóstico de colonização por multirresistente.

l) Cirurgia – ocorrência de procedimento cirúrgico previamente à colonização por bactérias multirresistentes.

m) Infecção hospitalar de origem materna – infecção com manifestação clínica até 48 horas de vida, exceto aquelas de origem transplacentária (GAYNES, EDWARDS, JARVIS *et al.*, 1996).

n) Infecção hospitalar adquirida – infecção cuja manifestação clínica ocorreu após 48 horas de vida (GAYNES, EDWARDS, JARVIS *et al.*, 1996).

3.4.3. Variáveis de intervenção

a) Treinamento de toda equipe envolvida na assistência à criança (equipe médica, enfermagem, fisioterapia), incluindo intensificação da lavagem de mãos, cuidado na manipulação de secreções, de modo a evitar transmissão cruzada de microorganismos.

b) Estabelecimento de uma política de racionalização do uso de antibióticos, tanto na indicação terapêutica quanto profilática. Os protocolos de antibioticoterapia foram revistos por toda equipe médica da neonatologia e seguidos por todo o grupo. O uso de antibióticos passou a ser suspenso nos casos suspeitos de infecção, tanto de origem materna como adquirida no berçário, quando esta hipótese era descartada.

c) Alteração do esquema antibiótico empírico, após ampla discussão com a equipe médica, suprimindo o uso das cefalosporinas de terceira geração, mesmo em crianças com peso menor que 1500g, as quais foram substituídas por aminoglicosídeos. Foi proposto o uso de amicacina em substituição à gentamicina no esquema empírico para todos os grupos de peso, com monitorização dos níveis séricos.

d) Vigilância de todos os pacientes internados, com realização de coorte, dos colonizados por bactérias multirresistentes.

3.5. QUESTIONÁRIO: VER ANEXO 1

3.6. COLETA DE DADOS E AMOSTRAS

Material para cultura, através de *swab* retal, *swab* umbilical e aspirado de secreção traqueal nos pacientes entubados, foi coletado pela equipe de enfermagem, previamente orientada e treinada pelo pesquisador. Essas amostras foram colocadas, imediatamente após a coleta, em meio de cultura contendo tioglicolato de sódio com resazurina (indicador de oxigenação), e encaminhadas ao laboratório de microbiologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP para análise. O padrão de sensibilidade foi testado por método de difusão em disco de acordo com o *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) (WOODS & WASHINGTON; 1995) até 1998, e após através de método automatizado (Vitek ®, Biolab Merieux - França).

Para cada criança estudada foi aberta uma ficha contendo os principais dados de história, salientando-se os fatores de risco para infecção. Foram também anotados os resultados das culturas de *swabs* retal, umbilical e aspirado traqueal, assim como resultados de culturas colhidas nos episódios de infecção hospitalar (anexo 1).

Inicialmente foram colhidas amostras de todas as crianças internadas na unidade para determinar a prevalência de colonizados por bactérias multirresistentes. Uma vez estabelecida essa prevalência, foi iniciado um estudo prospectivo com todas as crianças internadas a partir dessa data, colhendo amostras para cultura dentro das primeiras 24 horas de vida e repetidas com 72 horas, sete dias de vida, e de sete em sete dias até a alta hospitalar, durante seis meses.

Durante o estudo longitudinal, medidas de intervenção foram adotadas com objetivo de reduzir a indução de resistência bacteriana e controlar a disseminação das cepas multirresistentes identificadas. Após o término do estudo logitudinal, foi mantida a rotina de vigilância de colonização para germes multirresistentes, semanal nos pacientes de risco, e um estudo de prevalência mensal, incluindo todas as crianças internadas na unidade, sendo estabelecida a realização deste estudo na terceira semana de cada mês.

3.7. PROCESSAMENTO DOS DADOS

As fichas de cada paciente foram arquivadas por número de registro hospitalar em ordem crescente. Os resultados dos exames foram avaliados pelo pesquisador, que checkou os resultados emitidos pelo centro de computação, assim como as planilhas emitidas pelo laboratório à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e o livro do laboratório onde eram transcritos os resultados. Os casos com incongruência de resultados foram esclarecidos no laboratório junto à patologista clínica responsável pela realização dos exames. O conteúdo dessa ficha, uma vez completo e corrigido, foi digitado usando o programa SPSS 8.0 for Windows para posterior análise dos dados.

3.8. ANÁLISE DOS DADOS

Foi utilizado o modelo de riscos proporcionais de Cox para avaliar quais as variáveis estariam influenciando no tempo de colonização.

Os fatores de risco para colonização por bactéria multirresistente foram analisados através de regressão logística univariada e multivariada.

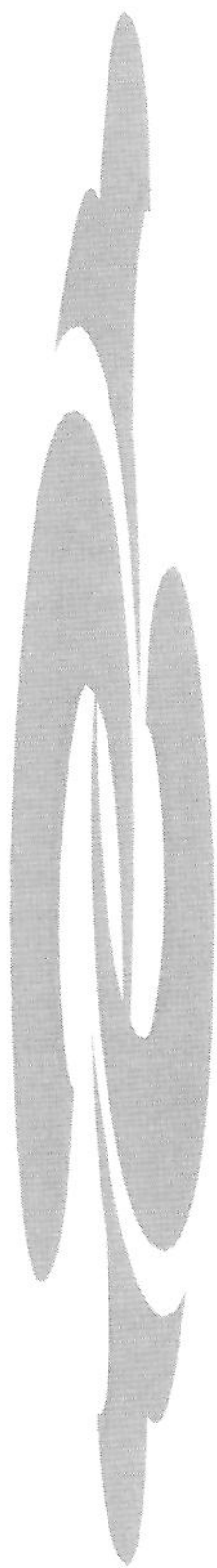
Para verificar se houve diferenças na população estudada em períodos distintos foram utilizados os testes de associação Qui-quadrado ou Exato de Fisher.

Para avaliar a associação entre colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente e o uso de diferentes tipos de antibióticos, foram utilizados os testes de associação Qui-quadrado ou Exato de Fisher e calculado o risco relativo.

Para todos os testes realizados foi estabelecido como nível de significância $p < 0,05$.

3.9. ASPECTOS ÉTICOS

As crianças foram identificadas pelo seu registro de prontuário. As medidas de intervenção para o controle de cepas multirresistentes foram adotadas para todos os pacientes internados no berçário de alto risco.



4. RESULTADOS

4.1. PRIMEIRA FASE - ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE COLONIZAÇÃO BACTERIANA

O estudo foi realizado no período de 17 de outubro de 1995 a 20 de outubro de 1995, sendo colhidos *swabs* para cultura de 31 crianças internadas no Berçário de Alto Risco do CAISM, cujas características são apresentadas na tabela 1.

4.1.1. Características da população

Tabela 1: Características da população do estudo de prevalência de colonização bacteriana realizado em outubro de 1995

Características da população	Nº de pacientes	%
Idade gestacional		
Pré-termo	28	90,32
Termo	3	9,68
Estado nutricional		
Adequado para a idade gestacional	18	58,06
Pequeno para a idade gestacional	13	41,94
Uso de cateter		
Cateter em veia umbilical	12	38,71
Cateter em artéria umbilical	9	29,03
Flebotomia	6	19,35
Uso de respirador	15	48,39
Uso de nutrição parenteral	20	64,52
Cirurgia	4	12,90
Pacientes com IH de origem materna	3	9,68
Pacientes com IH adquirida no berçário	25	80,70
IH – Infecção hospitalar		

O peso médio de nascimento foi 1587 g +/- 551 DP (700 a 2720g). A mortalidade durante a internação foi de 16,1%.

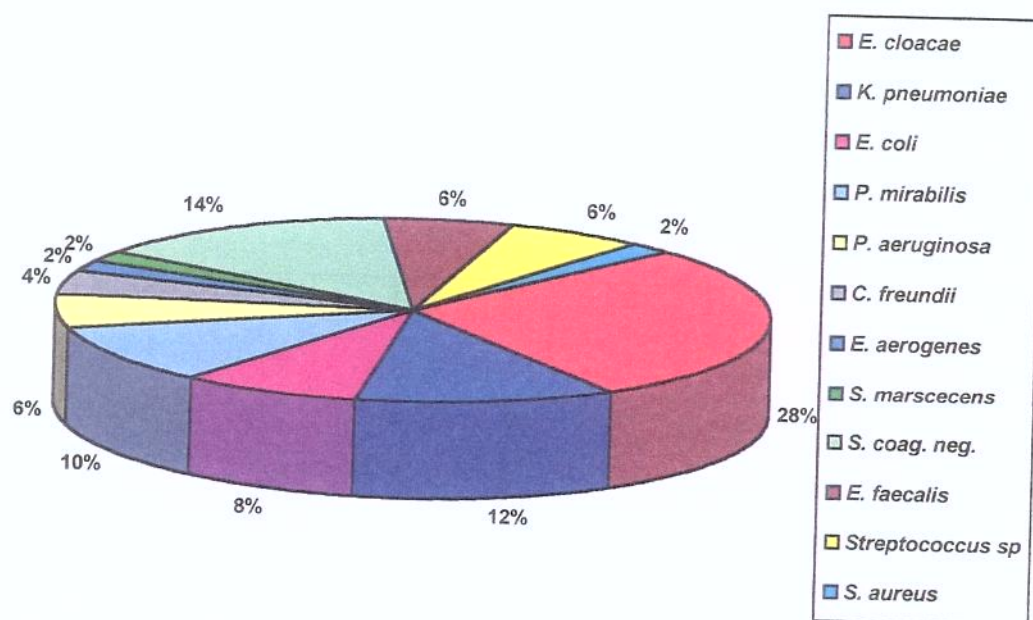
4.1.2. Colonização

Foram colhidas 67 culturas entre 31 pacientes, sendo 31 de *swab* retal, 31 de *swab* umbilical e cinco de aspirado traqueal, cujos resultados estão descritos na tabela 2.

Tabela 2: Resultado de culturas dos 67 *swabs* colhidos no estudo de prevalência de colonização em outubro de 1995

Culturas	1º agente	2º agente	3º agente	Total	%
Negativa	18			18	26,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1	1,5
<i>S. coagulase negativa</i>	8			8	11,9
<i>Streptococcus sp</i>	2	1		3	4,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	4			4	6,0
<i>Citrobacter freundii</i>		1	1	2	3,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	22			22	32,8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2			2	3,0
<i>Escherichia coli</i>	3	1	1	5	7,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	5		7	10,5
<i>Proteus mirabilis</i>	4		2	6	9,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3		4	6,0
<i>Serratia marcescens</i>		1		1	1,5
Total de bactérias isoladas	49	12	4	65	

Foram isoladas 65 bactérias entre 49 culturas. A positividade do material colhido foi de 73,1% (49/67), com isolamento de um agente em 37 culturas, dois agentes em oito culturas e de três agentes em quatro culturas (tabela 2). Foram identificados 50 tipos de bactérias entre os 26 pacientes (figura 1). Em 16,1% dos pacientes (5/31) não foi isolada nenhuma bactéria (anexo 2). Houve um predomínio de bactérias gram negativas, correspondendo a 72% das bactérias isoladas (36/50). *Enterobacter cloacae* foi isolada em 45,2% dos pacientes (14/31).



N = 50

Figura 1: Frequência relativa de agentes isolados em 26 crianças do estudo transversal realizado em outubro de 1995.

Quanto às bactérias multirresistentes, foram identificadas 13, sendo que sete pacientes foram colonizados por uma bactéria, e três pacientes colonizados por duas bactérias multirresistentes. As bactérias identificadas foram: *Enterobacter cloacae* em 29% (9/31) dos pacientes, *Pseudomonas aeruginosa* em 9,7% e *Enterobacter aerogenes* em 3,2% (anexo 2). Portanto, 32% (10/31) dos pacientes eram colonizados por bactérias multirresistentes.

Foi identificado *Enterobacter cloacae* em 14 pacientes, sendo observado em 7,1% dos pacientes resistência a amicacina, 50% de resistência a gentamicina, 57,1% a netilmicina e tobramicina, 64,2% a ceftriaxona, cefotaxima e ceftazidima (tabela 3).

Tabela 3: Padrão de resistência bacteriana do estudo de prevalência realizado em outubro de 1995

Antibiótico	<i>E. cloacae</i>		<i>E. aerogenes</i>		<i>P. aeruginosa</i>		
	(n=14)		(n=1)		(n=3)		
	S	R	S	R	S	R	NT
Amicacina	13	1	1	0	2	1	0
Ampicilina	0	14	0	1	0	3	0
Ceftazidima	5	9	1	0	0	3	0
Ciprofloxacina	14	0	1	0	3	0	0
Ceftriaxona	5	9	0	1	0	2	1
Cefotaxima	5	9	0	1	0	3	0
Gentamicina	7	7	1	0	0	3	0
Imipenem	14	0	1	0	3	0	0
Netilmicina	6	8	1	0	0	3	0
Ofloxacina	14	0	1	0	3	0	0
Tobramicina	6	8	1	0	1	2	0

S – sensível, R – resistente, NT – não testado

4.2. SEGUNDA FASE – ESTUDO LONGITUDINAL DE COLONIZAÇÃO BACTERIANA

O estudo foi realizado no período de 20 de outubro de 1995 a 30 de abril de 1996. Foram estudados 342 pacientes. O peso médio de nascimento foi 2545g $\pm$ 957 DP (500g a 5290g).

Foram excluídos 11 pacientes pelos seguintes motivos:

- a- início da coleta após sete dias de vida em criança nascida no serviço - quatro pacientes;
- b- reinternação após 72 horas da alta hospitalar - três pacientes;
- c- recém-nascido procedente de outro serviço após 72 horas de vida - quatro pacientes.

4.2.1. Diagnósticos

Foram registrados até cinco diagnósticos para cada paciente, sendo eleitos os principais, considerando-se o risco para infecção (anexo 3). As principais causas de internação foram:

- a) Hipoglicemia (150); 89 casos em maiores de 2500g;
- b) Doença de membrana hialina (31);
- c) Anóxia neonatal grave (32);
- d) Prematuridade e/ou baixo peso (22);
- e) Malformações e/ou síndromes genéticas (24);
- f) Taquipnéia transitória do recém-nascido (21).

Analisando os diagnósticos nos diferentes grupos de peso, doença de membrana hialina e anóxia neonatal grave foram os diagnósticos iniciais mais encontrados nos menores de 1000g, respectivamente 56% (9/16) e 25% (4/16). Entre 1001 e 1500g, doença de membrana hialina e anóxia neonatal grave também foram os diagnósticos iniciais principais, correspondendo respectivamente a 43,3% (13/30) e 13,3% (4/30). Na faixa de

1500 a 2500g, hipoglicemia foi o diagnóstico inicial mais frequente, 43,9% (58/132), seguido por 16,6% (22/32) de internações somente por prematuridade e/ou baixo peso, sem outros diagnósticos importantes que justificassem internação. Entre as crianças com peso maior que 2500g, hipoglicemia também foi a principal causa de internação, 54,2% (89/164), seguida por anóxia neonatal e internações de causa materna, representando em ambos 9,8% (16/164).

4.2.2. Características da população

As principais características da população estudada estão descritas nas tabelas 4, 5, 6, 7 e 8.

Tabela 4: Características dos 342 recém-nascidos que participaram do estudo longitudinal no período de 20 de outubro de 1995 a 30 de abril de 1996

Características da população	Nº de pacientes	%
Idade gestacional		
Pré-termo	147	43,0
Termo	194	56,7
Pós-termo	1	0,3
Estado nutricional		
Adequado para a idade gestacional	197	57,6
Pequeno para a idade gestacional	98	28,7
Grande para a idade gestacional	47	13,7
Uso de cateter		
Cateter em veia umbilical	77	22,5
Cateter em artéria umbilical	38	11,1
Flebotomia	14	4,1
Uso de respirador	74	21,6
Uso de nutrição parenteral	74	21,6
Cirurgia	19	5,6
Pacientes com IH de origem materna	13	3,8
Pacientes com IH adquirida no berçário	52	15,2
Pacientes com IH de origem materna e adquirida	6	1,7

Tabela 5: Distribuição dos 342 casos do estudo longitudinal de acordo com a idade gestacional e estado nutricional

Idade gestacional	Estado nutricional			Total
	AIG	PIG	GIG	
Termo	101	52	41	194
Pré-termo	96	46	5	147
Pós-termo	0	0	1	1
Total	197	98	47	342

AIG – adequado para a idade gestacional; PIG – pequeno para a idade gestacional;

GIG – grande para a idade gestacional

Tabela 6: Distribuição dos 342 casos de acordo com o peso e número de óbitos em cada grupo de peso

Peso de nascimento (g)	Frequência	%	Nº de óbitos	% relativa
500 a 1000	16	4,7	8	50
1001 a 1500	30	8,8	9	30
1501 a 2500	132	38,6	6	4,5
> 2500	164	48,0	9	5,5
Total	342	100	32	9,4

A mortalidade durante a internação na população estudada foi de 9,4% (32/342). Avaliando-se por grupo de peso, observa-se que o maior número de óbitos ocorreu nos menores de 1500g, com uma taxa de mortalidade de 50% nos menores de 1000g e de 30% entre 1000 e 1500g.

Tabela 7: Distribuição do número de cirurgias realizadas de acordo com o peso entre os 342 casos do estudo longitudinal

Peso de nascimento (g)	Número de cirurgias				Total de cirurgias
	1	2	3	4	
500 a 1000	1	0	1	0	4
1001 a 1500	2	0	0	0	2
1501 a 2500	5	1	0	1	11
>2500	8	0	0	0	8
Total de cirurgias	16	2	3	4	25

Tabela 8: Distribuição do uso de antibióticos de acordo com o peso entre os 342 casos do estudo longitudinal

Peso de nascimento (g)	Uso de antibióticos			Total
	Sim	%	Não	
500 a 1000	16	100	0	16
1001a 1500	24	80	6	30
1501 a 2500	31	23,5	101	132
>2500	28	17	136	164
Total	99	29	243	342

4.2.3. Infecção hospitalar

Houve 52 pacientes que apresentaram somente infecção hospitalar adquirida no berçário, 13 pacientes que apresentaram somente infecção hospitalar de origem materna e seis pacientes que apresentaram ambas (tabela 9). Sendo assim, o número de pacientes com infecção hospitalar materna e adquirida foi de 71. Portanto, a taxa de pacientes com infecção hospitalar foi de 20,7%.

A taxa de infecção hospitalar (materna e adquirida) foi de 30,7%, sendo a taxa de infecção hospitalar de origem materna de 5,6% e a taxa de infecção hospitalar adquirida de 25,1%.

a) Infecção hospitalar de origem materna

Houve 19 casos de infecção hospitalar de origem materna, correspondendo a 5,6% da população estudada. A distribuição por grupo de peso e os sítios das infecções estão descritos respectivamente nas tabelas 9 e 10.

Tabela 9: Distribuição dos casos de infecção hospitalar de origem materna por grupo de peso.

IH materna	Grupo de peso				Total
	≤1000	1001-1500g	1501-2500g	>2500g	
Sim	6	4	4	5	19
Não	10	26	128	159	323
Total	16	30	132	164	342

IH materna – infecção hospitalar de origem materna

Tabela 10: Sítios de infecção hospitalar de origem materna e agentes isolados

Cultura	Sangüínea	Meningite	Pneumonia	Total
Negativa	11		4	15
<i>Streptococcus agalactiae</i>		1		1
<i>Streptococcus bovis</i>	1			1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1			1
<i>Escherichia coli</i>	1			1
Total	14	1	4	19

As infecções primárias da corrente sangüínea corresponderam a 73,7% das infecções de causa materna, com agente isolado em 21,4% dos casos. Pneumonia correspondeu a 21,1% dos casos. Houve um diagnóstico de meningite por *Streptococcus agalactiae*, sendo que o agente foi isolado no líquido e em hemoculturas.

b) Infecção hospitalar adquirida

Houve 86 infecções distribuídas entre 17% da população estudada (58/342). A taxa de infecção hospitalar adquirida foi de 25,1 por 100 saídas, com uma densidade de incidência de 20,7 infecções/1000 pacientes-dia. As infecções se concentraram principalmente nos menores de 1500g, onde 21 infecções ocorreram entre 16 pacientes com peso de 500g a 1000g (25,8 infecções/1000 pacientes-dia), e 34 infecções ocorreram entre 32 pacientes com peso de 1001 a 1500g (34,6 infecções/1000 pacientes-dia). Essa distribuição está demonstrada na tabela 11.

Tabela 11: Número de infecções hospitalares adquiridas e densidade de incidência de IH divididas por grupo de peso

Número de infecções	Grupo de peso e número de pacientes-dia				Total
	≤1000	1001-1500g	1501-2500g	>2500g	
	813	982	1465	887	4147
1	7	11	12	10	40
2	2	7	1	0	10
3	2	3	1	0	6
4	1	0	0	1	2
Total de infecções	21	34	17	14	86
Total de IH/1000 pacientes-dia	25,8	34,6	11,6	15,7	20,7

IH – infecção hospitalar

Densidade de incidência de IH – Número de infecções/1000 pacientes-dia

Entre os 58 pacientes com infecção hospitalar adquirida, 69% apresentaram uma infecção, 17,2% apresentaram duas infecções, 10,3% apresentaram três e 3,5% apresentaram quatro infecções.

A distribuição percentual das infecções hospitalares adquiridas por topografia está demonstrada na figura 2.

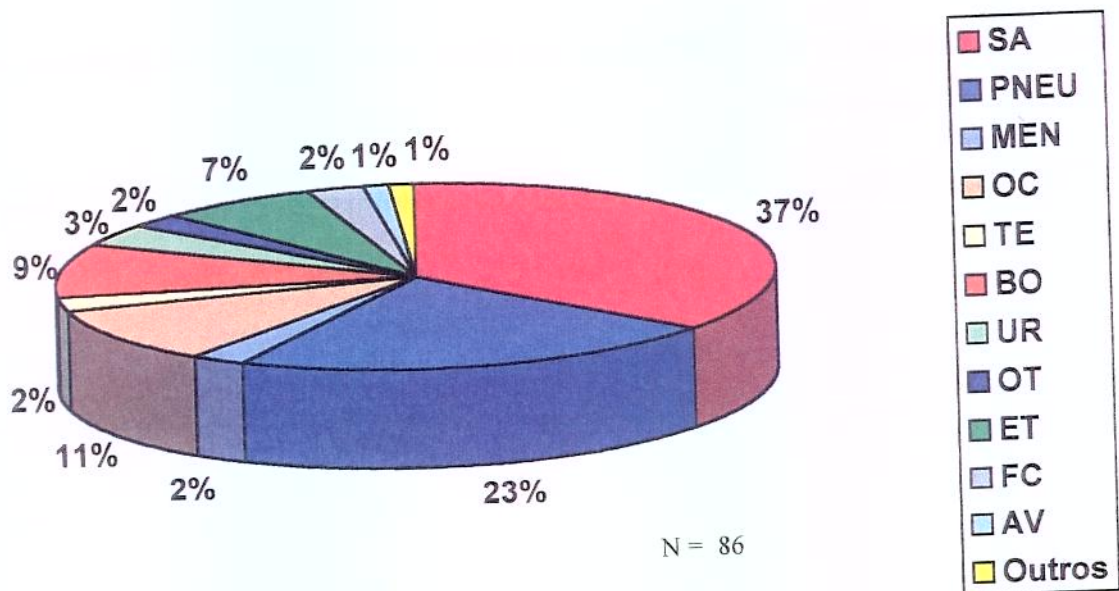


Figura 2: Distribuição percentual por topografia das infecções hospitalares adquiridas entre os 342 recém-nascidos do estudo longitudinal

Foram diagnosticadas 86 infecções hospitalares adquiridas. Entretanto, foram identificados 53 microorganismos entre 49 infecções (tabela 12), pois em quatro infecções foram isolados dois agentes:

- caso 35: pneumonia com uma hemocultura positiva para *Enterobacter cloacae* e uma hemocultura positiva para *Streptococcus agalactiae*;
- caso 126: infecção ocular positiva para *Enterobacter cloacae* e *Staphylococcus aureus*;
- caso 225: infecção ocular positiva para *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus bovis*;
- caso 324: infecção arteriovenosa com cultura positiva de ponta de cateter para *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabela 12: Distribuição dos agentes das infecções hospitalares adquiridas por localização entre os 342 recém-nascidos do estudo longitudinal

Cultura	SA	MEN	PNEU	ET	OC	UR	AV	TE	FC	OT	BO	OU	Total
Não colhida									1	1	8		10
Negativa	9		12	5						1			27
<i>S. aureus</i>	8		3		3	1	1	2					18
<i>S. epidermidis</i>	6				1								7
<i>E. faecalis</i>	1								1				2
<i>S. viridans</i>		1											1
<i>S. agalactiae</i>		1	1										2
<i>S. bovis</i>					1*								1
<i>E. cloacae</i>	1		1*	1	3*	1							7
<i>K. pneumoniae</i>	1					1							2
<i>P. aeruginosa</i>			2		3		1*					1	7
<i>E. coli</i>	1												1
<i>A. baumannii</i>	1		1										2
<i>A. lwoffii</i>	1												1
<i>S. maltophilia</i>	1												1
<i>Corynebacterium sp</i>	1												1
Total de Infecções	31	2	19	6	9	3	1	2	2	2	8	1	86

SA – sangüínea; MEN – meningite; PNEU – pneumonia; ET – enterocolite; OC – ocular, UR – infecção de trato urinário, AV – arteriovenosa; TE – tegumento; FC – ferida cirúrgica; OT – otite; BO – boca; OU – outras infecções; * – segundo agente de uma mesma infecção

A positividade das hemoculturas nas infecções da corrente sanguínea foi 71%. Os agentes de pneumonia foram isolados em hemoculturas, cuja positividade foi 36,8%.

A incidência de infecções por bactérias multirresistentes foi 7% (6/86), sendo três conjuntivites e uma enterocolite necrosante por *Enterobacter cloacae*, uma sepse por *Escherichia coli* e uma sepse por *Klebsiella pneumoniae*.

4.2.4. Colonização bacteriana

Foram colhidos 1900 espécimens para pesquisa de colonização bacteriana entre os 342 recém-nascidos do estudo longitudinal, apresentado na tabela 13.

Tabela 13: Número de amostras colhidas entre os 342 recém-nascidos do estudo longitudinal de acordo com o local da coleta e tempo de vida

Tempo de vida	Material		
	Swab umbilical	Swab retal	Secreção traqueal
24 hs	311	312	33
72 hs	214	215	35
1ª semana	131	131	14
2ª semana	78	78	10
3ª semana	53	53	6
4ª semana	32	32	4
5ª semana	21	21	3
6ª semana	16	16	1
7ª semana	12	12	0
8ª semana	8	8	0
9ª semana	7	7	0
10ª semana	3	3	0
11ª semana	3	3	0
12ª semana	2	2	0
13ª semana	1	1	0
14ª semana	1	1	0
15ª semana	1	1	0
16ª semana	1	1	0
17ª semana	1	1	0
Total	896	898	106

a) Positividade dos *swabs* retais

Entre os 898 *swabs* retais, foram positivas 731 culturas (81,4%).

Observa-se na figura 3 que o maior número de culturas negativas em *swab* retal ocorreu na primeira coleta com 24 hs de vida, correspondendo a 38,8% (121/312), seguida pela cultura com 72 horas, onde 12% (26/215) foram negativas. Com o passar do tempo houve redução do número de culturas negativas, representando 8,4% (11/131) das culturas na primeira semana, 5,1% na segunda semana (4/78), 3,8% (2/53) na terceira semana, 9,4% (3/32) na quarta semana. A partir da quinta semana de vida houve isolamento de algum tipo de bactéria em todas as crianças acompanhadas.

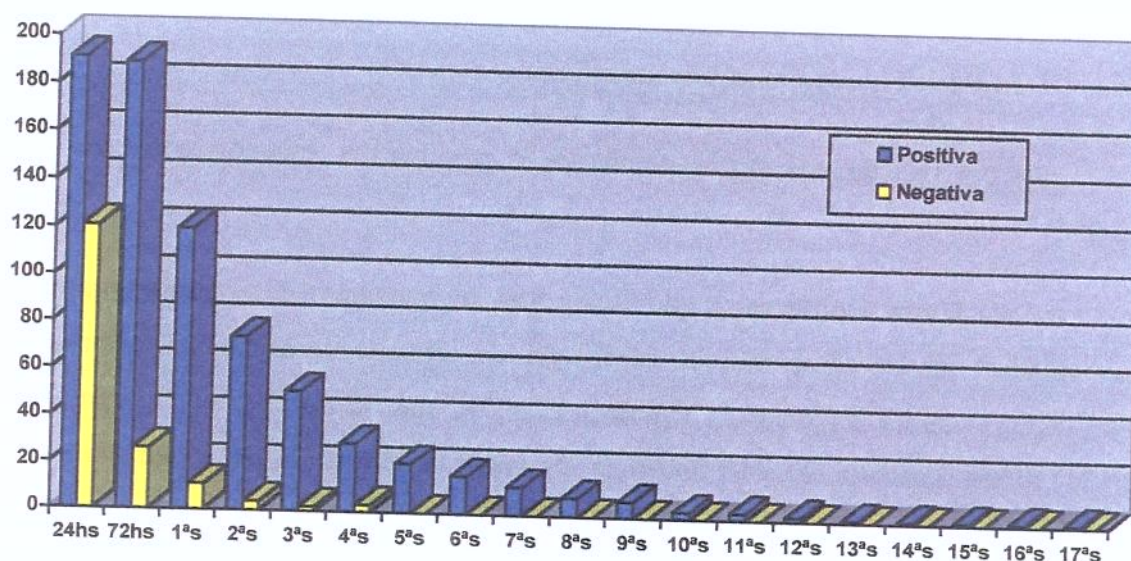


Figura 3: Número de culturas positivas e negativas realizadas em 898 *swabs* retais por tempo de vida em que foram colhidas

Analisando-se por grupo de peso, observa-se que 18,8% (3/16) dos recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000g tiveram cultura retal positiva com 24 horas de vida, 27,6% (8/29) no grupo de 1001 a 1500g, 59,4% (73/123) entre os recém-nascidos com peso de 1501 a 2500g e 74% (107/144) nos maiores que 2500g (anexo 4). Com 72 horas de vida, 76,9% (10/13) dos recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000g tiveram cultura retal positiva, 88,5% (23/26) no grupo de 1001 a 1500g, 83,9% (78/93) entre os recém-nascidos com peso de 1501 a 2500g e 94% (78/83) nos maiores que 2500g (anexo 5).

Dentre os microorganismos identificados em *swabs* retais até 24 horas de vida, 57,7% corresponderam a bactérias gram positivas, e 42,3% a bactérias gram negativas (anexo 4); com 72 horas de vida houve um discreto predomínio de bactérias gram negativas, correspondendo a 54,9% (anexo 5).

b) Positividade dos *swabs* umbilicais

Com relação aos *swabs* umbilicais, a positividade encontrada foi de 63,2% (566/896).

Na figura 4 observa-se que houve um maior número de culturas negativas no *swab* umbilical quando comparado ao *swab* retal, em especial nas primeiras 72 horas, onde 55% (171/311) foram negativas na 1ª coleta, e 36,9% com 72 horas. Na 1ª semana 24,4% (32/131) foram negativas, 20,5% (16/78) na 2ª semana, 11,3% (6/53) na 3ª semana e 12,5% (4/32) na 4ª semana. Após a 5ª semana, ao contrário da cultura de *swab retal*, houve ainda culturas negativas em praticamente todas as semanas, exceto na 12ª, 14ª, 16ª e 17ª semanas.

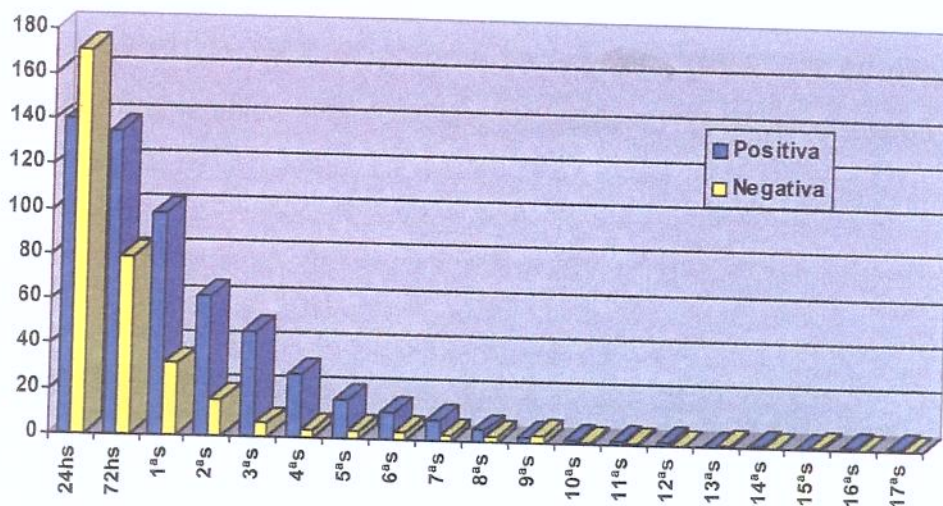


Figura 4: Número de culturas positivas e negativas realizadas em 896 *swabs* umbilicais por tempo de vida em que foram colhidas

Em relação aos microorganismos identificados em *swabs* umbilicais com 24 horas de vida, 81% corresponderam a bactérias gram positivas, enquanto que com 72 horas de vida houve um aumento de bactérias gram negativas, correspondendo a 30,8% (anexos 6 e 7).

c) Positividade das secreções traqueais

Foram colhidas 106 culturas de aspirado traqueal dos pacientes submetidos a intubação traqueal de 24 horas até a 6ª semana de vida, com uma positividade de 51,8% (55/106).

Observa-se na figura 5 que já na primeira coleta com 24 horas de vida, 18,2% (6/33) das culturas foram positivas, sendo isolados *Staphylococcus* coagulase negativa em uma cultura, *Streptococcus* *sp* (viridans) em duas culturas, *Escherichia coli* em quatro e *Enterobacter cloacae* em uma cultura. Foram isoladas oito bactérias porque, em duas culturas, foram identificados dois agentes (anexo 8). Com 72 horas, 54,3% (19/35) dos pacientes com intubação traqueal já se encontravam colonizados com as seguintes bactérias: 36,8% (7/19) com *Staphylococcus aureus*, 21% (4/19) com *Enterobacter cloacae*, 21% (4/19) com *Staphylococcus* coagulase negativa, 15,8% (3/19) com

Escherichia coli, 15,8% (3/19) com *Streptococcus sp* e 5,3% (1/19) com *Klebsiella pneumoniae*. Foram isoladas 22 bactérias porque havia três culturas com dois agentes (anexo 9).

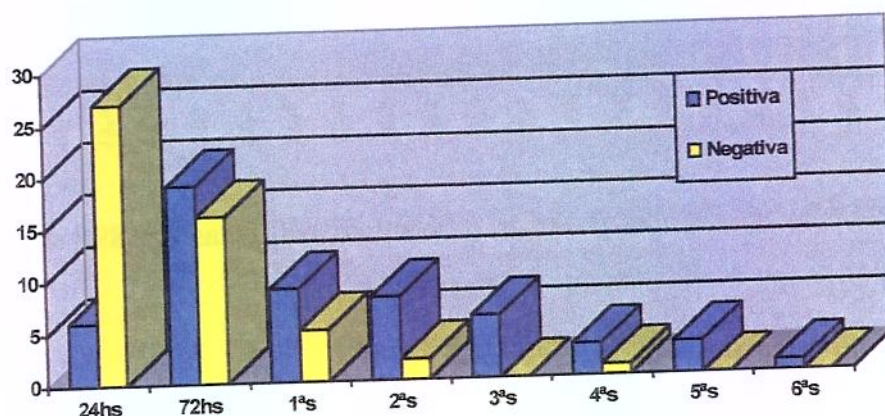


Figura 5: Número de culturas positivas e negativas realizadas em 106 secreções traqueais por tempo de vida em que foram colhidas

Analisando-se por grupo de peso, observamos que 25% (2/8) dos recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000g tiveram cultura traqueal positiva com 24 horas de vida, 8,3% (1/12) no grupo de 1001 a 1500g, 28,6% (2/7) entre os recém-nascidos de 1501 a 2500g e 16,7% (1/6) nos maiores que 2500g. Com 72 horas, 28,6% (2/7) dos recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000g tiveram cultura traqueal positiva, 75% (9/12) no grupo de 1001 a 1500g, 33,3% (3/9) entre os recém-nascidos de 1501 a 2500g e 71,4% (5/7) nos maiores que 2500g (anexos 8 e 9).

d) Positividade das culturas por tempo de vida e peso

Na tabela 14 observamos que, nos pacientes avaliados com 24 horas de vida, 61,2% tinham *swab* retal positivo, 45,0% tinham *swab* umbilical positivo e 18,2% tinham secreção traqueal positiva. Com 72 horas, 87,9% dos pacientes tinham *swab* retal positivo, 63,1% tinham *swab* umbilical positivo e 54,3% tinham secreção traqueal positiva.

Tabela 14: Positividade das culturas nos diferentes materiais colhidos com 24 e 72 horas de vida divididos por grupo de peso

Peso de nascimento (g)	Swab retal		Swab umbilical		Aspirado traqueal	
	%		%		%	
	24hs	72hs	24hs	72hs	24hs	72hs
500 a 1000	18,8	76,9	25,0	30,8	25,0	28,6
1001 a 1500	27,6	88,5	6,9	23,1	8,3	75,0
1501 a 2500	59,4	83,9	40,2	69,0	28,6	33,3
>2500	74,3	94,0	59,0	74,4	16,7	71,4
Total	61,2	87,9	45,0	63,1	18,2	54,3

Analisando-se por grupo de peso, observa-se que 25% (4/16) dos recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000g estavam colonizados por alguma bactéria com 24 hs de vida, 27,6% (8/29) no grupo de 1001 a 1500g, 59,4% (73/123) entre os recém-nascidos de 1501 a 2500g e 74,3% (107/144) entre os maiores que 2500g. Com 72 horas de vida, 76,9% (10/13) dos recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000g estavam colonizados por alguma bactéria, 88,5% (23/26) no grupo de 1001 a 1500g, 83,9% (78/93) entre os recém-nascidos de 1501 a 2500g e 94,0% (78/83) entre os maiores que 2500g.

e) Fatores associados ao tempo de colonização

Através da análise de regressão univariada e multivariada de Cox, foi possível conhecer os fatores significativamente associados ao tempo de ocorrência de colonização. As variáveis independentes avaliadas foram grupo de peso, alimentação enteral e uso de antibióticos (anexos 10 e 11).

O risco de colonização mais precoce foi duas vezes maior entre os nascidos com peso $> 2500\text{g}$, quando comparado ao dos recém-nascidos com peso $\leq 1500\text{g}$, e 1,3 vezes maior quando comparado com o das crianças de 1501 a 2500g (anexo 11). O tempo de colonização foi menor nos recém-nascidos com maior peso, com a mediana de três dias nos menores de 1500g e de um dia para os maiores de 1500g (anexo 12).

O risco de colonização mais precoce foi duas vezes maior entre os recém-nascidos que não fizeram uso de antibióticos (anexo 11). O tempo médio de colonização para os que utilizaram antibiótico foi de quatro dias, e a mediana de três dias. Para os que não utilizaram, o tempo médio de colonização foi de 1,7 dias, e a mediana de um dia (anexo 13).

Para os pacientes em jejum, o risco de colonização mais precoce foi 1,8 vezes maior quando comparado ao dos pacientes em alimentação enteral (anexo 11). Entre os recém-nascidos não alimentados por via enteral, o tempo médio de colonização foi de 1,5 dias e a mediana de um dia. Para os alimentados, o tempo médio de colonização foi de 2,4 dias e a mediana de um dia (anexo 14).

f) Frequência de bactérias isoladas

Foram isolados 891 microorganismos entre 324 pacientes. Em 5,3% (18/342) dos pacientes não foram isoladas bactérias entre as culturas realizadas. As bactérias que colonizaram com maior frequência as crianças foram: *Staphylococcus coagulase negativa*, *Streptococcus sp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (tabela 15).

Tabela 15: Frequência dos pacientes nos quais foram identificados cada microorganismo

Agente	Número de pacientes	% de pacientes
<i>Staphylococcus sp</i> (coagulase negativa)	158	46,2
<i>Streptococcus sp</i>	146	42,7
<i>Escherichia coli</i>	140	41,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	113	33,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	101	29,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	92	26,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	25	7,3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	23	6,7
<i>Citrobacter koseri</i>	13	3,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	12	3,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	3,5
<i>Proteus mirabilis</i>	12	3,5
<i>Citrobacter freundii</i>	9	2,6
<i>Serratia liquefaciens</i>	8	2,3
<i>Proteus vulgaris</i>	6	1,8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	0,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0,6
<i>Enterococcus faecium</i>	2	0,6
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	0,6
<i>Proteus sp</i>	2	0,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,3
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	0,3
<i>Candida parapsilosis</i>	3	0,9
<i>Candida albicans</i>	2	0,6

g) Frequência de bactérias por tempo de vida

As bactérias que colonizaram as crianças com maior frequência foram distribuídas de acordo com o tempo de vida (tabela 16). Houve um aumento progressivo da incidência de colonização por bactérias gram negativas não consideradas da flora normal, como *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella pneumoniae*, de acordo com o tempo de internação, atingindo quase 50% das crianças com três semanas de vida (figura 6).

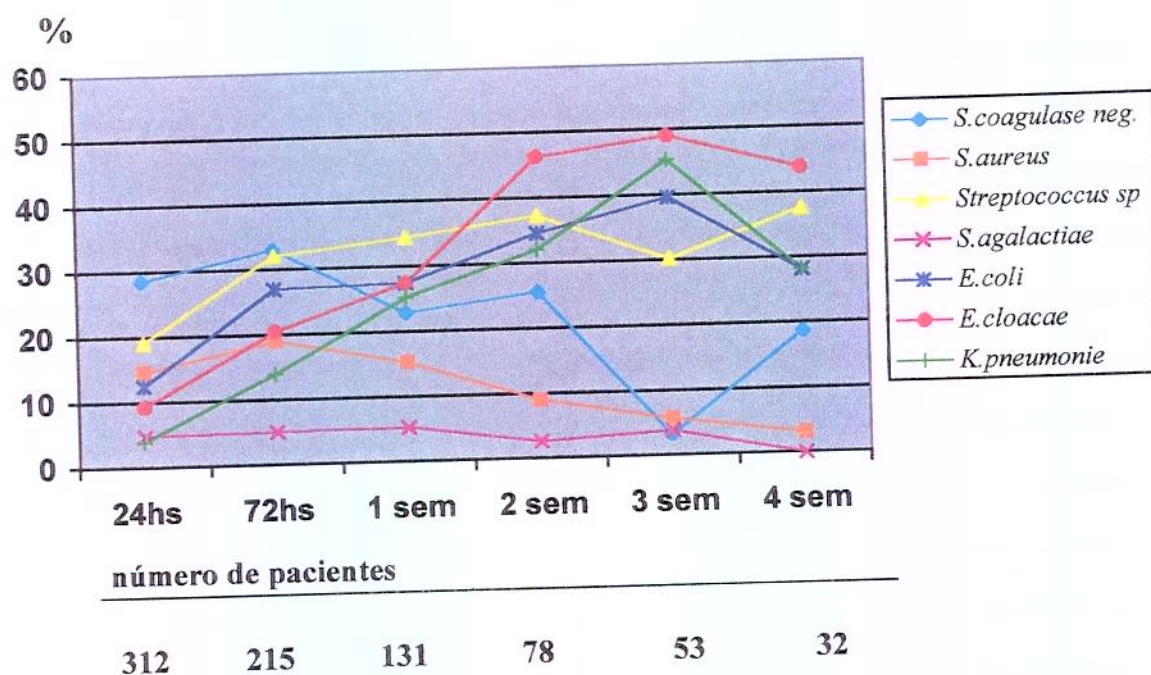


Figura 6: Distribuição percentual das crianças colonizadas segundo os principais microorganismos identificados de 24 horas a 4 semanas de vida

Tabela 16: Distribuição percentual das crianças colonizadas segundo os principais microorganismos identificados de 24 horas a 17 semanas de vida

Bactérias	<i>S.aureus</i>	<i>S.coagulase</i> negativa	<i>Streptococcus</i> <i>sp</i>	<i>S.agalac-</i> <i>tiae</i>	<i>E.coli</i>	<i>E.cloacae</i>	<i>K.pneu-</i> <i>moniae</i>	Nº de RN
Tempo de vida								
24 hs	14,7	28,5	19,2	4,8	12,5	9,3	3,9	312
72 hs	19,1	33	32,1	5,1	27,0	20,5	14,0	215
1 sem.	15,3	22,9	34,4	5,3	27,5	27,5	25,2	131
2 sem.	9,0	25,6	37,2	2,6	34,6	46,2	32,1	78
3 sem.	5,7	13,2	30,2	3,8	39,6	49,1	45,3	53
4 sem.	3,1	18,8	37,5	0	28,1	43,8	28,1	32
5 sem.	0	14,3	28,6	0	28,6	61,9	33,3	21
6 sem.	0	18,8	12,5	0	25,0	68,8	43,8	16
7 sem.	0	25,0	33,3	0	50,0	50	66,7	12
8 sem.	0	12,5	12,5	0	50,0	37,5	75,0	8
9 sem.	0	14,3	42,3	0	57,1	28,6	57,1	7
10 sem.	0	33,3	0	0	33,3	33,3	66,7	3
11 sem.	0	0	66,7	0	66,7	0	100,0	3
12 sem.	0	50,0	0	0	50,0	0	100,0	2
13 sem.					*		0	1
14 sem.					*		0	1
15 sem.			*		*		0	1
16 sem.					*	*	0	1
17 sem.		*			*		*	1

RN – recém-nascidos; sem. – semana (s); * – bactérias isoladas

A partir da 13ª semana até a 17ª semana houve um paciente colonizado pelas bactérias, conforme assinalado.

4.2.5. Padrão de resistência bacteriana

Foi avaliado o perfil de resistência bacteriana das culturas de 192 pacientes. Os antibiogramas foram realizados em todos os casos de isolamento de *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* e *Staphylococcus aureus*. Para as outras bactérias, como *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella oxytoca*, foi realizado o antibiograma respectivamente em 34,7% (8/23), 37,6% (38/101) e 41,6% (5/12) dos casos.

Nos casos de colonização por *Staphylococcus aureus*, foi identificada resistência a oxacilina em 6,5% (6/92) dos pacientes, o que corresponde a 1,7% (6/342) da população estudada.

Foi observada, entre os 12 casos de colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, resistência a amicacina e tobramicina em 8,3%, e a ceftriaxona e cefotaxima em 83,3% dos casos. A sensibilidade a ceftazidima foi de 100% (anexo 15).

Entre os casos de colonização por *Acinetobacter baumannii* (n=3), observou-se 100% de sensibilidade a ceftazidima, imipenen, ofloxacina e para todos os aminoglicosídeos testados. Entre as cefalosporinas, foi observada resistência a ceftriaxona em todos os casos, e a cefotaxima em dois casos (anexo 16).

Entre os 38 casos de *Klebsiella pneumoniae* que tiveram antibiograma avaliado, a resistência a amicacina e netilmicina foi de 2,6%, enquanto que para gentamicina e tobramicina foi de 5,3% (anexo 17).

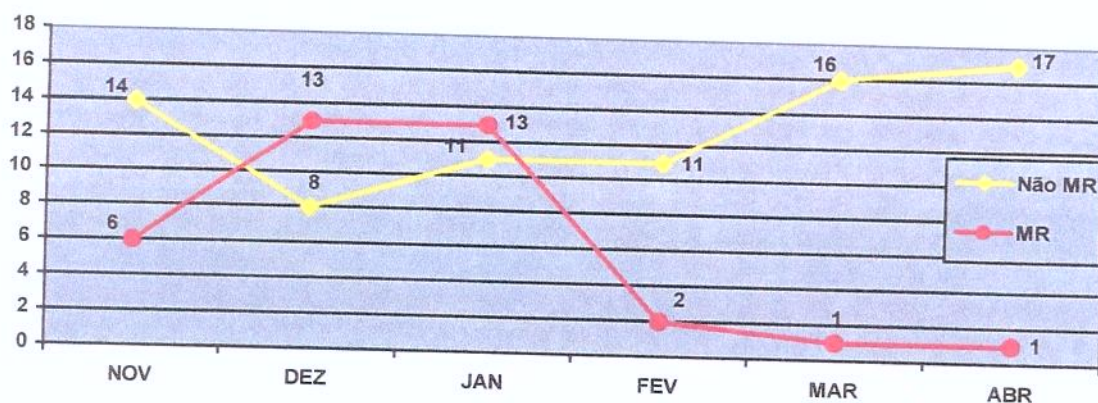
Klebsiella oxytoca teve antibiograma avaliado em cinco casos. A resistência a gentamicina, netilmicina e tobramicina foi de 20%, com 100% de sensibilidade para amicacina e cefalosporinas testadas (anexo 18).

Para os oito casos de colonização por *Enterobacter aerogenes* cujo antibiograma foi avaliado, a resistência às cefalosporinas de terceira geração foi de 12,5%, e a sensibilidade para aminoglicosídeos foi de 100% (anexo 19).

Entre os 113 casos de colonização por *Enterobacter cloacae*, foi observada resistência em 31,0% das cepas às cefalosporinas (ceftriaxona, cefotaxima e ceftazidima), em 22,1% a amicacina, 28,3% a gentamicina, 29,2% a netilmicina e 32,7% a trobramicina (anexo 20).

4.2.6. Incidência e prevalência mensal de *Enterobacter cloacae*

Considerando-se que o problema principal eram os pacientes colonizados ou infectados por bactérias multirresistentes, e a principal delas era a *Enterobacter cloacae*, foram estudadas a incidência e a prevalência dessa bactéria de novembro de 1995 a abril de 1996 (figuras 7 a 10), a fim de verificar se as medidas adotadas para controle foram efetivas.



MR – multirresistente

Figura 7: Número de casos novos de pacientes colonizados por *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter cloacae* multirresistente de novembro de 1995 a abril 1996

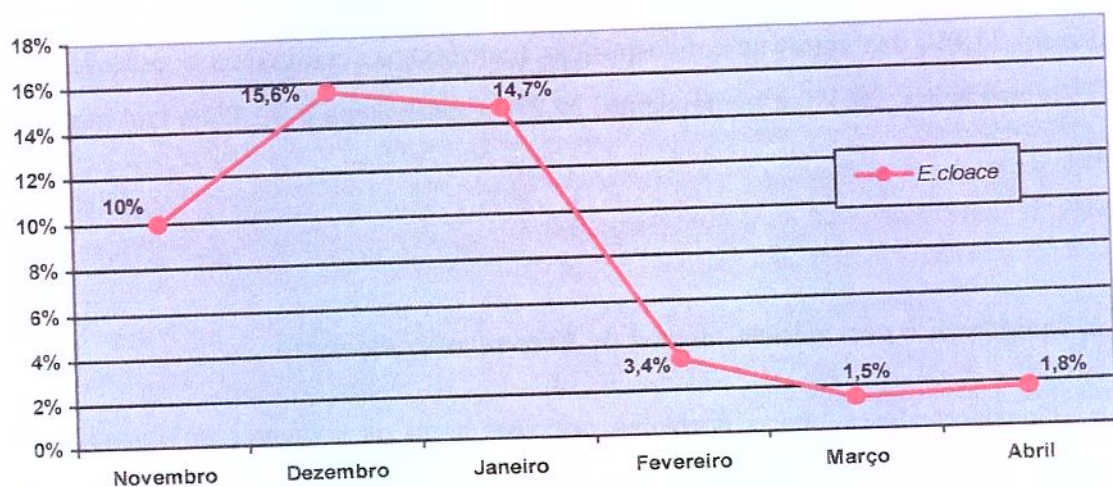
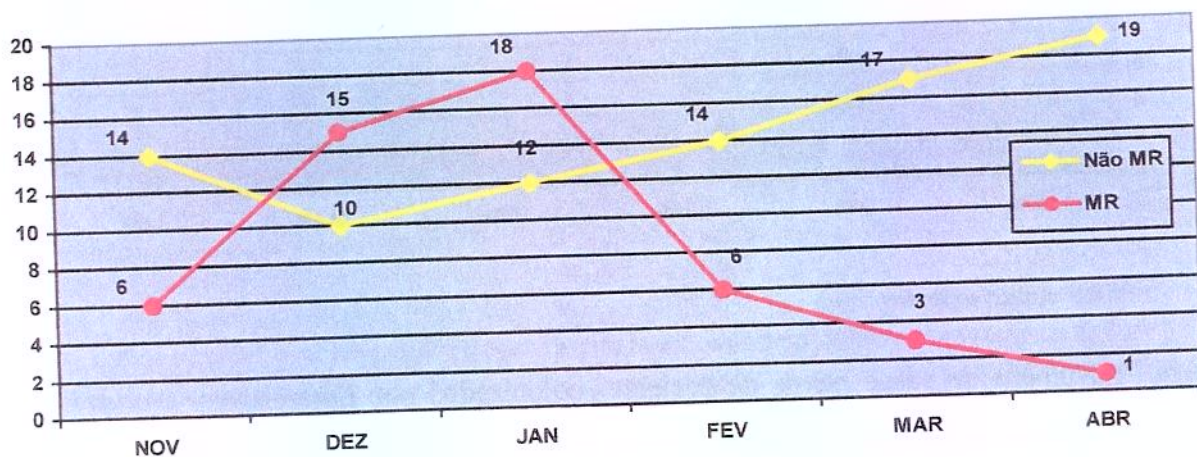


Figura 8: Incidência mensal de pacientes colonizados por *Enterobacter cloacae* multirresistente de novembro de 1995 a abril de 1996



MR – multirresistente

Figura 9: Número total de pacientes colonizados por *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter cloacae* multirresistente no período de novembro de 1995 a abril de 1996

Entre os 113 pacientes colonizados por *Enterobacter cloacae*, 32,7% (37/113) foram colonizados por *Enterobacter cloacae* multirresistente. Portanto, 10,8% (37/342) dos pacientes estudados foram colonizados por essa bactéria.

A partir de janeiro houve uma redução gradual na incidência mensal de *Enterobacter cloacae* multirresistente, e a partir de fevereiro houve a redução na prevalência (figuras 8 e 10). Da mesma forma, em dezembro e janeiro houve predomínio de *Enterobacter cloacae* multirresistente sobre o não multirresistente, ocorrendo inversão da relação a partir do mês de fevereiro (figuras 7 e 9).

Figura 10: Prevalência mensal de pacientes colonizados por *Enterobacter cloacae* multirresistente de novembro de 1995 a abril de 1996

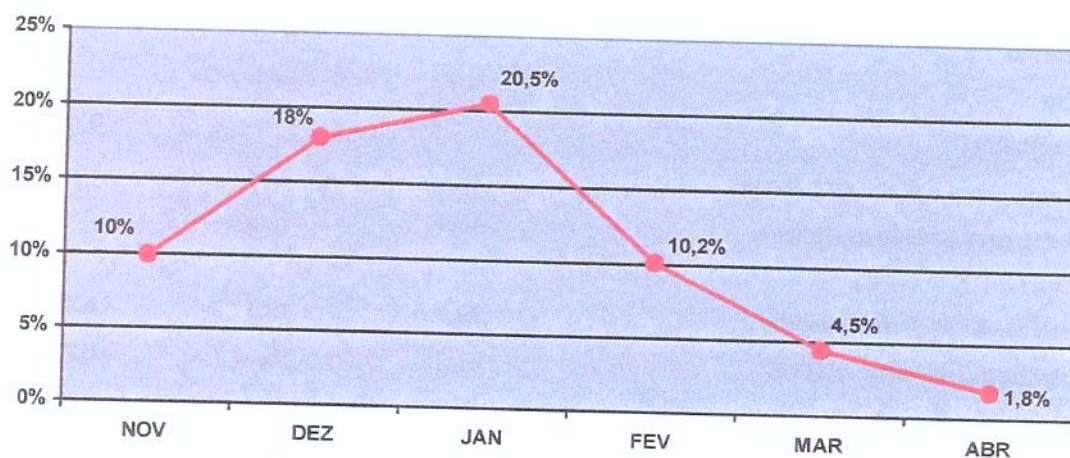


Figura 10: Prevalência mensal de pacientes colonizados por *Enterobacter cloacae* multirresistente de novembro de 1995 a abril de 1996

4.2.7. Comparação das populações de outubro de 1995 e abril de 1996

Foram comparadas as características das populações entre os estudos transversais de outubro de 1995 e abril de 1996 (tabela 17). A única diferença significativa encontrada foi uma redução do número de pacientes pré-termo ($p = 0,039$), o que não levou a uma redução significativa de procedimentos invasivos ou do número de pacientes com infecção. Pode-se concluir que o risco próprio dos pacientes permaneceu semelhante no período estudado.

Tabela 17: Comparação entre proporções em corte transversal realizado em outubro de 1995 e abril de 1996

Variáveis	Outubro (%)	Abril (%)	p-valor
Idade gestacional			0,039
Pré-termo	90,3	65,2	
Termo	9,7	34,8	
Estado nutricional			0,667
Adequado para a idade gestacional	58,1	52,2	
Pequeno para a idade gestacional	41,9	47,8	
Uso de Cateter			
Cateterização de artéria umbilical	29,0	39,1	0,436
Cateterização de veia umbilical	61,3	56,5	0,724
Flebotomia	19,4	26,1	0,556
Uso de respirador	51,6	65,2	0,317
Uso de nutrição parenteral	64,5	73,9	0,462
Cirurgia	12,9	26,1	0,294
Pacientes com IH de origem materna	9,7	8,7	1,000
Pacientes com IH adquirida	80,6	65,2	0,201
Óbito durante a internação	16,1	17,4	1,000
Total de pacientes	31	23	
IH – infecção hospitalar			

4.2.7.1. Comparação do padrão de resistência da bactéria *Enterobacter cloacae* no início e no final do estudo longitudinal

Foi avaliado o padrão de resistência das cepas de *Enterobacter cloacae* isoladas no estudo de prevalência instantânea realizado nas terceiras semanas de outubro de 1995 e abril de 1996. Observou-se que houve redução da resistência aos antibióticos selecionados quando comparado o primeiro com o segundo corte transversal (tabela 18). No estudo de prevalência realizado em abril foi identificado somente um paciente colonizado por *Enterobacter aerogenes* resistente às cefalosporinas de terceira geração.

Tabela 18: Resistência da bactéria *Enterobacter cloacae* aos antibióticos no estudo transversal de outubro de 1995 e abril de 1996

Estudo do padrão de resistência aos antibióticos	Transversal	Transversal
	Outubro 1995	Abril 1996
Total de pacientes	31	23
Número de colonizados	14	9
Resistência à amicacina	7,1%	0%
Resistência à gentamicina	50,0%	0%
Resistência às cefalosporinas de 3ª geração	64,3%	0%

4.2.8. Fatores de risco para colonização por bactérias multirresistentes

Foi realizada análise dos fatores de risco através de regressão logística univariada e multivariada para a variável colonização por *Enterobacter cloacae*. Os p-valores são mostrados nas tabelas 19 e 20.

Tabela 19: Regressão logística univariada para a variável colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente

Variáveis	Valor de p (colonização)
Peso D1 (Peso ≤ 1000 g)	0,0012
Peso D2 (1001-1500)	0,0001
Peso D3 (1501-2500)	0,1047
Tempo de colonização	0,6301
Uso de cateter central	0,0017
Uso de ventilação mecânica	0,0003
Uso de nutrição parenteral	0,0001
Cirurgia	0,9783
Uso de antibióticos	0,0001

Foram considerados como fatores de risco o peso de nascimento ≤ 1500 g, uso de cateter central, ventilação mecânica, nutrição parenteral e uso de antibióticos.

Tabela 20: Regressão logística multivariada para colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente (n=342)

Variável	D.P.	p-valor	[OR]	IC 95%
Intercepto	0,2655	0,0001	—	—
Antibiótico	0,4119	0,0226	2,559	(1,087 - 5,775)
Nutrição parenteral	0,4119	0,0112	2,867	(1,271 - 6,467)

O uso de antibiótico entre os pacientes colonizados por *Enterobacter cloacae* multirresistente foi de 54% (20/37), contra 23% (70/305) entre os que não se colonizaram por esta bactéria (anexos 23 e 24).

Um segundo modelo estatístico testado, incluindo a variável independente alimentação enteral, demonstrou que os pacientes não alimentados por esta via têm 2,6 vezes mais chance de serem colonizados por *Enterobacter cloacae* multirresistente (anexos 21 e 22).

Analisando-se o risco para colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente entre os pacientes que fizeram uso de antibiótico, observou-se que o risco relativo para o uso de ceftriaxona foi de 3,5 e para o uso de amicacina foi de 0,24, esta última demonstrando um “efeito protetor” (tabela 21).

Quando avaliadas as associações mais frequentes, observou-se um risco relativo de 2,6 para a associação ampicilina e ceftriaxona ($p=0,039$) e de 3,0 para a associação oxacilina e ceftriaxona ($p=0,023$). Para a associação ampicilina e amicacina o risco relativo foi de 0,11 ($0,02 < RR < 0,79$) e $p=0,00730$. Não houve significância estatística para os demais antibióticos e associações testadas (tabela 21).

Tabela 21: Risco de colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente entre os que fizeram uso de antibióticos

Antibiótico/associação	RR	IC 95%	P-valor	Teste
Ampicilina	0,91	0,4-2	0,97682	Qui-quadrado
Oxacilina	1,31	0,6-2,83	0,66982	Qui-quadrado
Gentamicina	2,14	0,98-4,67	0,09060	Fisher
Amicacina	0,24	0,1-0,61	0,00188	Qui-quadrado
Ceftriaxona	3,5	1,7-7,21	0,00167	Fisher
Ampicilina/gentamicina	2,17	0,96-4,87	0,12913	Fisher
Ampicilina/amicacina	0,11	0,02-0,79	0,00730	Qui-quadrado
Ampicilina/ceftriaxona	2,67	1,24-5,76	0,03981	Fisher
Oxacilina/gentamicina	1,53	0,29-7,94	0,53404	Fisher
Oxacilina/amicacina	0,62	0,2-1,9	0,54488	Fisher
Oxacilina/ceftriaxona	3,0	1,43-6,3	0,02341	Fisher
Ampi/genta ou amicacina	0,51	0,22-1,21	0,18373	Qui-quadrado
Oxa/genta ou amicacina	0,73	0,27-1,96	0,72241	Qui-quadrado

Foi avaliado ainda o risco de colonização por *Enterobacter cloacae* entre os que fizeram uso de antibióticos e as diferentes associações, comparando com aqueles que não fizeram uso, com os seguintes resultados (tabela22):

Tabela 22: Avaliação do risco de colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente entre os pacientes que utilizaram e os que não utilizaram antibióticos

Antibiótico/associação	RR	IC 95%	P-valor	Teste
Ampicilina	3,18	1,61-6,27	0,00163	Qui-quadrado
Oxacilina	3,8	1,88-7,69	0,00094	Fisher
Gentamicina	5,93	2,74-12,82	0,00063	Fisher
Amicacina	1,43	0,55-3,69	0,55412	Qui-quadrado
Ceftriaxona	7,41	3,93-13,98	0,000001	Fisher
Ampicilina/gentamicina	6,18	2,74-13,91	0,00136	Fisher
Ampicilina/amicacina	0,51	0,07-3,7	0,77455	Qui-quadrado
Ampicilina/ceftriaxona	7,41	3,43-16,03	0,00050	Fisher
Oxacilina/gentamicina	4,94	0,93-26,11	0,19789	Fisher
Oxacilina/amicacina	2,22	0,71-6,95	0,17248	Fisher
Oxacilina/ceftriaxona	8,24	3,92-17,31	0,00027	Fisher
Ampi/genta ou amicacina	2,17	0,91-5,18	0,10995	Fisher
Oxa/genta ou amicacina	2,58	0,95-7,02	0,08501	Fisher

Avaliando-se o uso de antibiótico como fator de risco para colonização por *Enterobacter cloacae*, antes da substituição de ceftriaxona por amicacina como antibiótico empírico, o risco relativo foi de 4,3 ($2,4 < RR < 7,90$) e $p=0,000002$. Após a mudança do esquema empírico, o risco relativo foi de 3,0 ($0,53 < RR < 17,74$) e $p=0,33$.

4.2.9. Tempo de descolonização por *Enterobacter cloacae*

Entre os 37 pacientes colonizados por *Enterobacter cloacae* multirresistente, 12 pacientes, cujo peso médio de nascimento foi de 1098g, foram seguidos por 21 dias ou mais, sendo observado que as culturas mantiveram-se positivas em média até 28,8 dias. Entre esses pacientes, 10 estavam descolonizados por ocasião da alta hospitalar, sendo que a descolonização nesse grupo ocorreu em média a partir de 27,6 dias.

4.2.10. Colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente e desenvolvimento de infecção

Entre os 342 pacientes avaliados, 1,2% (4/342) desenvolveram infecção por *Enterobacter cloacae* multirresistente, sendo três conjuntivites e um caso de enterocolite necrosante, onde esta bactéria foi isolada em hemoculturas e líquido peritoneal. Nestes quatro casos foi detectada colonização prévia por essa bactéria com o mesmo padrão de resistência. Nos três casos de conjuntivite foi detectada colonização traqueal no mínimo uma semana antes do aparecimento do quadro clínico. Pode-se assim dizer que 10,8% (4/37) dos pacientes colonizados por *Enterobacter cloacae* multirresistente evoluíram para infecção, e em 2,7% (1/37) dos casos houve evolução para doença com comprometimento sistêmico e óbito.

4.3. TERCEIRA FASE - ESTUDO DE PREVALÊNCIA INSTANTÂNEA DE COLONIZAÇÃO BACTERIANA

Um estudo de prevalência instantânea de colonização bacteriana foi realizado na terceira semana de cada mês no período de maio a outubro de 1996. Durante esses seis meses foram colhidas culturas para pesquisa de colonização bacteriana de 162 casos, com um total de 346 amostras, sendo 162 culturas de *swab* retal, 162 de *swab* umbilical e 22 de aspirado de secreção traqueal (anexos 25, 26, 27, 28, 29 e 30). A distribuição das bactérias está descrita na tabela 23. Na tabela 24 está apresentada a distribuição mensal das bactérias multirresistentes.

Tabela 23: Distribuição de colonização bacteriana entre os 162 casos do estudo de prevalência instantânea realizado mensalmente no período de maio a outubro de 1996

Culturas	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Total
Negativa	4	4	2	0	3	3	16
<i>S. aureus</i>	1	1	1	5	2	2	12
<i>S. coagulase neg.</i>	6	10	13	16	7	10	62
<i>Streptococcus sp</i>	10	9	9	5	2	3	38
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	2	0	0	0	2
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	0	0	1	0	1
<i>Citrobacter sp</i>	0	1	0	0	0	1	2
<i>E. cloacae</i>	3	2	0	1	7	5	18
<i>E. aerogenes</i>	0	1	1	1	0	0	3
<i>E. coli</i>	8	13	8	8	6	11	54
<i>K. pneumoniae</i>	5	4	8	5	2	8	32
<i>K. oxytoca</i>	0	1	0	1	3	1	6
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	1	2	0	3
<i>Proteus sp</i>	0	0	0	0	0	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	0	0	0	0	1	3
<i>A. calcoaceticus</i>	0	0	0	1	0	1	2
Outras bact.gram neg.	0	1	0	0	0	0	1
Total de bactérias	35	43	42	44	32	44	240
Total de pacientes	23	30	31	26	24	28	162

Tabela 24: Distribuição mensal de colonização por bactérias multirresistentes em estudo de prevalência realizado mensalmente no período de maio a outubro de 1996

Bactérias	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	de MR
<i>S. aureus</i>				2		1	1,9
<i>E. cloacae</i>						2	1,2
<i>K. pneumoniae</i>							0
<i>P. aeruginosa</i>	1						0,62
<i>Acinetobacter</i> sp							0
Total de pacientes	23	30	31	26	24	28	162

Foi identificado *Enterobacter cloacae* em 18 dos 162 pacientes (11,1%), sendo 1,2% dos casos (2/162) com padrão de multirresistência, resistência a ceftriaxona e cefotaxima em um caso e resistência a amicacina em um caso (anexo 31).

Foi identificada *Klebsiella pneumoniae* em 32 dos 162 pacientes (19,8%), tendo sido realizado antibiograma em 26 casos. Entre esses, não foi testada netilmicina em um caso e foi observada resistência a ofloxacina em dois casos, e a tobramicina em três casos, drogas, porém não utilizadas neste serviço. A resistência a ampicilina foi observada em 84,6% dos casos (anexo 32).

Dentre os três casos de colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, foi evidenciada resistência a amicacina e gentamicina em um caso (anexo 33).

Foi identificado *Staphylococcus aureus* em 12 dos 162 casos (7,4%), sendo que 1,9% (3/162) desses pacientes foram colonizados por cepa resistente a oxacilina.

4.4. QUARTA FASE - ESTUDO DA INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES HOSPITALARES POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES OCORRIDAS DE 1995 A 1999

Foi analisado o perfil de resistência das bactérias isoladas em material estéril e que causaram infecções hospitalares no período de 1995 a 1999. Foram isolados 364 agentes em 336 infecções (tabela 25), sendo 274 em sangue, 20 em sangue e líquido, 10 somente em líquido, 27 em urina, quatro em líquido peritoneal e um em líquido sinovial.

Tabela 25: Distribuição das infecções hospitalares de acordo com o número de agentes isolados no período de janeiro de 1995 a dezembro de 1999

Ano	1995	1996	1997	1998	1999	Total
1 agente	73	65	68	50	52	308
2 agentes	5	9	7	2	5	28
Total de infecções	78	74	75	52	57	336
Total de agentes	83	83	82	54	62	364

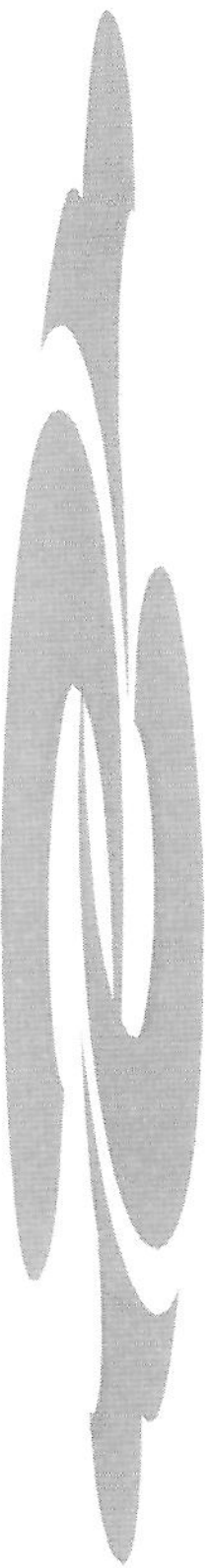
Em 1995, 23% (18/78) das infecções hospitalares com agente isolado foram causadas por bactérias multirresistentes (anexo 34), sendo identificados 19 agentes (uma infecção por *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae* nas duas hemoculturas). Nos anos seguintes ocorreram casos esporádicos, sendo dois casos ao ano até 1999 (tabela 26).

Entre as 18 infecções por bactérias multirresistentes ocorridas em 1995, 14 foram causadas por *Enterobacter cloacae*, e nos quatro anos seguintes ocorreram apenas três casos de infecção hospitalar por essa bactéria com padrão de multirresistência.

Tabela 26: Frequência de bactérias multirresistentes isoladas em material estéril que causaram infecção hospitalar de janeiro de 1995 a dezembro de 1999

Bactérias e padrão de resistência	1995	1996	1997	1998	1999
<i>E. cloacae</i> resistente aos aminoglicosídeos	1	0	1	1	
<i>E. cloacae</i> resistente às cefalosporinas de 3ª geração	2				1
<i>E. cloacae</i> resistente às cefalosporinas de 3ª geração e aminoglicosídeos	11				
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina	1				
<i>Escherichia coli</i> resistente aos aminoglicosídeos	1*	2			
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente aos aminoglicosídeos	1				
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente às cefalosporinas de 3ª geração	1				
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente às cefalosporinas de 3ª geração e aminoglicosídeos					1
<i>Klebsiella oxytoca</i> resistente às cefalosporinas de 3ª geração	1				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente às cefalosporinas de 3ª geração			1	1	
Total	19	2	2	2	2

* – segundo agente de uma mesma infecção



5. DISCUSSÃO

A alta porcentagem de pacientes colonizados por bactérias multirresistentes, identificada na primeira fase do estudo, motivou a realização da segunda fase, na qual, ao lado da avaliação do perfil de colonização bacteriana desde o nascimento, do padrão de resistência bacteriana aos antibióticos e dos fatores de risco para colonização por bactérias multirresistentes, estratégias foram implementadas, com o objetivo de reduzir a colonização dos pacientes por esses agentes.

A primeira fase do estudo foi utilizada como instrumento para se conseguir a adesão dos profissionais da unidade, já que os resultados encontrados eram motivo de preocupação: quase metade dos pacientes estavam colonizados por *Enterobacter cloacae* e, dentre os colonizados, quase dois terços eram portadores de *Enterobacter cloacae* multirresistente.

A estratégia inicial foi informar a toda a equipe os resultados encontrados na primeira fase do estudo e estabelecer as medidas de isolamento para germes multirresistentes. Medidas educativas foram implementadas gradativamente através de várias discussões com as equipes médica e de enfermagem. Os dois pontos fundamentais abordados foram as estratégias para o controle de transmissão cruzada de microorganismos e a necessidade da racionalização do uso de antibióticos, com o objetivo de reduzir a indução da resistência bacteriana pelo uso dos mesmos.

Após discussão com toda a equipe médica, foi sugerida uma proposta de mudança da antibioticoterapia empírica, suprimindo-se o uso de ceftriaxona, que até então era prescrita como droga de primeira escolha nas crianças com peso de nascimento menor que 1500g. Optou-se pela substituição por amicacina, uma vez que se utilizava gentamicina e ceftriaxona empiricamente há muitos anos, e observou-se uma sensibilidade à amicacina em 93%, à gentamicina em 50% e à ceftriaxona em somente 35,7% das cepas de *Enterobacter cloacae* isoladas na primeira fase do estudo. Essa estratégia foi utilizada com o mesmo objetivo por outros autores (BRYAN *et al.*, 1985; MODI *et al.*, 1987; HESSELING *et al.*, 1990; FINNSTRON *et al.*, 1998).

Uma preocupação quanto à introdução do uso empírico de aminoglicosídeos para recém-nascidos de muito baixo peso foi a nefrotoxicidade e ototoxicidade atribuídas a esse grupo de antibióticos. Optou-se, então, por implementar na rotina a monitorização sérica de amicacina, garantindo-se nível terapêutico e reduzindo-se os efeitos tóxicos da droga (HESSELING *et al.*, 1990). Vários obstáculos foram superados até a implantação dessa monitorização. Assim, a mudança efetiva do esquema empírico de antibioticoterapia pode somente ser efetuada a partir de 22 de janeiro de 1996.

Na segunda fase do estudo, as características dos recém-nascidos quanto ao peso, idade gestacional e diagnósticos de internação foram compatíveis com o perfil de um hospital de nível terciário que atende gestantes de alto risco, tanto do ponto de vista obstétrico como fetal. Este fato foi confirmado pelo elevado número de pacientes com malformações congênitas ou síndromes genéticas (7%).

Quanto à utilização de antibióticos, a população estudada foi semelhante à de outras casuísticas de hospitais terciários (TULLUS, 1989; BALTIMORE, 1998). No entanto, é necessário reconhecer-se que o esquema terapêutico implementado não é muito usado em nosso meio, sendo a principal justificativa para tanto a dificuldade de monitorização sérica dos antibióticos. Outros esquemas empíricos de tratamento no período neonatal são descritos na literatura, dependendo da prevalência dos agentes encontrados. São exemplos o uso de ampicilina e gentamicina para o tratamento de sepse precoce, e o uso de vancomicina e gentamicina para os casos de sepse tardia, utilizados pela Universidade Estadual de Ohio, Columbia (CORDERO, SANANES, AYERS, 1999). Outro exemplo é a associação ampicilina e cefotaxima, utilizado até 1994 no Hospital Universitário de Linköping, na Suécia, no período em que a unidade neonatal foi acometida por dois surtos sucessivos causados por *Enterobacter cloacae* multirresistente (FINNSTRON *et al.*, 1998).

Com relação às infecções hospitalares de origem materna ou adquiridas, as taxas encontradas foram semelhantes às de algumas casuísticas já relatadas (JARVIS, 1987; BALTIMORE, 1998; MUNOZ *et al.*, 1997). No entanto, essas taxas foram mais elevadas do que as observadas em alguns estudos multicêntricos quando comparadas por grupo de peso, nas quais foram observadas altas taxas de infecção, especialmente nos menores de

1500g (GAYNES *et al.*, 1991; MORO *et al.*, 1996), população esta sabidamente de maior risco para infecção (HEMMING *et al.*, 1976; MORO *et al.*, 1996). No presente estudo, a taxa de infecção foi maior nos maiores de 2500g do que no grupo de 1501 a 2500g, provavelmente pelo maior número de pacientes portadores de malformações nesse grupo de peso.

Conforme observado em outras casuísticas, a infecção primária da corrente sangüínea foi a principal localização das infecções hospitalares, tanto de origem materna como adquirida (GAYNES *et al.*, 1996; BALTIMORE, 1998). O principal agente de infecção hospitalar foi *Staphylococcus aureus*, seguido em igual número por *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter cloacae*. Cabe ressaltar que *Staphylococcus aureus* foi o principal agente de infecção primária da corrente sangüínea, seguido por *Staphylococcus epidermidis*, representando respectivamente 36,3% e 27,2% das bactérias isoladas. Estes dados são um pouco diferentes das estatísticas de outros hospitais terciários, especialmente dos países do primeiro mundo, onde *Staphylococcus coagulase negativa* atualmente é o principal agente de infecção nos berçários de alto risco, e os fungos passaram a assumir, nos últimos anos, um papel importante como agentes destas infecções (JARVIS, 1987; GLADSTONE *et al.*, 1990; STOOL *et al.*, 1996; JARVIS, 1996; GAYNES *et al.*, 1996). Esse perfil microbiológico, no entanto, é semelhante ao encontrado em grande parte dos países da América do Sul, onde as bactérias gram negativas e *Staphylococcus aureus* ainda são encontrados como principais agentes das infecções em berçários de alto risco (MORENO *et al.*, 1994).

A colonização bacteriana, de acordo com a tabela 14, ocorreu em 61,2% dos pacientes nas primeiras 24 horas de vida e, com 72 horas, quase 90% dos pacientes estavam colonizados por algum tipo de bactéria. A colonização retal ocorreu mais precocemente que a umbilical, e a traqueal foi a mais lenta, apesar de que, com 72 horas de vida, mais da metade dos pacientes intubados tinham colonização bacteriana na secreção traqueal. Esse fato pode ter sido causado pela grande manipulação que os pacientes intubados exigem, mesmo existindo padronização de técnicas para cuidados dessa natureza.

Analisando-se por peso de nascimento, a colonização bacteriana ocorreu mais lentamente nas crianças de menor peso, achado esse semelhante a outras casuísticas (GOLDMANN, 1978). A hipótese lançada para explicar essa colonização mais lenta, segundo GOLDMANN (1978), seria o uso mais freqüente de antibióticos nessas crianças. Neste estudo pudemos observar também que o tempo de colonização foi maior entre os que utilizaram antibiótico ao nascimento, quando comparados aos que não fizeram uso.

A alimentação enteral, do ponto de vista estatístico, mostrou-se como fator protetor retardando a colonização (anexos 10 e 11); no entanto, a mediana do tempo de colonização foi igual para o grupo alimentado e não alimentado por esta via (anexo 14), ficando esta questão não resolvida, podendo ser objeto de investigação para estudos futuros.

As bactérias consideradas da flora normal colonizaram as crianças predominantemente nas primeiras semanas de vida, enquanto que a proporção de bactérias da flora hospitalar como *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella pneumoniae* elevou-se conforme o aumento da permanência, achados semelhantes aos descritos na literatura (GOLDMANN, 1978).

É interessante notar que, apesar de ser o sexto agente em freqüência nas pesquisas de colonização, a bactéria *Staphylococcus aureus* foi o agente mais isolado nas infecções hospitalares. Por outro lado, embora 46,5% dos recém-nascidos tenham sido colonizados por *Staphylococcus coagulase negativa*, uma pequena proporção foi infectada por *Staphylococcus epidermidis*, que foi o segundo agente de infecção ao lado do *Enterobacter cloacae* e *Pseudomonas aeruginosa*, que foram respectivamente o quarto e o décimo agentes de colonização. Com estas observações, pode-se dizer que não houve correlação entre colonização e infecção hospitalar, conforme já relatado na literatura (ISAACS, WILKINSON, MOXON, 1987; FINELLI *et al.*, 1994). No entanto, em algumas situações, pode-se afirmar que a colonização é um precedente necessário para a infecção, como por exemplo *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, *Clostridium difficile* e *Enterococcus* resistentes a vancomicina, e *Candida sp* (JARVIS, 1996). Portanto, as pesquisas de colonização bacteriana, como prática de rotina empregada em muitos berçários no passado, só se justificam em algumas situações específicas, como por exemplo a emergência de bactérias multirresistentes dentro de uma unidade, nas quais é importante a

identificação de pacientes portadores destas cepas, pois funcionam como reservatórios em potencial (GOLDMAN, 1988; JARVIS, 1996).

Com relação ao *Enterobacter cloacae*, não está muito bem estabelecido na literatura a correlação entre colonização e desenvolvimento de doença, parecendo ser baixa a ocorrência a partir de uma fonte endógena (Fok *et al.*, 1998). Na presente casuística essa hipótese se confirma, uma vez que o desenvolvimento de doença sistêmica a partir da colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente ocorreu em 2,7% dos casos. Nos três casos de conjuntivite, a secreção traqueal desses pacientes poderia ser a fonte de contaminação da conjuntiva durante os episódios de aspiração do tubo traqueal, uma vez que foi detectada presença de colonização traqueal no mínimo uma semana antes do aparecimento do quadro clínico. Baseado nesses achados podemos concluir que a maior importância no controle de colonização por *Enterobacter cloacae* se faz no sentido de reduzir os reservatórios da bactéria dentro da unidade neonatal, fonte de infecção através da transmissão cruzada.

Como *Enterobacter cloacae* foi a bactéria multirresistente mais freqüente, foram estudadas a incidência e a prevalência mensal durante o estudo de colonização. Observou-se um aumento inicial, tanto na incidência como na prevalência, de *Enterobacter cloacae* multirresistente, ocorrendo uma diminuição a partir de fevereiro de 1996.

Cabe ressaltar que, até o mês de dezembro, somente medidas de isolamento de contato dos pacientes colonizados por bactéria multirresistente foram introduzidas, e que a mudança do esquema empírico de antibioticoterapia ocorreu efetivamente na segunda quinzena do mês de janeiro de 1996. Avaliando-se os resultados iniciais, pode-se dizer que as medidas de isolamento inicialmente foram pouco efetivas, uma vez que, embora as crianças ficassem em salas separadas, tanto a equipe médica quanto a de enfermagem deslocavam-se pelas diferentes salas, mantendo a possibilidade de transmissão cruzada de bactérias. A mudança do berçário para novas instalações no início de fevereiro de 1996 permitiu o estabelecimento efetivo da coorte das crianças colonizadas por *Enterobacter cloacae* multirresistente, uma vez que as mesmas permaneceram em outro local até a alta hospitalar.

Com a mudança do esquema empírico de antibióticos na segunda quinzena de janeiro de 1996 e o estabelecimento efetivo da coorte, pode-se afirmar que houve redução significativa da incidência e prevalência de *Enterobacter cloacae* multirresistente. Deve-se destacar ainda a importância da indução de resistência pelo uso de antibióticos, especialmente as cefalosporinas de terceira geração, uma vez que as crianças colonizadas por *Enterobacter cloacae* continuaram a existir durante o estudo, sem se observar, porém, a emergência de cepas com padrão de multirresistência. O controle, portanto, deveu-se às medidas de isolamento de paciente, associadas a uma política de restrição aos antimicrobianos, em especial as cefalosporinas de terceira geração. Experiência semelhante é descrita na literatura (MODI, *et al.*, 1987; POILANE *et al.*, 1993; FINNSTRÖM *et al.*, 1998). Por outro lado, existem alguns relatos, como o descrito por TULUS (1989), no qual o autor, em uma investigação realizada em vinte e duas unidades de atendimento neonatal, com uma observação média de quatro meses, colhendo cultura de fezes e avaliando o padrão de resistência, encontrou uma correlação negativa entre o uso de cefalosporinas e a presença de resistência de *Klebsiella sp* a cefuroxima, cefalexina e ampicilina.

Uma dúvida que poderia surgir com relação às afirmações acima seria a mudança do perfil da população estudada no decorrer desse período que pudesse eventualmente contribuir para a redução da colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente. Esta dúvida, no entanto, é afastada quando se compara, em estudo transversal, a população internada no berçário no período de 17 a 20 de outubro de 1995 com o período de 17 a 20 de abril de 1996, e constata-se que a única diferença estatisticamente significativa encontrada foi o número de prematuros, que não levou à redução significativa do número de procedimentos invasivos, uso de nutrição parenteral ou número de pacientes com infecção hospitalar.

Analisando-se os fatores de risco para colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente, o modelo de regressão logística multivariada mostrou significância estatística somente para as variáveis independentes nutrição parenteral e uso prévio de antibióticos. Pacientes que utilizaram nutrição parenteral foram colonizados pela bactéria *Enterobacter cloacae* 2,8 mais vezes, assim como os pacientes que receberam antibiótico foram colonizados por esta bactéria 2,5 vezes mais do que os pacientes que não a utilizaram

(tabela 20). Por outro lado, alimentação enteral mostrou ser um fator protetor, ou seja, as crianças alimentadas tiveram um risco 2,3 vezes menor de colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente (anexos 21 e 22).

Num estudo caso controle, para avaliar fator de risco para septicemia por *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter aerogenes*, os autores encontraram, através de análise multivariada, as variáveis independentes uso de nutrição parenteral e cateterização vesical como os únicos fatores de risco para sepse (FOK *et al.*, 1998). Vários outros estudos demonstram a correlação do uso de nutrição parenteral e sepse, tornando-se essa relação mais estreita quando o uso ultrapassa sete dias (YEUNG *et al.*, 1998). Pesquisas demonstrando o uso de nutrição parenteral como fator de risco para a colonização por *Enterobacter sp* ou outra bactéria multirresistente não foram encontradas na literatura revisada. Talvez essa relação possa ser explicada de forma indireta, considerando-se que a utilização de nutrição parenteral ocorra principalmente nos pacientes de muito baixo peso ou doentes, assumindo importância o papel da transmissão cruzada.

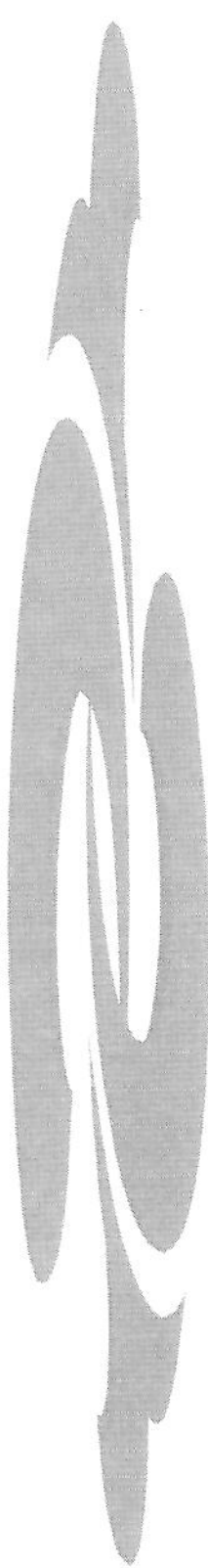
Por outro lado, a correlação do uso de antibióticos como fator de risco para a colonização por bactérias multirresistentes é bem demonstrada, tanto em ensaios clínicos como em modelo animal (MODI *et al.*, 1987; PÉCHERE, 1994; FINNSTRON *et al.*, 1998). No presente estudo, a análise multivariada mostrou que o uso de antibióticos foi fator de risco significativo para a aquisição de *Enterobacter cloacae* multirresistente e, entre os antibióticos utilizados, o uso de ceftriaxona foi significativamente maior entre os colonizados por *Enterobacter cloacae*.

A permanência de colonização por longo tempo foi observada entre pacientes colonizados por *Enterobacter cloacae* multirresistente. Nesse grupo, as culturas mantiveram-se positivas em média até 28,8 dias, chegando até 66 dias em um paciente cuja cultura continuava positiva por ocasião da alta hospitalar. Relato semelhante é encontrado na literatura, onde um paciente internado em unidade de terapia intensiva neonatal manteve-se colonizado por mais de 70 dias, durante um surto de infecção por *Enterobacter cloacae* resistente a cefalosporinas de terceira geração (VERWEIJ *et al.*, 1995). Com base nesses achados podemos dizer que o tempo de descolonização pode ser longo, o que nos leva a sugerir que sejam mantidos os cuidados de precaução de contato até a alta hospitalar,

com o objetivo de diminuir a chance de transmissão cruzada, evitando-se gastos desnecessários com culturas seriadas.

O estudo de prevalência instantânea de colonização bacteriana realizado por seis meses após o término do estudo longitudinal, e a avaliação do padrão de resistência bacteriana dos casos de infecções hospitalares ocorridas até o ano de 1999, demonstraram que as medidas adotadas desde 1996 para reduzir a incidência de bactérias multirresistentes entre os recém-nascidos admitidos no berçário de alto risco foram efetivas. A redução significativa da bactéria *Enterobacter cloacae* multirresistente certamente está relacionada à interrupção do uso empírico das cefalosporinas de terceira geração. O estabelecimento das medidas educativas de controle das infecções tiveram sua importância, especialmente no início do estudo, evitando a colonização cruzada de bactérias multirresistentes. Com base nestes dados, podemos concluir que o controle de colonização e infecções causadas por bactérias multirresistentes em unidade neonatal pode ser conseguido através da associação de uma política restritiva do uso de antibióticos e medidas educativas.

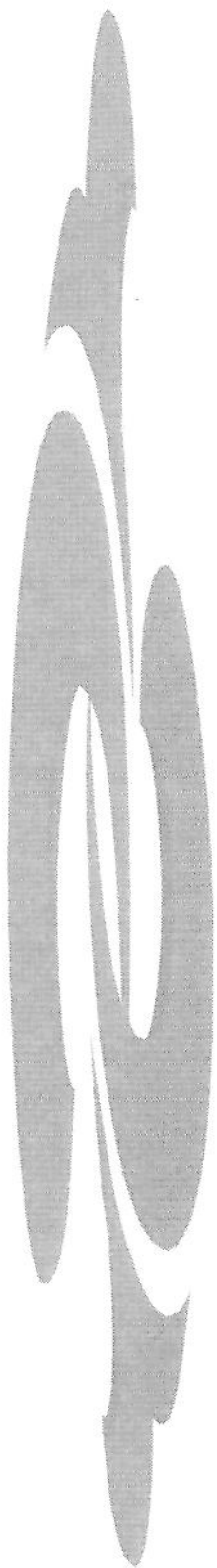
As dificuldades iniciais podem ser grandes até que toda equipe se conscientize do problema e acredite que esse controle é possível. Os resultados, no entanto, superaram os obstáculos, possibilitando o tratamento da maioria das infecções hospitalares em recém-nascidos com antibióticos de baixo custo como oxacilina, ampicilina e amicacina.



6. CONCLUSÕES

1. A colonização bacteriana ocorreu em 61,2% dos pacientes nas primeiras 24 horas de vida. Com 72 horas de vida, 87,9% dos pacientes estavam colonizados por algum tipo de bactéria.
2. A colonização retal ocorreu mais precocemente que a umbilical, e a colonização traqueal foi a mais lenta.
3. A colonização foi mais lenta nos recém-nascidos de menor peso e naqueles que utilizaram antibióticos.
4. As bactérias que colonizaram as crianças com maior frequência, em ordem decrescente, foram: *Staphylococcus* coagulase negativa, *Streptococcus* sp, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*.
5. Houve aumento da incidência de colonização por *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Streptococcus* sp com o tempo de vida (até a terceira e quarta semanas).
6. Houve redução da incidência de colonização por *Streptococcus agalactiae* com a idade, sendo a mesma identificada até a terceira semana de vida.
7. Foi identificada a bactéria *Enterobacter cloacae* em 33% dos pacientes do estudo longitudinal de colonização, sendo que entre esses, 32,7% eram portadores de cepas multirresistentes.
8. Entre os pacientes colonizados por *Enterobacter cloacae* multirresistente, 10,8% (4/37) evoluíram para infecção por esse agente, e em 2,7% (1/37) dos casos houve evolução para doença com comprometimento sistêmico e óbito.
9. Entre os 12 pacientes colonizados por *Enterobacter cloacae* multirresistente, seguidos por 21 dias ou mais, as culturas mantiveram-se positivas em média por 28,8 dias, com um tempo médio de descolonização de 27,6 dias.

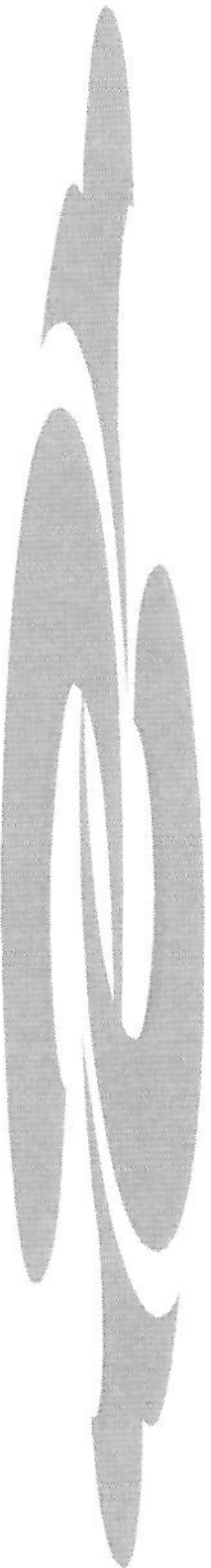
10. Após o segundo mês do início das medidas de controle, houve redução na incidência e na prevalência mensal de *Enterobacter cloacae* multirresistente, sem haver redução na incidência e prevalência mensal de colonização por essa bactéria.
11. A análise multivariada mostrou que os únicos fatores de risco relacionados à colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente foram o uso de antibióticos e o uso de nutrição parenteral. Alimentação enteral foi fator de proteção para colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente.
12. O estudo de prevalência instantânea realizado por seis meses após o término do estudo longitudinal e a ocorrência de casos esporádicos de infecção por bactérias multirresistentes até o ano de 1999 mostraram que as medidas adotadas para controle de bactérias multirresistentes foram efetivas e mantidas.



7. SUMMARY

The emergence of multiresistant bacteria infections in a neonatal unit during 1995, especially *Enterobacter cloacae*, stimulated this study. The aim of this study was to describe the bacterial colonization in newborns admitted in high risk nursery of CAISM/UNICAM identifying the multiresistant strain and the babies' features. The specific purposes were to study the time occurrence of colonization, to know the incidence and prevalence of multiresistant bacteria colonization, to evaluate the risk factors for multiresistant strain colonization and the efficacy of measures to control colonization and nosocomial infection by multiresistant in a neonatal unit of a university hospital. This study was conducted from October 1995 to December 1999 in four phases: a cross-sectional study; a longitudinal study with intervention measures; monthly cross-sectional studies and determination of nosocomial infections caused by multiresistant bacteria (oxacillin-resistant *S. aureus* and gram-negative bacteria resistant to either aminoglycosides and/or third generation cephalosporins). Umbilical and rectal swabs were cultured at ages 24 hours, 72 hours, one week and weekly thereafter until hospital discharge. Cultures of tracheal aspirates were also obtained from intubated babies at the same periods. The intervention measures were: a) appropriated training of the whole health care team, emphasizing measures to reduce cross-colonization and the importance of rational usage of antibiotics; b) suppression of third generation cephalosporins usage. Risk factors were analyzed through univariate and multivariate logistic regression. In the first phase, 32% (10/31) of the patients were colonized by multiresistant bacteria (29% by multiresistant *Enterobacter cloacae*). In the second phase, 342 patients were evaluated and it was collected for the colonization research, 896 umbilical swabs, 898 rectal swabs and 106 tracheal aspirates, with the respective positivity, 63.2%, 81.4% and 51.8%. No bacterium was isolated in 5.3% of the patients. The most frequent bacteria that colonized the newborns were coagulase-negative *Staphylococcus*, *Streptococcus sp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. The gram negative bacterium colonization not considered of the "normal" flora (*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*) increased with the duration of hospitalization. Evaluating the bacterial resistance profile, the most frequent multiresistant bacterium was *Enterobacter cloacae* that was found in 10.8% (37/342) of the newborns. The monthly incidence of patients colonized by multiresistant *E. cloacae*, was 10% in November 1995, 15.6% in

January 1996 and it decreased to 1.8% in April 1996. A logistic regression model of multivariate analysis indicated parenteral nutrition and antibiotic usage as risk factors for colonization by multiresistant *Enterobacter cloacae*. In the third phase, for six-month period, only two patients were colonized by multiresistant *Enterobacter cloacae*. In the fourth phase, the analysis of bacterial resistance profile, indicated a reduction of nosocomial infections due to multiresistant bacteria from 18 cases in 1995 to two cases per year until 1999. These results have shown that the measures adopted were effective.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BACK, N. A.; LINNEMANN, C. C. JR.; STANECK, J. L.; KOTAGAL, U. R. - Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit: use of intensive microbiologic surveillance and mupirocin. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**,17: 227-31, 1996.
- BALLARD, J. L.; KHOURY, J. C.; WEDIG, K.; WANG L.; EILERS-WALSMAN, B. L. - New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. **J. Pediatr.**,119:417-23, 1991.
- BALTIMORE, R. S. - Neonatal nosocomial infections. **Seminars in Perinatology**, 22: 25-32 1998.
- BOYCE, J. M. - Treatment and control of colonization in prevention of nosocomial infections. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, 17: 256-261, 1996.
- BRYAN, C. S.; JOHN, J. J. JR.; PAI, M. S.; AUSTIN, T. L. - Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. Relationship to drug resistance. **Am. J. Dis. Child.**, 139: 1086-9, 1985.
- BRYCE, E. A.; SMITH, J. A. - Focused microbiological surveillance and gram-negative beta-lactamase-mediated resistance in an intensive care unit. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**,16: 331-334, 1995.
- CAPURRO, H.; KONICHEZKI, S.; FONSECA, D.; CALDEYRO-BARCIA, R. A. - A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **J. Pediatr.**, 93: 120-2, 1978.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. - Nosocomial enterococci resistant to vancomycin - United States, 1989 - 1993. **MMWR.**, 42: 597-9, 1993.
- CHOW, J. W.; FINE, M. J.; SHLAES, D.M.; QUINN, J. P.; HOOPER, D. C.; JOHNSON, M.P.; RAMPHAL, R.; WAGENER, M. M.; MIYASHIRO, D. K.; YU, V. L. - *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. **Ann. Int. Med.**, 115: 585-90, 1991.

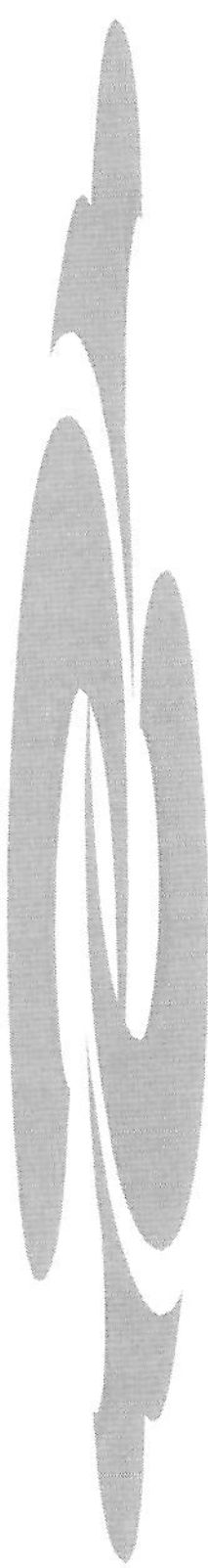
- CORDERO, L.; SANANES, M.; AYERS, L.W. - Bloodstream infections in a neonatal intensive – care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, **20**: 242-6, 1999.
- DONOWITZ, L. G. - Nosocomial infection in neonatal intensive care units. **Am.J. Infect. Control**, **17**: 250-7, 1989.
- FERGUSON, J. K. & GILL, A. - Risk-stratified nosocomial infection surveillance in a neonatal intensive care ninth months of surveillance. **J. Paediatr. Child. Health**, **32**: 525-31, 1996.
- FINELLI, L.; LIVENGOD, J. R.; SAIMAN, L. Surveillance of pharyngeal colonization: detection and control of serious bacterial illness in low birth weight infants. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **13**: 854-9, 1994.
- FINNSTROM, O.; ISAKSSON, B.; HAEGGMAN, S.; BURMAN, L. G. - Control of an outbreak of a highly beta-lactam-resistant *Enterobacter cloacae* strain in a neonatal special care unit. **Acta. Paediatr.**, **87**: 1070-4, 1998.
- FLOURNOY, D. J.; REINERT, R. L.; BELL-DIXON, C.; GENTRY, C. A. - Increasing antimicrobial resistance in gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units. **Am. J. Infect. Control**, **28**: 244-50, 2000.
- FLYNN, D. M.; WEISTEIN, R. A.; NATHAN, C.; GASTON, M. A.; KABINS, S. A. - Patients' endogenous flora as the source of "nosocomial" *Enterobacter* in cardiac surgery. **J. Infect. Dis.**, **156**: 363-8, 1987.
- FOK, T. F.; LEE, C. H.; WONG, E. M.; LYON, D. J.; WONG, W.; NG, P. C.; CHEUNG, K. L.; CHENG, A. F. - Risk factors for *Enterobacter* septicemia in a neonatal unit: case-control study. **Clin. Infect. Dis.** **27**: 1204-9, 1998.
- GAYNES, R. P.; MARTONE, W. J.; CULVER, D. H.; EMORI, T. G.; HORAN, T. C.; BANERJEE, S. N.; EDWARDS, J. R.; JARVIS, W. R.; TOLSON, J. S.; HENDERSON, T. S.; HUGHES, J. M. - Comparison of rates of nosocomial infections in neonatal intensive care units in the United States. **A. J. M.** **91**(3B suppl):192s-196s, 1991.

- GAYNES, R. P.; EDWARDS, J. R.; JARVIS, W. R.; CULVER, D. H.; TOLSON, J. S.; MARTONE, W. J.; NNIS. - Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. **Pediatrics**, **98**: 357-61, 1996.
- GLADSTONE, I. M.; EHRENKRANZ, R. A.; EDBERG, S. C., BALTIMORE, R. S. - A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-years experience. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **9**: 819 -25.
- GOLDMANN, D. A.; LECLAIR, J.; MACONE, A. - Bacterial colonization of infants admitted to an invasive care environment. **J. Pediatr.**, **93**: 228-93, 1978.
- GOLDMANN, D. A.; DURBIN, W. A. JR; FREEMAN, J. - Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. **J. Infect. Dis.**, **144**: 449-50, 1981.
- GOLDMANN, D. A.; FREEMAN, J.; DURBIN, W. A. JR. - Nosocomial infection and death in a neonatal care unit. **J. Infect. Dis.**, **147**: 635-41, 1983.
- GOLDMANN, D. A. The bacterial flora of neonates in intensive care-monitoring and manipulation. **J. Hosp. Infect.**, **11**(Suppl. A):340-51, 1988.
- GORDON R. R. - Neonatal and "perinatal" mortality rates by birth weight. **BMJ.**, **2**: 1202-4, 1977.
- HEMMING, V. G.; OVERAL, J. C.; BRITT, M. R. - Nosocomial infections in a newborn intensive- care unit: Results of forty-one months of surveillance. **N. Engl. J. Med.**, **294**: 1310-6, 1976.
- HESSELING, P. B.; MOUNTON, W. L.; HENNING, P. A.; KIRSTEN, G. F.; SPRUYT, L. L.; SCHRAADER, E. B.; WESSELS, G.; GRASSMAN, R.. - A prospective study of long-term use of amikacin in a paediatrics department. **SAMJ**, **78**:192-195, 1990.
- HOLMBERG, S. D.; SOLOMON, S. L.; BLAKE, P. A. - Health and economic impacts of antimicrobial resistance. **Rev. Infect. Dis.**, **9**: 1065-78, 1987.

- HOOGKAMP-KORSTANJE, J. A.; CATS, B.; SENDERS, R. C.; VAN ERTBRUGGEN, I. - Analysis of bacterial infections in a neonatal intensive care unit. **J. Hosp. Infect.**, 3: 275-84, 1982.
- ISAACS, D.; WIKINSON, A. R.; MOXON, E. R. - Surveillance of colonization and late-onset septicaemia in neonates. **J. Hosp. Infect.**, 10: 114-9, 1987.
- JARVIS, W. R. - Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, 6: 344-351, 1987.
- JARVIS, W. R. - The epidemiology of colonization. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.** 17: 47-52, 1996.
- WOODS, G.L.; WASHINGTON, J.A. - Antibacterial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods. In: Murray, P.R.; Baron, E.J.; Tenover, F.C.; Tenover, R.H. **Manual of Clinical Microbiology**. 6th edition. Washington DC, ASM Press, 1995. 1327-41.
- LAMBERT-ZECHOVSKY, N.; BINGEN, E.; DENAMUR, E.; BRAHIMI, N.; BRUN, P.; MATHIEU, H.; ELION, J. - Molecular analysis provides evidence for endogenous origin of bacteremia and meningitis due to *Enterobacter cloacae* in an infant. **Clin. Infect. Dis.**, 15: 30-2, 1992.
- LONG, S. S. & SWENSON, R. M. - Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infants. **J. Pediatr.**, 91: 298-301, 1977
- MAGUIRE, G. C.; NORDIN, J.; MYERS, M. G.; KOONTZ, F. P.; HIERHOLZER, W.; NASSIF, E. Infections acquired by young infants. **Am. J. Dis. Child.**, 135: 693 - 8, 1981.
- MAYHALL, C.G.; LAMB, V. A.; BITAR, C.M.; MILLER, K.B.; FURSE, E.Y.; KIRKPATRICK, B.V.; MARKOWITZ, S.M.; VEAZEY, J.M.JR; MACRINA, F.L. - Nosocomial *Klebsiella* infection in a neonatal unit: identification of risk factors gastrointestinal colonization. **Infect. Control**, 1: 239-46, 1980.
- MMWR. - Infant Mortality-United States, 1990. **JAMA.**, 269:1616-8, 1993.

- MORO, M. L.; DE TONI, A.; STOLFI, I.; CARRIERI, M.P.; BRAGA, M.; ZUNIN, C. - Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. *Eur. J. Pediatr.*, **155**: 315-22, 1996.
- MODI, N.; DAMJANOVIC, V.; COOKE, R. W.I. - Outbreak of cephalosporin resistant *Enterobacter cloacae* infection in a neonatal intensive care unit. *Arch. Dis. Child.*, **62**:148-151, 1987.
- MORENO, M.T.;VARGAS, S.; POVEDA, R., LLORENS, X. S. - Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. *Pediatr Infect Dis. J*, **13** :516-20, 1994.
- MUNOZ, P. E.; HERRUZO C. R.; CABALLERO, J. FERNANDEZ, A.M.; QUERO, J. - Nosocomial infection over three years in a neonatal intensive care unit. Multivariate study. *Med. Clin. (Barc)*, **109**: 527-31, 1997.
- PÉCHÈRE, J. C. - Antibiotic resistance is selected primarily in our patients. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **15**: 472-477, 1994.
- PITOUT, J. D. D.; SANDERS, C. C.; SANDERS W. E. JR.- Antimicrobial Resistance with focus on β -Lactam Resistance in gram-negative Bacilli. *The Am. J. Med.*, **103**: 51-9, 1997.
- POILANE, I.; CRUAUD, P.; LACHASSINNE, E.; GRIMONT, F.; GRIMONT, P. A. D.; COLLIN, M.; GAUDELUS, J.; TORLOTIN, J.C.; COLLIGNON, A. - *Enterobacter cloacae* Cross-Colonization in neonates demonstrated by ribotyping. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **12**: 820 - 6, 1993.
- SANDERS, C. C. & SANDERS W. E. JR. - Microbial resistance to newer generation beta-lactam antibiotics: clinical and laboratory implications. *J. Infect. Dis.*, **151**: 399-406, 1985.
- STOOL, B. J.; GORDON, T.; KORONES, S. B.; SHANKARAN, S.; TYSON, J. E.; BAUER C. R.; FANAROFF A.; LEMONS, J. A.; ;DONOVAN, E. F.; OH, W.; STEVENSON, D. K.; EHRENKRANS, R.A.; PAPILE L.A.; VERTER, J.; WRIGHT, L. L. - Late-onset sepsis in very low birth wheight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network.. *J. Pediatr.*, **129**: 63-71, 1996.

- STRAUSBAUGH, L. J.; CROSSLEY, K. B.; NURSE, B. A.; THRUPP, L. D. - Antimicrobial resistance in long-term-care facilities. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, 17:129-40, 1996.
- TOLTZIS, P.; BLUMER, J. L. - Antibiotic-resistant gram negative bacteria in the critical care setting. **Pediatr. Clin. North Am.**, 42: 687-702, 1995.
- TULLUS, K.; BURMAN, L. G. - Ecological impact of ampicillin and cefuroxime in neonatal units. **The Lancet**, 1405-07, 1989.
- VERWEIJ, P. E.; BELKUN, A. V.; MELCHERS, W. J. G.; VOSS, A.; KORSTANJE, J. A. A. H.; MEIS, J. F. G. M. - Interrepeat fingerprinting of third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacter cloacae* isolated during an outbreak in a neonatal intensive care unit. **Infect. Control. Hosp. Epidemiol.**, 16: 25-29, 1995.
- YEUNG, C.Y.; LEE, H. C.; HUANG, F.Y.; WANG, C.S. - Sepsis during total parenteral nutrition: exploration of risk factors and determination of the effectiveness of peripherally inserted central venous catheters. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, 17: 135-42, 1998.
- YU, W. L.; CHENG, H.S.; LIN, H.C.; PENG, C.T.; TSAI, C.H. - Outbreak investigation of nosocomial *Enterobacter cloacae* bacteremia in a neonatal intensive care unit. **Scand. J. Infect. Dis.**, 32: 293-8, 2000.



9. ANEXOS

Ficha de coleta de dados

Colonização Bacteriana - Neonatologia CAISM/UNICAMP

Nome: _____ HC: _____

Data de Nascimento: __/__/__ Hora: _____ Peso de Nascimento: _____ g

Idade gestacional (semanas): _____

Amenorréia: _____ Ecografia: _____

New Ballard score: _____ Capurro: _____

1. Diagnósticos Principais:

- 1- _____
- 2- _____
- 3- _____
- 4- _____
- 5- _____

2. Procedimentos realizados:

- 2.1. () Cateterização de veia umbilical
- 2.2. () Cateterização de artéria umbilical
- 2.3. () Flebotomia
- 2.4. () Intubação traqueal/ventilação mecânica
- 2.5. () Peça nasal/CPAP
- 2.6. () Dreno de tórax
- 2.7. () Derivação liquórica externa
- 2.8. () NPP
- 2.9. () Outros
- 3.0. () Cirurgia

Instrução 1 - caso assinalado 3.0, responder o item Cirurgia

3. Cirurgia:

3.1. Cirurgia realizada: _____

3.2. Data da cirurgia: ____/____/____

3.3. Classificação da cirurgia segundo potencial de contaminação:

1 () limpa

2 () potencialmente contaminada

3 () contaminada

4 () infectada

4. Alimentação: 1 () sim - Início: ____/____/____ Término da transição: ____/____/____

2 () não - passe para o item 5

4.1. Via de administração:

1 () VO

2 () SNG/SOG

3 () SNJ

4 () gastrostomia

4.2. Tipo de alimentação:

1 () leite materno

2 () leite artificial

3 () alimentação mista

5. Infecção hospitalar: 1 () sim 2 () não - passe para 6

5.1. Data do diagnóstico: ____/____/____

5.2. Local da infecção: _____

5.3. Resultado de culturas e antibiograma: _____

6. Uso de antibióticos: 1 () sim 2 () não - passe para 7

6.1. Quanto ao uso: 1 () profilático

2 () terapêutico

6.2. Qual(is) antibiótico(s) em uso, início do tratamento, tempo de uso em dias:

7. Pesquisa de colonização - assinalar material colhido, data, resultado de cultura e antibiograma.

1() swab retal: __/__/__

2() swab umbilical: __/__/__

3() secreção traqueal: __/__/__

1() swab retal: __/__/__

2() swab umbilical: __/__/__

3() secreção traqueal: __/__/__

1() swab retal: __/__/__

2() swab umbilical: __/__/__

3() secreção traqueal: __/__/__

Agentes isolados por paciente no estudo de prevalência de colonização bacteriana em outubro de 1995

Paciente	1º Agente	MR 1	2º Agente	MR2	3º Agente	MR 3	4º Agente	MR 4
1	<i>E. cloacae</i>	Sim	<i>Streptococcus</i> sp	Nt				
2	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Sim				
3	<i>E. cloacae</i>	Sim	<i>Streptococcus</i> sp	Nt	<i>P. aeruginosa</i>	Sim		
4	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Sim				
5	Negativo							
6	Negativo							
7	Negativo							
8	<i>S. coag. neg.</i>	Nt						
9	<i>S. aureus</i>	Não						
10	<i>E. cloacae</i>	Sim	<i>K. pneumoniae</i>	Nt				
11	<i>P. aeruginosa</i>	Sim	<i>E. cloacae</i>	Sim				
12	<i>S. coag. neg.</i>	Nt						
13	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Não	<i>K. pneumoniae</i>	Nt	<i>C. freundii</i>	Nt
14	<i>E. cloacae</i>	Não						
15	<i>E. cloacae</i>	Sim						
16	<i>E. cloacae</i>	Sim						
17	<i>E. cloacae</i>	Não						
18	<i>E. faecalis</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt	<i>C. freundii</i>	Nt		
19	<i>E. coli</i>	Nt						
20	<i>E. faecalis</i>	Nt						
21	Negativo							
22	<i>E. cloacae</i>	Sim	<i>K. pneumoniae</i>	Nt				
23	<i>E. aerogenes</i>	Sim	<i>P. aeruginosa</i>	Sim	<i>P. mirabilis</i>	Nt		
24	<i>Streptococcus</i> sp	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Nt				
25	<i>E. cloacae</i>	Não	<i>S. marscecens</i>	Não				
26	Negativo							
27	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. faecalis</i>	Nt				
28	<i>E. coli</i>	Nt	<i>P. mirabilis</i>	Nt				
29	<i>E. cloacae</i>	Não	<i>K. pneumoniae</i>	Nt	<i>P. mirabilis</i>	Nt		
30	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>P. mirabilis</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Nt		
31	<i>P. mirabilis</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt				

Cinco principais diagnósticos entre os 342 pacientes do estudo longitudinal

Diagnósticos	Frequência
Hipoglicemia	189
Icterícia não hemolítica	53
Doença de membrana hialina	37
Sepse	34
Anóxia neonatal grave	32
Policitemia	25
Filho de mãe diabética	26
Taquipnéia transitória do recém-nascido	24
Internação por prematuridade e/ou baixo peso	22
Infecção ovular	20
Internação por causa materna	17
Malformação anatômica de sistema nervoso central	11
Persistência de canal arterial	11
Anomalias gênito-urinárias	11
Pneumonia	11
Síndromes genéticas e outras malformações	11
Apnéia (primária/secundária)	12
Icterícia hemolítica	10
Tocotraumatismo	10
Malformações do trato digestivo	10
Insuficiência renal	9
Refluxo gastroesofágico	8
Pneumotórax	8
Broncodisplasia	7
Outras patologias gástricas	7
Enterocolite necrosante	4
Meningite	3

Distribuição de microorganismos por grupo de peso em RNs com idade até 24 horas, isolados através de cultura de *swab* retal

Swab retal - 24 horas	Distribuição por grupo de peso				Total
	500-1000g	1001-1500g	1501-2500g	>2500g	
Negativo	13	21	50	37	121
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1	7	13	21
<i>S. coagulase negativa</i>	3	7	27	28	65
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	2	0	2
<i>Streptococcus sp</i>	1	1	16	19	37
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	2	5	6	13
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	1	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	1	1	2
<i>Escherichia coli</i>	0	0	14	33	47
<i>Citrobacter sp</i>	0	0	1	2	3
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	0	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	3	8	11
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	0	1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	2	3	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	12	16	28
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	1	0	1
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	0	1	1
Outros bacilos gram negativos	0	0	1	0	1
Total de culturas	16	29	123	144	312
Total de bactérias	4	11	92	134	241

Distribuição de microorganismos por grupo de peso em RNs com idade até 72 horas isolados através de cultura de *swab* retal

Swab retal – 72 horas	Distribuição por grupo de peso				Total
	500-1000g	1001-1500g	1501-2500g	>2500g	
Negativo	3	3	15	5	26
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	5	3	7	16
<i>S. coagulase negativa</i>	5	12	13	11	41
<i>Streptococcus sp</i>	3	4	26	16	49
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	1	0	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	1	4	2	7
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	0	1	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1	0	0	1
<i>Escherichia coli</i>	0	2	28	26	56
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1	12	15	28
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	0	2	2
<i>Klebsiella sp</i>	0	0	0	1	1
<i>Citrobacter sp</i>	0	0	2	1	3
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	1	0	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	3	1	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2	16	16	36
<i>Serratia liquefaciens</i>	0	0	2	1	3
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	1	1
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	2	1	3
Outros bacilos gram negativos	0	0	0	1	1
Total de culturas	13	26	93	83	215
Total de bactérias	11	28	113	103	255

Distribuição de microorganismos por grupo de peso em RNs com idade até 24 horas isolados através de cultura de *swab* umbilical

Cultura de <i>swab</i> umbilical	Distribuição por grupo de peso				Total
	500-1000g	1001-1500g	1501-2500g	>2500g	
Negativo	12	27	73	59	171
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	11	24	36
<i>S. coagulase negativa</i>	1	2	14	23	40
<i>Streptococcus sp</i>	1	0	14	25	40
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	4	8	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	0	0	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	0	1	1
<i>Escherichia coli</i>	0	0	5	15	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	1	0	1
<i>Klebsiella oxitoca</i>	0	0	0	1	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	5	1	6
Total de culturas	16	29	122	144	311
Total de bactérias	4	2	54	98	158

Distribuição de microorganismos por grupo de peso em RNs com idade até 72 horas isolados através de cultura de *swab* umbilical

Cultura umbilical	Distribuição por grupo de peso				Total
	500-1000g	1001-1500g	1501-2500g	>2500g	
Negativo	9	20	29	21	79
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	2	12	18	32
<i>S. coagulase negativa</i>	2	0	20	17	39
<i>Streptococcus sp</i>	1	2	18	14	35
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	6	4	10
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	0	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	1	0	1
<i>Escherichia coli</i>	0	0	11	8	19
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	4	1	5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	3	1	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2	9	9	21
<i>Serratia liquefaciens</i>	0	0	2	0	2
Total de culturas	13	26	93	82	214
Total de bactérias	4	6	86	73	169

Distribuição de microorganismos por grupo de peso em RNs com idade até 24 horas isolados através de cultura de aspirado traqueal

Cultura de aspirado traqueal	Distribuição por grupo de peso				Total
	500-1000g	1001-1500g	1501-2500g	>2500g	
Negativo	6	11	5	5	27
<i>S. sp</i> coagulase negativa	1	0	0	0	1
<i>Streptococcus sp</i>	0	0	2	0	2
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	1	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	0	0	1
Total de culturas	8	12	7	6	33
Total de bactérias	2	2	3	1	8

Distribuição de microorganismos por grupo de peso em RNs com idade até 72 horas isolados através de cultura de aspirado traqueal

Cultura traqueal	Distribuição por grupo de peso				Total
	500-1000g	1001-1500g	1501-2500g	>2500g	
Negativo	5	3	6	2	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3	1	2	7
<i>S. coagulase negativa</i>	0	3	1	0	4
<i>Streptococcus sp</i>	0	3	0	0	3
<i>Escherichia coli</i>	1	0	0	2	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1	0	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	2	1	1	4
Total de culturas	7	12	9	7	35
Total de bactérias	2	12	3	5	22

Fatores associados ao tempo de ocorrência de colonização - Regressão de Cox para Análise Univariada

Variável	Parâmetro estimado	p-valor	[OR]	I.C.
≤ 1000g	-0,593368	0,0373	0,552	0,316 – 0,966
1001-1500g	-0,476802	0,0221	0,621	0,413 - 0.934
1501-2500g	-0,180727	0,1375	0,835	0,658 - 1.059
Alimentação	-0,377167	0,0008	0,686	0,550 - 0.855
Antibiótico	-0,686530	0,0001	0,503	0.358 - 0.708

Fatores associados ao tempo de ocorrência de colonização - Regressão de Cox para Análise Multivariada (n = 342)

Variável	Parâmetro estimado	p-valor	[OR]	I.C.
≤ 1000g	-0.712024	0.0173	0.491	(0.273; 0.882)
1001-1500g	-0.727170	0.0007	0.483	(0.318; 0.735)
1501-2500g	-0.286240	0.0207	0.751	(0.598; 0.957)
Alimentação	-0.611065	0.0001	0.543	(0.429; 0.686)
Antibiótico	-0.740080	0.0001	0.477	(0.336; 0.677)

Tempo de colonização por categoria de peso

Peso	Tempo de colonização		Erro Padrão	I.C. 95%
≤1000	Média	3.7	1.10	1.53; 5.86
	Mediana	3.0	1.17	0.70; 5.30
1001-1500	Média	3.0	0.72	1.67; 4.50
	Mediana	3.0	0.12	2.77; 3.23
1501-2500	Média	2.0	0.18	1.69; 2.39
	Mediana	1.0	0.10	0.80; 1.20
>2500	Média	1.6	0.10	1.43; 1.84
	Mediana	1.0	0.07	0.86; 1.14

Tempo de colonização entre os que utilizaram antibiótico nos primeiros dias de vida e aqueles que não usaram

Antibiótico	Tempo de colonização		Erro Padrão	I.C. 95%
Não	Média	1.7	0.09	1.53; 1.90
	Mediana	1.0	0.06	0.89; 1.11
Sim	Média	4.0	0.61	2.81; 5.20
	Mediana	3.0	0.17	2.67; 3.33

Tempo de colonização entre os recém-nascidos em jejum e aqueles que foram alimentados

Alimentação	Tempo de colonização		Erro Padrão	I.C. 95%
Não	Média	1.5	0.15	1.22; 1.80
	Mediana	1.0	0.11	0.78; 1.22
Sim	Média	2.4	0.19	2.06; 2.81
	Mediana	1.0	0.12	0.77; 1.23

Padrão de resistência bacteriana do estudo longitudinal realizado de 20 de outubro de 1995
a 30 de abril de 1996 - *Pseudomonas aeruginosa* (n = 12)

Antibiótico	Sensível	Resistente	Não testado
Amicacina	11	1	0
Ampicilina	0	12	0
Ceftazidima	12	0	0
Ciprofloxacina	12	0	0
Ceftriaxona	1	10	1
Cefotaxima	2	10	0
Gentamicina	11	0	1
Imipenem	12	0	0
Netilmicina	9	3	0
Ofloxacina	12	0	0
Tobramicina	11	1	0

Padrão de resistência bacteriana do estudo longitudinal realizado de 20 de outubro de 1995 a 30 de abril de 1996 – *Acinetobacter baumannii* (n = 3)

Antibiótico	Sensível	Resistente
Amicacina	3	0
Ampicilina	1	2
Ceftazidima	3	0
Ciprofloxacina	3	0
Ceftriaxona	0	3
Cefotaxima	1	2
Gentamicina	3	0
Imipenem	3	0
Netilmicina	3	0
Ofloxacina	3	0
Tobramicina	3	0

Padrão de resistência bacteriana do estudo longitudinal realizado de 20 de outubro de 1995 a 30 de abril de 1996 – *Klebsiella pneumoniae* (n=38)

Antibiótico	Sensível	Resistente	Não testado
Amicacina	37	1	0
Ampicilina	0	38	0
Ceftazidima	38	0	0
Ciprofloxacina	37	0	1
Ceftriaxona	37	0	1
Cefotaxima	38	0	0
Gentamicina	36	2	0
Imipenem	38	0	0
Netilmicina	37	1	0
Ofloxacina	38	0	0
Tobramicina	36	2	0

Padrão de resistência bacteriana do estudo longitudinal realizado de 20 de outubro de 1995 a 30 de abril de 1996 - *Klebsiella oxytoca* (n=5)

Antibiótico	Sensível	Resistente
Amicacina	5	0
Ampicilina	0	5
Ceftazidima	5	0
Ciprofloxacina	5	0
Ceftriaxona	5	0
Cefotaxima	5	0
Gentamicina	4	1
Imipenem	5	0
Netilmicina	4	1
Ofloxacina	5	0
Tobramicina	4	1

Padrão de resistência bacteriana do estudo longitudinal realizado de 20 de outubro de 1995 a 30 de abril de 1996 - *Enterobacter aerogenes* (n=8)

Antibiótico	Sensível	Resistente	Não testado
Amicacina	8	0	0
Ampicilina	1	7	0
Ceftazidima	6	1	1
Ciprofloxacina	8	0	0
Ceftriaxona	7	1	0
Cefotaxima	7	1	0
Gentamicina	8	0	0
Imipenem	8	0	0
Netilmicina	8	0	0
Ofloxacina	8	0	0
Tobramicina	8	0	0

Padrão de resistência bacteriana do estudo longitudinal realizado de 20 de outubro de 1995 a 30 de abril de 1996 - *Enterobacter cloacae* (n=113)

Antibiótico	Sensível	Resistente	Não testado
Amicacina	88	25	0
Ampicilina	1	112	0
Ceftazidima	78	35	0
Ciprofloxacina	113	0	0
Ceftriaxona	78	35	0
Cefotaxima	77	35	1
Gentamicina	81	32	0
Imipenem	113	0	0
Netilmicina	79	33	1
Ofloxacina	111	1	1
Tobramicina	75	37	1

Regressão logística univarida para a variável colonização por *Enterobacter cloacae* multirresistente (incluindo a variável independente alimentação enteral)

Variáveis	p-valor
Peso D1 (Peso $\leq 1000\text{g}$)	0,0012
Peso D2 (1001-1500g)	0,0001
Peso D3 (1501-2500g)	0,1047
Tempo de colonização	0,6301
Uso de cateter central	0,0017
Uso de ventilação mecânica	0,0003
Uso de nutrição parenteral	0,0001
Cirurgia	0,9783
Uso de antibióticos	0,0001
Alimentação enteral	0,0001

Regressão logística multivariada para colonização por *Enterobacter cloacae*
multirresistente (incluindo a variável independente nutrição enteral)

Variável	Parâmetro	p-valor	[OR]	IC 95%
Intercepto	- 1,6574	0,0002	---	---
Antibiótico	1,1390	0,0106	3,124	(1,304 – 7,484)
NPP	1,8026	0,0005	6,066	(2,212 – 16,636)
Nutrição enteral	- 0,9641	0,0417	0,381	(0,151 – 0,964)

Uso de antibiótico em recém-nascidos colonizados por *Enterobacter cloacae*
multirresistente – 20 casos

Antibiótico	Frequência	%
Penicilina Cristalina	3	14,3
Ampicilina	12	61,90
Oxacilina	10	52,4
Ceftriaxona	10	47,6
Amicacina	5	28,6
Gentamicina	6	28,6
Vancomicina	1	4,8

Uso de antibiótico em recém-nascidos não colonizados por *Enterobacter cloacae*
multirresistente – 70 casos

Antibiótico	Frequência	%
Penicilina cristalina	3	4,0
Penicilina procaína	1	1,3
Penicilina benzatina	1	1,3
Ampicilina	44	58,7
Oxacilina	29	38,7
Ceftriaxona	10	13,3
Ceftazidima	1	1,3
Imipenen	1	1,3
Amicacina	47	62,7
Gentamicina	9	12,0
Vancomicina	4	5,3
Clindamicina	3	4,0
Nitrofurantoína	4	5,3
Pirimetamina	2	2,7
Sulfadiazina	2	2,7

Estudo transversal de colonização bacteriana realizado em maio de 1996

Paciente	Cultura 1	Mr 1	Cultura 2	Mr 2	Cultura 3	Mr 3
1	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>P. aeruginosa</i>	Não	<i>K. pneumoniae</i>	Não
2	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt		
3	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>P. aeruginosa</i>	Sim	<i>E. cloacae</i>	Não
4	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não	<i>E. cloacae</i>	Não
5	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não
6	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Não		
7	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt		
8	<i>E. coli</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não		
9	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
10	<i>Streptococcus sp</i>	Nt				
11	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. coli</i>			
12	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não		
13	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
14	<i>S. aureus</i>	Não				
15	<i>E. coli</i>	Nt				
16	<i>St. coag. neg.</i>	Nt				
17	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>E. coli</i>			
18	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>E. coli</i>			
19	<i>Streptococcus sp</i>	Nt				
20	Negativa					
21	Negativa					
22	Negativa					
23	Negativa					

Estudo transversal de colonização bacteriana realizado em julho de 1996

Paciente	Cultura 1	Mr 1	Cultura 2	Mr 2	Cultura 3	Mr 3
1	<i>E. coli</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não		
2	<i>S. epidermidis</i>	Nt	<i>Streptococcus sp</i>	Nt		
3	<i>E. coli</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não		
4	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não		
5	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt		
6	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt		
7	<i>K. pneumoniae</i>	Não				
8	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não		
9	<i>K. pneumoniae</i>	Não				
10	<i>K. pneumoniae</i>	Não				
11	<i>E. coli</i>	Nt				
12	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt		
13	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
14	<i>S. aureus</i>	Não	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt
15	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
16	<i>E. aerogenes</i>	Nt.				
17	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>Streptococcus sp</i>	Nt		
18	<i>K. pneumoniae</i>	Não				
19	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
20	<i>S. agalactiae</i>	Nt.				
21	<i>S. agalactiae</i>	Nt				
22	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>Streptococcus sp</i>	Nt		
23	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
24	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>Streptococcus sp</i>	Nt		
25	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
26	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
27	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
28	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
29	<i>E. coli</i>	Nt				
30	Negativa					
31	Negativa					

Estudo transversal de colonização bacteriana realizado em agosto de 1996

Paciente	Cultura 1	Mr 1	Cultura 2	Mr 2	Cultura3	Mr3	Cultura 4	Mr 4
1	<i>E.coli</i>	Nt						
2	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt				
3	<i>S. coag. neg.</i>	Nt						
4	<i>E. coli</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não				
5	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt.				
6	<i>E. coli</i>	Nt						
7	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não		
8	<i>Streptococcus sp</i>	Nt						
9	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não				
10	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt				
11	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>K. oxytoca</i>	Não				
12	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não				
13	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Não				
14	<i>K. pneumoniae</i>	Não						
15	<i>S. aureus</i>	Sim	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>Streptococcus sp</i>	Nt		
16	<i>A. calcoaceticus</i>	Nt	<i>P. mirabilis</i>	Nt	<i>E. aerogenes</i>	Não	<i>E. coli</i>	Nt
17	<i>Streptococcus sp</i>	Nt						
18	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt				
19	<i>S. coag. neg.</i>	Nt						
20	<i>S. coag. neg.</i>	Nt						
21	<i>S. aureus</i>	Não						
22	<i>S. aureus</i>	Não	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
23	<i>S. aureus</i>	Sim	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
24	<i>S. aureus</i>	Não						
25	<i>S. coag. neg.</i>	Nt						
26	<i>S. coag. neg.</i>	Nt						

Estudo transversal de colonização bacteriana realizado em setembro de 1996

Paciente	Cultura 1	Mr 1	Cultura 2	Mr 2
1	<i>S. coag. neg.</i>	Não	<i>E. coli</i>	Nt
2	<i>E. coli</i>	Nt		
3	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>C. freundii</i>	Nt
4	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>K. oxytoca</i>	Não
5	<i>K. pneumoniae</i>	Não		
6	<i>K. oxytoca</i>	Não		
7	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Não
8	<i>E. coli</i>	Nt	<i>P. mirabilis</i>	Nt
9	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Não
10	<i>K. oxytoca</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Não
11	<i>E. cloacae</i>	Não		
12	<i>E. coli</i>	Nt		
13	<i>E. coli</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Não
14	<i>E. coli</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Não
15	<i>S. coag. neg.</i>	Nt		
16	<i>K. pneumoniae</i>	Não		
17	<i>S. aureus</i>	Não	<i>E. cloacae</i>	Não
18	<i>Streptococcus sp</i>	Nt		
19	<i>S. aureus</i>	Não	<i>P. mirabilis</i>	Nt
20	<i>S. coag. neg.</i>	Nt		
21	<i>S. coag. neg.</i>	Nt		
22	Negativa			
23	Negativa			
24	Negativa			

Estudo transversal de colonização bacteriana realizado em outubro de 1996

Paciente	Cultura 1	Mr 1	Cultura 2	Mr 2	Cultura 3	Mr3
1	<i>E. coli</i>	Nt				
2	<i>K. pneumoniae</i>	Nt	<i>K. oxytoca</i>	Nt		
3	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. coli</i>			
4	<i>Streptococcus sp</i>	Nt	<i>E. coli</i>			
5	<i>S. aureus</i>	Não	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
6	<i>E. coli</i>	Nt				
7	<i>E. coli</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Sim
8	<i>Streptococcus sp</i>	Nt				
9	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. coli</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Nt
10	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Nt		
11	<i>E. coli</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não	<i>E. cloacae</i>	Não
12	<i>E. coli</i>	Nt				
13	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Não		
14	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>A. calcoaceticus</i>	Não		
15	<i>Citrobacter sp</i>	Nt				
16	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>K. pneumoniae</i>	Não		
17	<i>S. aureus</i>	Sim	<i>E. coli</i>	Nt		
18	<i>S. coag. neg.</i>	Nt	<i>P. aeruginosa</i>	Não	<i>Proteus sp</i>	Nt
19	<i>K. pneumoniae</i>	Nt	<i>E. cloacae</i>	Sim		
20	<i>E. cloacae</i>	Não				
21	<i>E. coli</i>	Nt				
22	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
23	<i>Streptococcus sp</i>	Nt				
24	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
25	<i>S. coag. neg.</i>	Nt				
26	Negativa					
27	Negativa					
28	Negativa					

Padrão de resistência bacteriana do estudo de prevalência realizado mensalmente de maio a outubro de 1996, *Enterobacter cloacae* (n=18)

Antibiótico	Sensível	Resistente
Amicacina	17	1
Ampicilina	0	18
Ceftazidima	18	0
Ciprofloxacina	18	0
Ceftriaxona	17	1
Cefotaxima	17	1
Gentamicina	18	0
Imipenem	18	0
Netilmicina	18	0
Ofloxacina	18	0
Tobramicina	17	1

Padrão de resistência bacteriana de estudo de prevalência realizado mensalmente de maio a outubro de 1996 - *Klebsiella pneumoniae* (n=26)

Antibiótico	Sensível	Resistente
Amicacina	26	0
Ampicilina	3	23
Ceftazidima	26	0
Ciprofloxacina	26	0
Ceftriaxona	26	0
Cefotaxima	26	0
Gentamicina	26	0
Imipenem	26	26
Netilmicina	25	0
Ofloxacina	22	2
Tobramicina	21	3

Padrão de resistência bacteriana do estudo de prevalência realizado mensalmente de maio a outubro de 1996 - *Pseudomonas aeruginosa* (n=3)

Antibiótico	Sensível	Resistente
Amicacina	2	1
Ampicilina	0	3
Ceftazidima	3	0
Ciprofloxacina	3	0
Ceftriaxona	1	2
Cefotaxima	0	3
Gentamicina	2	1
Imipenem	3	0
Netilmicina	1	2
Ofloxacina	3	0
Tobramicina	3	0

Padrão de resistência bacteriana das infecções nas quais foi identificada alguma bactéria multirresistente em 1995

Antibiótico	<i>E. cloacae</i>			<i>K. pneumoniae</i>			<i>E. coli</i>			<i>S. aureus</i>		
	N=28			N=6			N=6			N=12		
	S	R	NT	S	R	NT	S	R	NT	S	R	NT
Amicacina	18	10	0	5	1	0	5	1	0	10	0	2
Ampicilina	0	28	0	0	6	0	2	4	0	2	8	2
Ceftazidima	16	8	4	2	0	4	2	0	4	0	0	12
Ciprofloxacina	25	0	3	4	0	2	4	0	2	0	0	12
Ceftriaxona	15	13	0	5	1	0	6	0	0	0	0	12
Cefotaxima	14	13	1	4	0	2	4	0	2	0	0	12
Gentamicina	8	20	0	5	1	0	4	2	0	9	0	3
Imipenem	27	0	1	5	0	1	5	0	1	0	0	12
Netilmicina	8	20	0	5	1	0	5	1	0	10	0	2
Ofloxacina	27	0	1	5	0	1	6	0	0	0	0	12
Oxacilina	0	0	28	0	0	6	0	0	6	11	1	0
Tobramicina	9	19	0	5	1	0	5	1	0	8	2	2
Vancomicina	0	0	28	0	0	6	0	0	6	12	0	0

S – sensível; R – resistente; NT – não testado, N – número de casos