

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



RUY FARIAS RIBEIRO JÚNIOR

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE NEONATOS
PREMATUROS COM INFECÇÃO NEONATAL
TARDIA: SITUAÇÃO DE UMA UTIN BRASILEIRA**

Aracaju/SE
2015

RUY FARIAS RIBEIRO JÚNIOR

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE NEONATOS
PREMATUROS COM INFECÇÃO NEONATAL
TARDIA: SITUAÇÃO DE UMA UTIN BRASILEIRA**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel

Aracaju/SE

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE NEONATOS PREMATUROS COM
INFECÇÃO NEONATAL TARDIA: SITUAÇÃO DE UMA UTIN
BRASILEIRA**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aracaju, ____/____/____

Autor: Ruy Farias Ribeiro Júnior

RUY FARIAS RIBEIRO JÚNIOR

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE NEONATOS PREMATUROS COM
INFECÇÃO NEONATAL TARDIA: SITUAÇÃO DE UMA UTIN
BRASILEIRA**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em ____/____/____

Orientador: Prof. Ricardo Queiroz Gurgel
Universidade Federal de Sergipe

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Deus: Agradeço por tudo.

Pais Leonora e Ruy: Por serem meus grandes exemplos, devo a eles todas as minhas realizações.

Irmã Vivi: Pelo apoio e conselhos.

Namorada Ruth: Por ficar ao meu lado e me dar forças em todos os momentos, inclusive para realização dessa monografia.

Orientadores Dr. Ricardo Gurgel e Victor: Pela paciência, ensinamentos e dedicação. Fundamentais para realização dessa monografia.

Dr^a Carline e funcionários da Maternidade Nossa Senhora de Lourdes: Por todo apoio durante as coletas de dados para elaboração dessa monografia.

Amigos e familiares: Pelo carinho e apoio.

Agradeço a todos que direta ou indiretamente ajudaram a alcançar mais este objetivo.

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA	1
1.1 INTRUDUÇÃO	1
1.2 FATORES DE RISCO	2
1.3 QUADRO CLÍNICO.....	3
1.4 DIAGNÓSTICO	4
1.5 AGENTES ETIOLÓGICOS	6
1.6 TRATAMENTO	7
1.7 CONCLUSÃO	8
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	9
2 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	12
2.1 NORMAS GERAIS.....	13
2.2 NORMAS DETALHADAS.....	15
3 ARTIGO ORIGINAL	23
RESUMO.....	24
ABSTRACT.....	25
INTRODUÇÃO	26
MÉTODOS	27
RESULTADOS.....	29
DISCUSSÃO	30
REFERÊNCIAS.....	32
TABELAS	33

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Introdução

A prematuridade é um evento frequente em neonatologia. Segundo revisão sistemática feita por Silveira et al. (2013), a prevalência de prematuros variou de 4,5% a 15% em diferentes estados brasileiros, em estudos realizados entre 1990 e 2012. Gurgel et al. (2009) mostraram uma prevalência de 7,7% de partos pré-termos (antes de 37 semanas de idade gestacional) e de 7,2% de recém-nascidos (RN) de baixo peso ao nascer, nas quatro maiores maternidades de Aracaju, durante os meses de março a julho de 2005. Em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), os neonatos prematuros costumam ser a maior parte dos pacientes internados (FREITAS et al., 2012).

As infecções neonatais tardias são causas frequentes de morbimortalidade em neonatos, principalmente em prematuros, sugerindo que esses pacientes apresentam alta susceptibilidade. Os resultados do estudo de Urzedo et al. (2014) em uma UTIN brasileira, mostraram que 19% dos neonatos apresentaram pelo menos um episódio de infecção tardia, sendo a sepse neonatal a mais frequente. Por sua vez, Lopes et al. (2008), observaram que 13,1% dos neonatos internados em unidade de cuidados intermediários neonatais e UTIN, apresentaram pelo menos um episódio de infecção hospitalar, sendo 88,9% em prematuros. Freitas et al. (2012) encontraram taxa de sepse tardia de 28,7% em prematuros internados em uma UTIN, com aumento significativo naqueles com idade gestacional progressivamente menor.

Fatores intrínsecos e extrínsecos justificam a maior susceptibilidade dos neonatos prematuros a desenvolverem infecções hospitalares, principalmente, os prematuros extremos. Dentre os intrínsecos, destacam-se a imaturidade do sistema imunológico e a fragilidade das barreiras cutaneomucosas da pele e do trato gastrointestinal. Já dentre os extrínsecos, ressalta-se o tempo de hospitalização prolongado e a maior utilização de dispositivos invasivos, que são porta de entrada para microrganismos virulentos (MUSSI-PINHATA et al., 2001; MUSSI-PINHATA et al., 2005).

A prematuridade e as infecções tardias, além de serem importantes causas de morbimortalidade em neonatos, também representam altos custos para os serviços de saúde, tanto em países desenvolvidos como o Canadá (JOHNSTON et al., 2014), quanto em desenvolvimento como o Brasil (ENTRINGER et al., 2013).

A mortalidade neonatal, que corresponde aos óbitos ocorridos nos primeiros 28 dias de vida do recém-nascido, possui taxas elevadas no Brasil. Entre os anos de 2011 e 2012, o estudo Nascer no Brasil encontrou uma taxa de mortalidade neonatal de 11,1 óbitos por mil nascidos-vivos em hospitais de diversos estados brasileiros, sendo que 60,2% dos óbitos ocorreram em neonatos prematuros extremos (IG menor que 32 semanas). Infecção foi a terceira causa mais frequente de óbito neonatal (18,5%) descrita nos atestados de óbito, sendo prematuridade (30,3%) e malformação congênita (22,8%) a primeira e segunda causas, respectivamente. (LANSKY et al., 2014). No estudo de Freitas et al. (2012), a sepse neonatal tardia foi fator de risco para mortalidade neonatal em prematuros de uma UTIN.

Devido à alta frequência, à morbimortalidade e aos custos associados às infecções tardias em prematuros, uma atenção especial deve ser dada a essa questão, com foco principal em sua prevenção, diagnóstico e tratamento adequados (MARCHANT et al., 2013).

1.2 Fatores de risco

Diversos fatores aumentam a susceptibilidade de neonatos prematuros a desenvolverem infecções neonatais tardias. Eles possuem a imunidade inata, humoral e celular deficientes em diversos aspectos, como permeabilidade da pele aumentada, baixa produção de neutrófilos e anticorpos, deficiência na produção de imunoglobulina A e componentes das vias do complemento, dentre outros. A limitação de possibilidades para intervenção a nível imunológico torna imprescindível o controle dos fatores extrínsecos para prevenção de infecções nesses pacientes (MUSSI-PINHATA et al., 2005).

A utilização de dispositivos invasivos é um dos principais fatores de risco extrínsecos associados a infecções neonatais tardias em pacientes hospitalizados e o principal foco de atuação na prevenção dessa patologia (MUSSI-PINHATA et al., 2001).

No estudo de Romanelli et al. (2013), procedimentos cirúrgicos, principalmente, em trato gastrointestinal e uso de cateter venoso central foram fatores de risco para maior ocorrência de sepse neonatal tardia, laboratorialmente comprovada, em neonatos de uma unidade de cuidados progressivos neonatais. Ventilação Mecânica apresentou uma tendência a risco de infecção, mas não ocorreu associação estatística na análise multivariada.

Yalaz et al. (2012) estudaram a relação entre infecções tardias e o uso de dispositivos invasivos em neonatos internados em uma UTIN na Turquia. Eles observaram que 95% dos pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica e 100% com sepse associadas ao uso de cateter vascular eram prematuros. A taxa de mortalidade daqueles que apresentaram infecções associadas ao uso de dispositivos (44%) foi mais elevada em relação aos pacientes que não desenvolveram quadro infeccioso (9,1%).

Estudo realizado em duas UTIN's dos Estados Unidos da América sobre fatores de risco para sepse comprovada encontrou peso ao nascer e cateter venoso central associados à sepse tardia comprovada (PERLMAN et al., 2007).

Diante da importância dos dispositivos invasivos como porta de entrada para infecções em neonatos, atenção redobrada deve ser dada a essa questão pelos profissionais de saúde. No estudo de Lan et al. (2004), um programa educativo de intervenção proporcionou melhoria dos hábitos de higienização das mãos de médicos e enfermeiros e reduziu a taxa de infecções na unidade neonatal.

1.3 Quadro Clínico

As infecções neonatais costumam apresentar quadro clínico inespecífico, principalmente a sepse neonatal e a infecção do trato urinário (ITU). Sinais e sintomas como hipoatividade/letargia, bradicardia (FC inferior a 100 bpm), taquicardia (FC superior a 160 bpm), intolerância alimentar ou à glicose, instabilidade térmica (temperatura axilar maior ou igual a 37,5°C ou menor que 36°C) e instabilidade hemodinâmica podem ser encontrados em qualquer tipo de infecção neonatal. (MARCHANT et al., 2013).

Pneumonia e meningite podem ou não apresentar sinais e sintomas mais específicos que direcionam a suspeita do sítio de infecção. A pneumonia pode se

manifestar como piora do desconforto respiratório, sibilos, roncos e mudança do aspecto da secreção traqueal (POLIN et al., 2012), enquanto na meningite pode ocorrer convulsão, abaulamento de fontanela anterior e sinais de acometimento de pares cranianos (ANVISA, 2013).

Enterocolite necrosante é uma doença comum em neonatos prematuros, resultante de uma combinação de múltiplos fatores: genético, imaturidade intestinal, isquemia e colonização microbiana anormal do trato gastrointestinal. O quadro clínico inicial é de intolerância alimentar, distensão abdominal e/ou sangue nas fezes, podendo progredir rapidamente para perfuração intestinal, peritonite e instabilidade hemodinâmica. Nesses casos, a conduta cirúrgica é necessária e a taxa de mortalidade aumenta (NEU et al., 2011).

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico de infecções em neonatos, principalmente a sepse, pode ser um desafio para o médico. Isso se deve ao quadro clínico semelhante aos de outras patologias do período neonatal e à dificuldade de comprovação laboratorial por meio de exames de culturas microbiológicas (FERREIRA et al., 2014). Apesar de ser o padrão-ouro na identificação de agentes microbianos, as culturas apresentam taxas de positividade baixas em neonatos, que variam de 17,1% a 68,4% segundo dados de hospitais brasileiros (FREITAS et al., 2012; SILVA et al., 2013).

Desde 2008, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vem publicando manuais com as definições dos critérios diagnósticos das infecções relacionadas à assistência a saúde, sendo a última versão lançada em 2013. O objetivo desses manuais é padronizar os critérios diagnósticos de infecções em neonatos e, com esta informação, poder elaborar estratégias de prevenção e controle nos hospitais brasileiros. O foco central da vigilância epidemiológica é infecção primária de corrente sanguínea ou sepse neonatal, pneumonia, enterocolite necrosante, meningite e infecção do trato urinário (ITU) (ANVISA, 2013).

No estudo de Ferreira et al. (2014) os critérios adotados pela ANVISA se mostraram mais específicos para o diagnóstico de sepse neonatal em relação aos critérios do The National Healthcare Safety Network (NHSN) de 2011 do Center for Disease Control (CDC).

As Infecções neonatais podem ser classificadas em precoces e tardias. Na primeira, as evidências clínicas, laboratoriais e/ou microbiológicas de infecção surgem nas primeiras 48 horas de vida do recém-nascido, enquanto na segunda elas surgem após este período (FREITAS et al., 2012). Os agentes etiológicos das infecções precoces são provenientes da disseminação ascendente a partir do trato geniturinário materno. Já nas tardias, os agentes implicados são adquiridos do ambiente hospitalar (MUSSI-PINHATA et al., 2001).

Na infecção primária da corrente sanguínea ou sepse neonatal, os sinais, sintomas, exames laboratoriais e de imagem, em geral não são sugestivos do sítio primário de infecção (PINHEIRO et al., 2009).

Sepse comprovada corresponde à presença de quadro clínico sugestivo de infecção e: uma hemocultura com isolamento de agente não contaminante de pele ou com agente contaminante de pele em paciente em uso de cateter venoso central ou duas hemoculturas positivas com agentes contaminantes de pele colhidas de sítios diferentes com intervalo de 48 horas entre elas (POLIN et al., 2012). Serviços de neonatologia no Brasil encontram dificuldade em preencher os critérios para comprovação de infecção por agente contaminante de pele, conforme relatado por Romanelli et al. (2013), uma vez que o quadro clínico grave do neonato obriga a instituição imediata de antibioticoterapia empírica após a coleta da primeira hemocultura e o antibiótico reduz a sensibilidade da segunda hemocultura coletada.

Rodwell et al. (1988) criaram escore hematológico para diagnóstico de sepse clínica em neonatos sintomáticos com sensibilidade de 96% para 3 parâmetros alterados no hemograma e valor preditivo negativo de 99% com escore de 0, 1 ou 2. Os parâmetros usados no escore hematológico de Rodwell são: leucocitose ou leucopenia, neutrofilia ou neutropenia, elevação de neutrófilos imaturos, índice neutrofílico aumentado, razão dos neutrófilos imaturos sobre os segmentados maior ou igual a 0,3, alterações degenerativas dos neutrófilos e plaquetopenia.

Pneumonia é frequentemente descrita como o segundo sítio mais frequente de infecção neonatal tardia (PINHEIRO et al., 2009). Ela é definida como a presença de alterações na radiografia de tórax (consolidação, cavitação, pneumatocele ou infiltrado novo, persistente ou progressivo), associado à piora da troca gasosa e achados clínicos-laboratoriais compatíveis (POLIN et al., 2012).

Infecção do trato urinário (ITU) e meningite são infecções diagnosticadas com menos frequência que a sepse e a pneumonia. Elas podem ser comprovadas pelo

isolamento de microrganismos em cultura de urina e líquido, respectivamente, em neonatos sintomáticos (FERREIRA et al., 2014). O diagnóstico clínico-laboratorial de meningite exige quadro clínico compatível associado a exame do líquido com aumento da leucometria e pelo menos um dos critérios a seguir: diminuição da glicose, elevação de proteínas ou bacteroscopia positiva. Já o diagnóstico de ITU com urocultura negativa pode ser firmado pela presença de quadro clínico sugestivo e pelo menos um dos seguintes critérios: piúria, bacterioscopia positiva pelo Gram em urina não centrifugada ou nitrito positivo (ANVISA, 2013).

Bell et al. (1978) desenvolveram critérios radiológicos para padronizar o diagnóstico, estadiamento e tratamento da enterocolite necrosante (ECN). A presença de quadro clínico compatível com ECN associado a uma das seguintes alterações radiológicas: pneumoperitônio, pneumatose intestinal, alças de intestino delgado imóveis (que não se alteram em exames radiológicos seriados) confirmam a presença de ECN.

1.5 Agentes etiológicos

Estudos descrevem as bactérias Gram-positivas, especialmente os *Staphylococcus coagulase negativo* (SCN), como os agentes mais frequentemente isolados em exames de culturas em neonatos internados em centros de neonatologia (KUPPALA et al., 2011; ROMANELLI et al., 2009), inclusive em hospitais particulares brasileiros (SILVA et al., 2013). O SCN é uma bactéria comensal da pele do ser humano causadora de sepse neonatal associada a cateter venoso central (PERLMAN et al., 2007; YALAZ et al., 2012).

A importância das infecções por bactérias Gram-negativas em prematuros é crescente. No estudo de Freitas et al. (2012), elas foram responsáveis por 61,5% dos casos de sepse comprovada em pré-termos, sendo a *Escherichia coli* e a *Klebsiella pneumoniae* as mais frequentes. No estudo de Yalaz et al (2012), bactérias Gram-negativas foram isoladas em 92,5% das culturas de aspirado traqueal em prematuros com pneumonia associada a ventilação mecânica, sendo a *Stenotrophomonas maltophilia* (30%) e a *Klebsiella pneumoniae* (27.5%) os principais agentes.

Os fungos são agentes menos frequentes de infecção em neonatos (URZEDO et al., 2014). Alguns estudos chegam a não encontrar nenhum caso de infecção fúngica comprovada por cultura (FREITAS et al., 2012). MARRA et al. (2011) encontraram uma maior frequência de sepses fúngicas comprovadas por isolamento em hemocultura por espécies de *Candida* não albicans (68,5%) em vários hospitais brasileiros.

As culturas microbiológicas fornecem informações sobre o perfil de sensibilidade antimicrobiana dos agentes isolados, que influencia diretamente na escolha do tratamento pelo médico assistente. Isso é importante, pois neonatos internados em UTIN apresentam infecções hospitalares por bactérias resistentes a vários antibióticos (MATOS et al., 2014; MARRA et al., 2011).

1.6 Tratamento

Um dos grandes desafios no tratamento infeccioso de recém-nascidos é identificar os pacientes que realmente têm indicação de receber tratamento antibiótico. Em estudo de Pinto et al. (2013) a utilização dos critérios da ANVISA para diagnóstico de sepse neonatal mostrou uma redução estatisticamente significativa de diagnósticos de sepse clínica, e, conseqüentemente, redução do uso de antibióticos.

Os antibióticos devem ser prescritos de forma racional em neonatos, a fim de evitar efeitos adversos como toxicidade do antibiótico e seleção de cepas de microrganismos resistentes. Kuppala et al. (2011) mostraram que o uso de antibiótico na primeira semana de vida em neonatos prematuros sem infecção comprovada aumenta os desfechos de sepse tardia e óbito hospitalar.

A antibioticoterapia costuma ser iniciada de forma imediata e empírica em recém-nascidos sintomáticos ou com alto risco de sepse enquanto se aguarda resultado dos exames de culturas. (ALVES, 2011).

Para a sepse neonatal tardia, pode-se utilizar cobertura antimicrobiana com uma penicilina antiestafilocócica (como a oxacilina) ou vancomicina em centros com *Staphylococcus spp.* resistentes à oxacilina associada a aminoglicosídeo, que confere efeito sinérgico antiestafilocóccico e cobertura adicional para agentes Gram-negativos (MARCHANT et al., 2013).

No estudo de Marra et al (2011) em que foi investigado o perfil de sensibilidade de agentes causadores de sepse neonatal tardia, mostrou-se elevada frequência de bactérias resistentes a antibióticos em 16 hospitais espalhados pelas cinco regiões do Brasil. O *Staphylococcus aureus* e SCN apresentaram resistência à meticilina em 43,7% e 86,4% dos casos e à vancomicina de 0 e 0,3%, respectivamente. Destaque também para a *klebsiella pneumoniae* com resistência em 30,7% a gentamicina e 1,3% ao meropenem (MARRA et al., 2011).

A anfotericina B continua como a droga de escolha no tratamento da candidemia no período neonatal (ALVES, 2011).

Diante disso, o tratamento de infecções tardias em neonatos deve ser direcionado a germes hospitalares e obedecendo ao perfil de resistência de cada hospital.

1.7 Conclusão

A prematuridade e as infecções neonatais tardias são importantes causas de morbimortalidade em neonatos, principalmente quando internados em unidade de terapia intensiva neonatal. Os prematuros hospitalizados apresentam maior chance de desenvolverem infecções, devido à maior utilização de dispositivos invasivos como ventilação mecânica e cateter venoso central, sendo o impacto desses dispositivos amenizado por meio de uma correta higienização das mãos e manipulação dos dispositivos.

O quadro clínico de neonatos com infecção é inespecífico e os exames de culturas microbiológicas apresentam sensibilidade limitada, o que dificulta o diagnóstico preciso. O manual da ANVISA apresenta critérios específicos para diagnóstico de infecções neonatais, tornando-o uma ferramentas para racionalizar o uso de antibióticos e evitar efeitos adversos desnecessários em pacientes sem indicação de antibioticoterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde: Neonatologia. 1 ed. Brasília – DF, 2013.

ALVES, R.I.F. TRATAMENTO DAS INFECÇÕES NEONATAIS BACTERIANAS E FÚNGICAS: FUNDAMENTOS TEÓRICOS PARA UMA APLICAÇÃO PRÁTICA [artigo de revisão - mestrado]. Porto (Portugal): Universidade do Porto; 2011

BELL, M. J. et al. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Therapeutic Decisions Based upon Clinical Staging. v. 187, n.1, 1-7, 1978.

ENTRINGER, A. P. et al. Análise de custos da atenção hospitalar a recém-nascidos de risco: uma comparação entre Unidade Intermediária Convencional e Unidade Canguru. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 29, n.6, p.1205-1216, jun, 2013.

FERREIRA, J. et al. Evaluation of national health-care related infection criteria for epidemiological surveillance in neonatology. J Pediatr (Rio J), v.90, p.389-395, 2014

¹ FREITAS, B. A. C. et al. Características epidemiológicas e óbitos de prematuros atendidos em hospital de referência para gestante de alto risco. Rev Bras Ter Intensiva, v.24, n.4, p.386-392, 2012.

² FREITAS, B. A. C. et al. Sepses tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal: análise de três anos. Rev Bras Ter Intensiva, v.24, n.1, p.79-85, 2012.

FRICHE, S. L. A. A. L. et al Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 30 Sup., S192-S207, 2014.

GURGEL, R. Q. et al. Características das gestações, partos e recém-nascidos da região metropolitana de Aracaju, Sergipe, Brasil. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant: Recife, v. 9, n. 2, p.167-177, abr/jun, 2009.

JOHNSTON, K. M. et al. The economic burden of prematurity in Canada. BMC Pediatrics, v. 14, p.93, 2014.

LAM, B. C. C.; LEE, J.; LAU, Y.L. Hand Hygiene Practices in a Neonatal Intensive Care Unit: A Multimodal Intervention and Impact on Nosocomial Infection. Pediatrics, v. 114, n. 5, p. e565-71, 2004

LOPES, G. K. et al. Estudo epidemiológico das infecções neonatais no Hospital Universitário de Londrina, Estado do Paraná. Health Sci. Maringa, v.30, n.1, p.55-63, 2008.

MARCHANT, E. A.; BOYCE, G. K.; SADARANGANI, M.; LAVOIE, P. M. Neonatal Sepsis due to Coagulase-Negative Staphylococci. *Clinical and Developmental Immunology*, p. 1-10, 2013

MARRA, A. R.; CAMARGO, L. F. A.; PIGNATARI, A. C. C.; SUKIENNIK, T.; BEHAR, P. R. P.; MEDEIROS, E. A. S.; et al. Nosocomial bloodstream infections in brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Journal of clinical microbiology*, v. 49, n. 5, p. 1866-1871, 2011

MATOS, E. C. O. de et al. Prevalência de agentes microbianos e sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista paraense de medicina*, v.28, n.2, abril-junho, 2014.

¹ MUSSI-PINHATA, M. M.; REGO, M. A. C. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. *J Pediatr (Rio J)*, v.81,1 Sup., S59-S68, 2005.

² MUSSI-PINHATA, M. M.; NASCIMENTO, S. D. Infecções neonatais hospitalares. *J Pediatr (Rio J)*, v.77, 1 Supl, S81-S96, 2001.

NEU, J.; WALKER, W. A. Necrotizing Enterocolitis. *Engl J Med*, v.364, p.255-64, 2011.

PERLMAN, S. E.; SAIMAN, L.; LARSON, E. L. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *American Journal of Infection Control*, v.35, n. 3, p.177-182, 2007.

PINHEIRO, M. S. B. et al. Infecção hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: há influência do local de nascimento? *Rev Paul Pediatr*, v.27, n.1, p.6-14, 2009.

PINTO, M. C.; BUENO, A. C.; VIEIRA, A. A. Implementation of a protocol proposed by the Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA) for antibiotic use in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*, v.89, p.450-455, 2013.

¹POLIN, R. A. Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, v.129, p.1006-15, 2012.

²POLIN, R. A., DENSON, S., BRADY, M. T. Epidemiology and Diagnosis of Health Care-Associated Infections in the NICU. *Pediatrics*, v. 129, n. 4, p. e1104-09, 2012

RODWELL, R. L.; LESLIE, A. L.; TUDEHOPE, D. I. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *Pediatrics*, v.112, p.761-767, 1988.

ROMANELLI, R. M. et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *J Pediatr (Rio J)*, v.89, p.189-96, 2013.

SILVA, A. R. A. da; SIMÕES, M. L. C. L, WERNECK, L. S., TEIXEIRA, C. H. Infecções relacionadas à assistência à saúde por *Staphylococcus* coagulase negativa em unidade de terapia intensiva neonatal. Rev Bras Ter Intensiva, v.25, n.3, p.239-244, 2013.

SILVEIRA, M. F. et al. Prevalência de nascimentos pré-termo por peso ao nascer: revisão sistemática. Rev Saúde Pública, v. 47, n. 5, p. 992-1000, 2013.

URZEDO, J. E. et al. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.47, n.3, p.321-326, may-jun, 2014.

YALAZ, M. et al. Evaluation of device-associated infections in a neonatal intensive care unit. The Turkish Journal of Pediatrics, v.54, p.128-135, 2012.

2 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

MISSÃO E POLÍTICA EDITORIAL

A Revista Paulista de Pediatria é uma publicação trimestral da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP). Desde 1982, destina-se à publicação de artigos originais, de revisão e relatos de casos clínicos de investigação metodológica com abordagem na área da saúde e pesquisa de doenças dos recém-nascidos, lactantes, crianças e adolescentes. O objetivo é divulgar pesquisa de qualidade metodológica relacionada a temas que englobem a saúde da criança e do adolescente. Os artigos estão disponíveis, no seu formato eletrônico, na íntegra em português e inglês, por meio de acesso livre e gratuito do SciELO. Está indexada nas bases Pubmed Central, Medline, Scopus, Embase (Excerpta Medica Database), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Index Medicus Latino-Americano (IMLA) BR e Sumários.

PROCESSO DE REVISÃO

Cada artigo submetido é encaminhado ao editor-chefe, que verifica se o mesmo obedece aos padrões mínimos especificados nas normas de publicação e se está enquadrado nos objetivos da Revista. A seguir, o artigo é enviado a dois revisores, especialistas na área, cegos em relação à autoria do artigo a ser examinado, acompanhado de formulário específico para revisão. Uma vez feita esta revisão, os editores da Revista decidem se o artigo vai ser aceito sem modificações, se deve ser recusado ou se deve ser enviado aos autores para modificações e posterior reavaliação. Diante desta última opção, o artigo é reavaliado pelos editores para posterior decisão quanto à aceitação, recusa ou necessidade de novas modificações.

TIPOS DE ARTIGOS PUBLICADOS

Artigos originais: incluem estudos epidemiológicos, clínicos ou experimentais. Relatos de casos: incluem artigos que relatam casos de pacientes portadores de doenças raras ou intervenções pouco frequentes ou inovadoras.

Artigos de revisão: análises críticas ou sistemáticas da literatura a respeito de um tema selecionado enviados, de forma espontânea, pelos autores.

Cartas ao editor: refletem o ponto de vista do missivista a respeito de outros artigos publicados na Revista.

Editoriais: em geral encomendados pelos editores, para discutir um tema ou algum artigo original controverso e/ou interessante e/ou de tema relevante, a ser publicado na Revista.

2.1 NORMAS GERAIS

O artigo deverá ser digitado em formato A4 (210x297mm), com margem de 25 mm em todas as margens, espaço duplo em todas as seções. Empregar fonte Times New Roman tamanho 11, páginas numeradas no canto superior direito e processador de textos Microsoft Word®. Os manuscritos deverão conter, no máximo:

- Artigos originais: 3000 palavras (sem incluir: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 30 referências.
- Revisões: 3500 palavras (sem incluir: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 55 referências.
- Relatos de casos: 2000 palavras (sem incluir: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 25 referências.

Observação: Ensaio clínico só serão aceitos mediante apresentação de número de registro e base de cadastro, seguindo a normatização de ensaios clínicos da PORTARIA Nº 1.345, DE 2 DE JULHO DE 2008, Ministério da Saúde do Brasil.

Acessível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt1345_02_07_2008.html

Para registro, acessar: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/about/>

- Informação referente ao apoio às políticas para registro de ensaios clínicos: Segundo resolução da ANVISA - RDC 36, de 27 de junho de 2012, que altera a RDC 39/2008, todos os estudos clínicos fases I, II, III e IV, devem apresentar comprovante de registro da pesquisa clínica na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>), um registro gerenciado pela Fundação Oswaldo Cruz de estudos clínicos em seres humanos, financiados de modo público ou privado, conduzidos no Brasil. O número de registro deve constar entre parênteses ao final do último resumo, antes da introdução do artigo (O número de registro do caso clínico é: -site). Para casos anteriores a Junho de 2012, serão aceitos comprovantes de outros registros primários da Internacional Clinical Trials Registration Platform (ICTRP/OMS). (<http://www.clinicaltrials.gov>).

É obrigatório o envio de carta de submissão assinada por todos os autores. Nessa carta, os autores devem referir que o artigo é original, nunca foi publicado e não foi ou não será enviado a outra revista enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela Revista Paulista de Pediatria. Além disto, deve ser declarado na carta que todos os autores participaram da concepção do projeto e/ou análise dos dados obtidos e/ou da redação final do artigo e que todos concordam com a versão enviada para a publicação. Deve também citar que não foram omitidas informações a respeito de financiamentos para a pesquisa ou de ligação com pessoas ou companhias que possam ter interesse nos dados abordados pelo artigo ou caso. Finalmente, deve conter a indicação de que os autores são responsáveis pelo conteúdo do manuscrito.

Transferência de direitos autorais: ao submeter o manuscrito para o processo de avaliação da Revista Paulista de Pediatria, todos os autores devem assinar formulário disponível no site de submissão pela Revista, no qual os autores reconhecem que, a partir do momento da aceitação do artigo para publicação, a Associação de Pediatria de São Paulo passa a ser detentora dos direitos autorais do manuscrito.

Todos os documentos obrigatórios estão disponíveis em:

<http://www.rpped.com.br/pt/guia-autores/>

ATENÇÃO:

Deve ser feito o upload no sistema de cada um dos itens abaixo em separado: 1) Carta de submissão; 2) Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição; 3) Transferência de Direitos Autorais; 4) Página de rosto; 5) Documento principal com os resumos em português e inglês, palavras-chave e keywords, texto, referências bibliográficas e tabelas, figuras e gráficos – - Não colocar os nomes dos autores neste arquivo 6) Arquivo suplementares quando pertinente.

- Para artigos originais, anexar uma cópia da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizada a pesquisa. A Revista Paulista de Pediatria adota a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que aprovou as “Novas Diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos” (DOU 1996 Out 16; no201, seção 1:21082-21085). Somente serão aceitos os trabalhos elaborados de acordo com estas normas. Para relato de casos também é necessário enviar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e, se houver possibilidade de identificação do paciente, enviar

cópia do consentimento do responsável para divulgação científica do caso clínico. Para revisões de literatura, cartas ao editor e editoriais não há necessidade desta aprovação.

A Revista Paulista de Pediatria executa verificação de plágio.

2.2 NORMAS DETALHADAS

O conteúdo completo do artigo original deve obedecer aos "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponível em <http://www.icmje.org/>). Cada uma das seguintes seções deve ser iniciada em uma nova página: resumo e palavras-chave em português; abstract e key-words; texto; agradecimentos e referências bibliográficas. As tabelas e figuras devem ser numeradas em algarismos arábicos e colocadas ao final do texto. Cada tabela e/ou figura deve conter o título e as notas de rodapé.

PÁGINA DE ROSTO:

Formatar com os seguintes itens:

- Título do artigo em português (evitar abreviaturas) no máximo 20 palavras; seguido do título resumido (no máximo 60 caracteres incluindo espaços).
- Título do artigo em inglês, no máximo 20 palavras; seguido do título resumido (no máximo, 60 caracteres incluindo espaços).
- Nome COMPLETO de cada um dos autores acompanhado do nome da instituição de vínculo empregatício ou acadêmico ao qual pertence (devendo ser apenas um), cidade, estado e país.
- Autor correspondente: definir o autor correspondente e colocar endereço completo (endereço com CEP, telefone, fax e, obrigatoriamente, endereço eletrônico).
- Declaração de conflito de interesse: descrever qualquer ligação de qualquer um dos autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito submetido à publicação. Se não houver nenhum conflito de interesse, escrever "nada a declarar".
- Fonte financiadora do projeto: descrever se o trabalho recebeu apoio financeiro, qual a fonte (por extenso), o país, e o número do processo. Não repetir o apoio nos agradecimentos.

- Número total de palavras: no texto (excluir resumo, abstract, agradecimento, referências, tabelas, gráficos e figuras), no resumo e no abstract. Colocar também o número total de tabelas, gráficos e figuras e o número de referências.

RESUMO E ABSTRACT:

Cada um deve ter, no máximo, 250 palavras. Não usar abreviaturas. Eles devem ser estruturados de acordo com as seguintes orientações:

- Resumo de artigo original: deve conter as seções: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões (Abstract: Objective, Methods, Results and Conclusions).
- Resumo de artigos de revisão: deve conter as seções: Objetivo, Fontes de dados, Síntese dos dados e Conclusões (Abstract: Objective, Data source, Data synthesis and Conclusions).
- Resumo de relato de casos: deve conter as seções: Objetivo, Descrição do caso e Comentários (Abstract: Objective, Case description and Comments).

Para o abstract, é importante obedecer às regras gramaticais da língua inglesa. Deve ser feito por alguém fluente em inglês.

PALAVRAS-CHAVE E KEYWORDS:

Fornecer, abaixo do resumo em português e inglês, 3 a 6 descritores, que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar exclusivamente descritores da lista de "Descritores em Ciências da Saúde" elaborada pela BIREME e disponível no site <http://decs.bvs.br/>. Esta lista mostra os termos correspondentes em português e inglês.

TEXTO:

Artigo original: dividido em Introdução (sucinta com 4 a 6 parágrafos, apenas para justificar o trabalho e contendo no final os objetivos); Método (especificar o delineamento do estudo, descrever a população estudada e os métodos de seleção, definir os procedimentos empregados, detalhar o método estatístico. É obrigatória a declaração da aprovação dos procedimentos pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição); Resultados (claros e objetivos - o autor não deve repetir as informações contidas em tabelas e gráficos no corpo de texto); Discussão (interpretar os resultados e comparar com os dados de literatura, enfatizando os aspectos

importantes do estudo e suas implicações, bem como as suas limitações - finalizar esta seção com as conclusões pertinentes aos objetivos do estudo).

Artigos de revisão: não obedecem a um esquema rígido de seções, mas sugere-se que tenham uma introdução para enfatizar a importância do tema, a revisão propriamente dita, seguida por comentários e, quando pertinente, por recomendações.

Relatos de casos: divididos em Introdução (sucinta com 3 a 5 parágrafos, para ressaltar o que é conhecido da doença ou do procedimento em questão); Descrição do caso propriamente dito (não colocar dados que possam identificar o paciente) e Discussão (na qual é feita a comparação com outros casos da literatura e a perspectiva inovadora ou relevante do caso em questão).

TABELAS, GRÁFICOS E ILUSTRAÇÕES

É permitido no máximo 6 ilustrações por artigo, entre tabelas, figuras e gráficos. Devem ser submetidas no mesmo arquivo do artigo. Em caso de aprovação, serão solicitadas figuras e gráficos com melhor resolução.

Tabelas

Para evitar o uso de tabelas na horizontal, a Revista Paulista de Pediatria recomenda que os autores usem no máximo 100 caracteres em cada linha de tabela. No entanto, se a tabela tiver duas ou mais colunas, o autor deve retirar 5 caracteres por linha. Ex: Se tiver duas colunas, o autor deve usar no máximo 95, se tiver três, 90 e assim por diante. É permitido até 4 tabelas por artigo, sendo respeitado os limites de um lauda para cada uma. As explicações devem estar no rodapé da tabela e não no título. Não usar qualquer espaço do lado do símbolo $\pm$. Digitar as tabelas no processador de textos Word, usando linhas e colunas - não separar colunas como marcas de tabulação. Não importar tabelas do Excel ou do Powerpoint.

Gráficos

Numerar os gráficos de acordo com a ordem de aparecimento no texto e colocar um título abaixo do mesmo. Os gráficos devem ter duas dimensões, em branco/preto (não usar cores) e feitos em PowerPoint. Mandar em arquivo ppt separado do texto: não importar os gráficos para o texto. A Revista Paulista de Pediatria não aceita gráficos digitalizados.

Figuras

As figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento do texto. As explicações devem constar na legenda (mandar legenda junto com o arquivo de texto do manuscrito, em página separada). Figuras reproduzidas de outras fontes devem indicar esta condição na legenda e devem ter a permissão por escrita da fonte para sua reprodução. A obtenção da permissão para reprodução das imagens é de inteira responsabilidade do autor. Para fotos de pacientes, estas não devem permitir a identificação do indivíduo - caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória carta de consentimento assinada pelo indivíduo fotografado ou de seu responsável, liberando a divulgação do material. Imagens geradas em computador devem ser anexadas nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi. A Revista Paulista de Pediatria não aceita figuras digitalizadas.

AGRADECIMENTOS

Agradecer de forma sucinta a pessoas ou instituições que contribuíram para o estudo, mas que não são autores. Os agradecimentos devem ser colocados no envio da segunda versão do artigo, para evitar conflitos de interesse com os revisores. Não repetir nos agradecimentos a instituição que apoiou o projeto financeiramente. Apenas destacar no apoio.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Descrever qualquer ligação dos autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito submetido à publicação. Se não houver nenhum conflito de interesse, escrever: Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Essa declaração deverá constar ao final do artigo, antes do financiamento.

FINANCIAMENTO

Sempre após a Declaração de Conflitos de Interesse. Em apoios da CAPES, CNPq e outras instituições devem conter o nome por extenso e o país. Não repetir o apoio nos agradecimentos. Se não houve, deixar: O estudo não recebeu financiamento.

REFERÊNCIAS

No corpo do texto: Devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto. As referências no corpo do texto devem ser identificadas por algarismos arábicos sobrescritos, sem parênteses e após a pontuação.

No final do texto (lista de referências): Devem seguir o estilo preconizado no "International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements" e disponível em http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html, conforme os exemplos a seguir.

1. Artigos em Periódicos

Até 6 autores: listar todos os autores:

Jih WK, Lett SM, des Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults, 1989-1998. *Infect Dis.* 2000;182:1409-16.

Mais do que 6 autores:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935:40-6.

Grupos de pesquisa:

a. Sem autor definido:

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40:679-86.

b. Com autor definido:

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2003;169:2257-61.

Sem autores:

Autoria não referida. 21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002;325:184.

Volume com suplemento:

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache.* 2002;42 Suppl 2:S93-9.

Artigo publicado eletronicamente, antes da versão impressa:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. Blood; Epub 5 de Julho de 2002.

Artigos aceitos para a publicação ainda no prelo:

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. No prelo 2002.

Artigos em português

Seguir o estilo acima na língua portuguesa.

2. Livros e Outras Monografias

Livros:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP. Operative obstetrics. 2ª ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Obs: se for 1ª edição, não é necessário citar a edição.

Capítulos de livros:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. Em: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Obs: se for a 1ª edição, não é necessário citar a edição.

Conferência publicada em anais de Congressos:

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 3-5 abril 2002; Kinsdale, Irlanda. p. 182-91.

Resumos publicados em anais de Congressos:

Blank D, Grassi PR, Schlindwein RS, Melo JL, Eckhert GE. The growing threat of injury and violence against youths in southern Brazil: a ten year analysis. Abstracts of the Second World Conference on Injury Control; 20-23 maio 1993 Atlanta, EUA. p. 137-8.

Teses de mestrado ou doutorado:

Afiune JY. Avaliação ecocardiográfica evolutiva de recém-nascidos pré-termo, do nascimento até o termo [tese de mestrado]. São Paulo (SP): USP; 2000.

3. Outros materiais publicados

Artigos em jornais, boletins e outros meios de divulgação escrita:

Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drop in assault rate. The Washington Post. 12 agosto 2002 .p.1.

Leis, portarias e recomendações:

Brasil - Ministério da Saúde. Recursos humanos e material mínimo para assistência ao RN na sala de parto. Portaria SAS/MS 96, 1994.

Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de políticas de saúde - área técnica de saúde da mulher. Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.

Brasil – Presidência da República. Decreto nº 6.871, de 4 de junho de 2009, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Regulamenta a Lei nº 8.918, de 14 de julho de 1994, que dispõe sobre a padronização, a classificação, o registro, a inspeção, a produção e a fiscalização de bebidas. Brasília: Diário Oficial da União; 2009. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Decreto/D6871.htm

Obs: se o material for disponível na internet, colocar Disponível em: <http://www....>

4. Material Eletrônico

Artigo de periódico eletrônico:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [página na Internet]. 2002;102(6) [acessado em 12 de agosto de 2002].

Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografia na internet ou livro eletrônico:

Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer. Washington: National Academy Press; 2001. Disponível em: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

Homepage/web site:

Cancer-Pain.org [página na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [acessado em 9 de Julho de 2002]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

Parte de uma homepage ou de um site:

American Medical Association [página na Internet]. AMA Office of Group Practice Liaison [acessado em 12 agosto de 2002]. Disponível em: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Brasil - Ministério da Saúde - DATASUS [página na Internet]. Informações de Saúde- Estatísticas Vitais- Mortalidade e Nascidos Vivos: nascidos vivos desde 1994 [acessado em 10 de fevereiro de 2007]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>

Observação: Comunicações pessoais não devem ser citadas como referências.

Submissão Online

Para submeter o seu artigo, acesse: <http://ees.elsevier.com/rpped>. Para acessar os documentos obrigatórios: <http://www.rpped.com.br/pt/guia-autores/>

3 ARTIGO ORIGINAL

Perfil epidemiológico de neonatos prematuros com infecção neonatal tardia: situação de uma UTIN brasileira

Infecção neonatal tardia em prematuros internados em UTIN

Epidemiological profile of preterm neonates with late-onset neonatal infection: situation of a Brazilian NICU

Late neonatal infection in hospitalized premature infants in NICU

Ruy Farias Ribeiro Júnior¹, Ruth Nogueira da Silva Santana¹, Victor Santana Santos², Ricardo Queiroz Gurgel³

1. Aluno de graduação do curso de medicina - Departamento de medicina - Universidade Federal de Sergipe – UFS, Aracaju – SE.
2. Doutorando em ciências da saúde – Universidade Federal de Sergipe – UFS, Aracaju - SE
3. Professor adjunto doutor - Serviço de pediatria - Universidade Federal de Sergipe – UFS, Aracaju - SE.

Endereço para correspondência:

Ruy Farias Ribeiro Júnior

Rua São Francisco, número 360, Bairro Santo Antônio,

CEP: 49060-600 - Aracaju/SE, e-mail: ruy_junin@hotmail.com

Conflito de interesse: nada a declarar

Financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Brasil

Número total de palavras: Texto: 1829; resumo: 225; abstract: 222

Número total tabelas: 3

Número de referências: 13

Resumo

Objetivos: Descrever o perfil epidemiológico de neonatos prematuros internados em uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) brasileira, analisar fatores de risco para infecção tardia e descrever agentes etiológicos isolados em culturas microbiológicas dos pacientes. **Métodos:** Estudo de coorte de neonatos com menos de 37 semanas de idade gestacional internados por pelo menos cinco dias consecutivos na UTIN da Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, Aracaju, Nordeste-Brasil, durante os meses de agosto de 2014 e março de 2015. **Resultados:** A amostra foi composta por 155 neonatos prematuros, predominantemente do sexo masculino (54,2%), nascidos de parto normal (55,5%), com idade gestacional média (Desvio-padrão) de 31,7 ($\pm$ 2,8) semanas, a mediana (Intervalo interquartil) de peso ao nascer de 1468,5 (1115,8-1752,5) gramas. A taxa de infecção tardia foi de 31,6%, sendo a sepse clínica a mais frequente (45%). As bactérias Gram-negativas foram os agentes mais frequentemente isolados (50%) dos exames de culturas microbiológicas. A ventilação mecânica foi fator de risco associado à infecção neonatal tardia OR = 1,3 (IC 95%: 1,14-1,42; $p < 0,001$). A mortalidade geral foi de 16,1%, sendo mais elevada em pacientes com infecção tardia e prematuros extremos. **Conclusões:** A infecção neonatal tardia e prematuridade foram causas importantes de morbimortalidade em neonatos internados em UTIN. A ventilação mecânica foi fator de risco para infecção neonatal tardia. As bactérias Gram-negativas são os agentes mais frequentes causadores de infecções comprovadas.

Palavras-chave: Prematuros; infecção tardia; fatores de risco

Abstract

Objectives: To describe the epidemiological profile of preterm infants admitted to a neonatal intensive care unit (NICU) in Brazil, analyze risk factors for late infection and describe isolated etiologic agents in microbiological cultures of patients. **Methods:** A cohort study of newborns with less than 37 weeks of gestational age admitted for at least five consecutive days in the NICU of Nossa Senhora de Lourdes Maternity, Aracaju, Northeast-Brazil, during the months of August 2014 and March 2015. **Results:** The studied sample consisted of 155 preterm infants, predominantly male (54.2%), born vaginally (55.5%), with mean gestational age (standard deviation) of 31.7 ($\pm$ 2.8) weeks, the median (interquartile range) birth weight of 1468.5 (1115.8 to 1752.5) grams. Late infection rate was 31.6%, and the most frequent diagnosis was clinical sepsis (45%). Gram-negative bacteria were the most frequently isolated agents (50%) from the tests of microbiological cultures. Mechanical ventilation was a risk factor associated with late neonatal infection OR = 1.3 (95% CI: 1.14 to 1.42; $p < 0.001$). Overall mortality was 16.1%, being higher in patients with late infection and premature infants. **Conclusions:** In this sample, late neonatal infection and prematurity were important causes of morbidity and mortality in neonates admitted to the NICU. Mechanical ventilation was a risk factor for late-onset neonatal infection. Gram-negative bacteria are the most common causative agents of proven infections.

Keywords: Premature; late infection; risk factors

Introdução

Os neonatos prematuros constituem a maior parte dos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) ^{1,2}. As infecções neonatais são causas frequentes de morbimortalidade nesses pacientes ^{3,4}, sendo que as taxas aumentam quanto menor for a idade gestacional ⁵.

Fatores intrínsecos e extrínsecos justificam a maior susceptibilidade dos neonatos prematuros desenvolverem infecções. Dentre os intrínsecos, destacam-se a imaturidade do sistema imunológico e fragilidade das barreiras cutaneomucosas da pele e trato gastrointestinal. Já dentre os extrínsecos, ressalta-se a utilização de dispositivos invasivos que são porta de entrada para invasão de microrganismos virulentos ⁶. Os dispositivos invasivos mais comumente associados à infecção hospitalar em neonatos são o tubo orotraqueal e o cateter venoso central^{7,8}.

As infecções neonatais são ditas tardias quando têm início após as primeiras 48 horas de vida e os patógenos envolvidos são considerados de origem hospitalar ⁹. A infecção tardia mais frequente é a sepse neonatal ¹⁰, seguida pela pneumonia, infecção do trato urinário (ITU) e meningite ¹¹.

Estudos recentes descrevem os germes Gram-negativos como os agentes etiológicos predominantes em infecções neonatais em países em desenvolvimento, como o Brasil. Esse grupo de patógenos também costuma ser mais virulento e associado a maior mortalidade ⁵.

Tendo em vista a importância da prematuridade e das infecções neonatais tardias em neonatos prematuros, os objetivos desse estudo são: descrever as características epidemiológicas de neonatos prematuros internados em UTIN, analisar os fatores de risco associados à infecção neonatal tardia e descrever os agentes etiológicos mais frequentemente isolados em exames de culturas microbiológicas desses pacientes.

Métodos

Trata-se de uma coorte de neonatos com idade gestacional (IG) inferior a 37 semanas, que permaneceram internados pelo menos cinco dias consecutivos na UTIN da Maternidade Nossa Senhora de Lourdes (MNSL) em Aracaju-SE. O período de estudo foi de agosto de 2014 a março de 2015. A MNSL é a única maternidade pública destinada ao atendimento de gestantes de alto risco no estado de Sergipe e dispõe de 35 leitos de UTIN.

Foram excluídos do estudo neonatos portadores de infecções de transmissão transplacentária (HIV, sífilis congênita, toxoplasmose, rubéola, entre outras), síndromes genéticas (Síndrome de Down, entre outras) e malformações congênitas (cardiopatias, gastroquise, onfalocele, meningomielocela, entre outras).

Os neonatos tiveram idade gestacional (IG) determinada através do exame físico pelo método do Capurro¹². Eles foram categorizados quanto à IG como: prematuros moderados (IG entre 32 e 36 semanas), muito prematuros (IG entre 28 e 31 semanas) e prematuros extremos (IG inferior a 28 semanas). Quanto ao peso ao nascer (PN), eles foram classificados em: baixo peso (PN entre 2499 e 1500 gramas), muito baixo peso (PN entre 1499 e 1000 gramas) e extremo baixo peso (PN abaixo de 1000 gramas)¹³.

Infecção neonatal tardia foi definida como evidência diagnóstica clínica, laboratorial ou microbiológica de um quadro infeccioso iniciado após as primeiras 48 horas de vida do neonato. Em todos os casos, o neonato apresentou ao menos um destes sinais ou sintomas: instabilidade térmica, bradicardia, apneia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica e/ou letargia, associado à alteração laboratorial de hemograma e/ou PCR e achados específicos para cada tipo de infecção como na sepse comprovada, deve ter hemocultura positiva para qualquer microrganismo; sepse presumida ou clínica há um quadro clínico e laboratorial sugestivos de infecção, mas com hemocultura negativa ou não realizada; sepse fúngica positividade de exame de pesquisa de fungos na urina (PFU) ou cultura para fungos; Pneumonia presença de achados radiológicos sugestivos de acometimento pulmonar por agentes infecciosos (infiltrado persistente, consolidação, cavitação, pneumatocele); Infecção do Trato Urinário (ITU) com urocultura positiva;

Meningite comprovada deve-se ter o isolamento de microrganismo do líquido. Para o presente estudo foi considerado apenas o primeiro episódio de infecção de cada paciente.

As variáveis coletadas foram: idade materna, pré-natal (6 consultas ou mais), sexo do neonato, IG, PN, gemelaridade, Apgar do 5º minuto, dias de uso de ventilação mecânica (VM), nutrição parenteral (NPP), cateter umbilical (CU), cateter central de inserção periférica (PICC), sonda orogástrica (SOG), dias de internamento hospitalar e óbito. Os neonatos foram divididos como portadores de infecção neonatal tardia ou não e, posteriormente, analisaram-se fatores de risco para infecção neonatal tardia.

Os dados coletados foram codificados e tabulados em um banco de dados no programa Excel. Foram apuradas frequências simples e percentuais das variáveis categóricas. A verificação da normalidade da distribuição foi feita por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis com distribuição normal foram analisadas através do teste paramétrico T de Student e as variáveis com distribuição assimétrica foram analisadas usando o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. A associação das variáveis categóricas foi realizada através do teste qui-quadrado e/ou o Teste Exato de Fischer. Regressão logística foi utilizada para identificar os fatores de risco associados com infecção neonatal tardia. Valores de $p < 0.20$ foram usados para selecionar as variáveis para inclusão na regressão logística e identificar co-variáveis significativas no teste bivariado. Modelagem *Backwards stepwise* foi utilizado, removendo co-variáveis sem significância estatística ($p > 0,05$). O nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$) para todas as análises. A análise dos dados foi feita através do programa SPSS versão 20.0.

Considerações éticas

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe (CAEE 30892614.4.0000.5546) e pelo Núcleo de Ensino e Pesquisa (NEP) da MNSL. Todos os dados foram colhidos anonimamente. Como não há contato com pacientes ou familiares, não foi solicitada assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Foram elegíveis para o estudo 155 neonatos prematuros internados na UTIN da MNSL, durante o período de estudo. A IG média (DP) foi de $31,7 \pm 2,8$ semanas, sendo que 62,6% deles foram prematuros moderados, 25,2% muito prematuros e 12,2% prematuros extremos. Predominaram neonatos do sexo masculino (54,2%) e nascidos de parto normal (55,5%). A mediana (IIQ) do peso ao nascer foi 1468,5 (1115,8-1752,5) gramas, com a maioria apresentando baixo peso ao nascer (43,5%).

Os dispositivos invasivos mais frequentemente utilizados pelos neonatos foram: sonda orogástrica (SOG) (98,1%), nutrição parenteral (NPP) (67,7%), ventilação mecânica (VM) (64,5%), cateter umbilical (CU) (63,9%) e cateter central de inserção periférica (PICC) (56,9%).

A **tabela 1** descreve as características dos neonatos prematuros e compara os pacientes que tiveram infecção com os que não tiveram. Na análise bivariada, as características: idade gestacional, peso ao nascer, VM, CU, PICC, SOG e NPP apresentaram associação com infecção neonatal tardia ($p < 0,05$). Variáveis com $p < 0,20$ foram submetidas à regressão logística multivariada e os resultados mostraram que apenas tempo de uso de ventilação mecânica continuou como fator de risco independente para infecções neonatais no grupo de prematuros com Odds Ratio de 1,3 (IC 95%: 1,14-1,42; $p < 0,001$).

As infecções neonatais tardias ocorreram em 31,6% dos neonatos, sendo a sepse clínica responsável pela maioria dos casos, seguida pela pneumonia e pela sepse comprovada (**Tabela 2**). Os neonatos prematuros extremos apresentaram taxa de infecção neonatal tardia de 63,1%, os muito prematuros de 41% e os prematuros moderados de 21,6%.

As infecções comprovadas por exames de cultura microbiológica corresponderam a 20,3% dos casos. Ocorreram oito sepses comprovadas, com isolamento de *E. coli* e *K. pneumoniae* em metade das hemoculturas e *S. haemolyticus*, *S. coagulase negativo* e BGP não especificada, na outra metade (**Tabela 3**). Foi isolada ainda *Candida albicans* em amostra de urina e *Serratia marcescens* em cultura de líquido de paciente com ITU e meningite comprovada, respectivamente.

Os óbitos ocorreram em 16,1% dos neonatos prematuros. A taxa de mortalidade foi de 78,9% entre os prematuros extremos, 10,2% entre os muito prematuros e 5,1% entre os prematuros limítrofes. A infecção neonatal tardia esteve presente em 72% dos casos de óbitos.

O tempo de internamento hospitalar e a taxa de óbitos em pacientes com infecção neonatal tardia teve mediana de 39 dias [Intervalo Interquartil (IIQ) de 19,5-67] e frequência de 36,7%, respectivamente. Já nos pacientes sem infecção foi encontrado uma mediana de 26,5 dias intrahospitalares (IIQ 15,7 – 39) e uma frequência de 6,6% de óbitos. Os desfechos tempo de internamento hospitalar e óbito estiveram estatisticamente associados à infecção neonatal tardia com $p=0,002$ e $p<0,001$, respectivamente.

Discussão

A taxa de infecção neonatal tardia encontrada no presente estudo (31,6%) foi superior em relação à de outros hospitais brasileiros (13,1% a 27,9%)^{2,3,4,9,10}. Estudos que avaliaram neonatos internados em unidades de cuidados intermediários e UTIN apresentaram taxa de infecção menor^{3,10}, em relação a estudos com pacientes internados exclusivamente em UTIN^{2,4,9}. Isso pode ser explicado pela maior gravidade clínica e maior prematuridade dos pacientes em cuidados intensivos.

A maior parte das infecções tardias identificadas em nosso estudo foi a sepse neonatal, fato corroborado por outros estudos^{2,4,9}. Nela, os sinais, sintomas, exames laboratoriais e de imagem não são sugestivos do sítio primário de infecção⁹.

Sepse fúngica com pesquisa de fungos na urina (PFU) positivo consistiu em 10,2% dos casos de infecções em nosso estudo. O PFU é um método não padronizado pela ANVISA na detecção de infecções fúngicas, porém é protocolo da instituição a utilização dele em neonatos sem melhora clínica a despeito de tratamento adequado. Métodos alternativos aos exames de culturas para diagnóstico etiológico de infecção, como o PFU, são úteis em neonatos, visto a baixa taxa de positividade dos exames de cultura descritos na literatura (17,1% e 68,4%)^{3,5,10,12} e corroborado neste estudo (20,4%).

As bactérias Gram-negativas foram os agentes mais frequentes causadores de infecções comprovadas em nosso estudo, principalmente a *E. coli* e *K. pneumoniae*, assim como no estudo de Freitas et al⁵. Outros estudos encontraram o *Staphylococcus coagulase* negativo como o agente mais frequente causador de infecções comprovadas em neonatos, porém associado a baixas taxas de mortalidade^{2,3,12}.

Mostrou-se o tempo de ventilação mecânica como fator de risco associado à infecção neonatal tardia em neonatos prematuros, assim como Yalaz et al ⁸. Romanelli et al ⁷ encontraram como fatores de risco independentes para sepse tardia comprovada, o cateter venoso central e a realização de procedimento cirúrgico (principalmente do trato gastrointestinal). Entretanto, mostraram que a ventilação mecânica não foi fator de risco para infecção ³.

As taxas de infecção e de mortalidade foram mais elevadas quanto menor a IG, sendo mais expressivas nos neonatos prematuros extremos, fato também ocorrido em outro trabalho com prematuros internados em UTIN ⁵. Freitas et al ¹ mostrou que a sepse tardia aumenta a mortalidade hospitalar em neonatos prematuros com mais de seis dias de vida.

A taxa de mortalidade encontrada (16,1%) foi superior às observadas em outros hospitais brasileiros, que variaram de 8,2 a 13,3% ^{1,5,10}. Neste estudo, mostrou-se um tempo de internamento hospitalar e um número de óbitos maior em pacientes que apresentaram infecção neonatal tardia, encontrando significância estatística, mostrando que ela é uma causa importante de morbimortalidade nesses pacientes.

Diante do que foi exposto, conclui-se que os prematuros analisados são em sua maior parte prematuros moderados, baixo peso ao nascer e com as infecções neonatais tardias como importante causa de morbimortalidade. A ventilação mecânica é um fator de risco para ocorrência de infecções nesses pacientes. Os agentes etiológicos mais frequentes foram os Gram-negativos. Destacou-se a importância de métodos diagnósticos como PFU, visto a baixa positividade dos exames de culturas microbiológicas.

Referências

1. Freitas BAC, Sant'ana LFR, Longo GZ, Siqueira-Batista R, Priore SE, Franceschini SCC. Características epidemiológicas e óbitos de prematuros atendidos em hospital de referência para gestante de alto risco Rev Bras Ter Intensiva, 2012; 24(4): 386-392.
2. Pinheiro MSB, Nicoletti C, Boszczowsk I, Puccini DMT, Ramos SRTS. Infecção hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: há influência do local de nascimento? Rev Paul Pediatr. 2009; 27(1):6-14.
3. Silva ARA, Simões MLCL, Werneck LS, Teixeira CH. Infecções relacionadas à assistência à saúde por *Staphylococcus coagulase negativa* em unidade de terapia intensiva neonatal Rev Bras Ter Intensiva, 2013; 25(3): 239-244.
4. Urzedo JE, Levenhagen MMMD, Pedroso RS, Abdallah VOS, Sabino SS, Brito DVD. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2014; 47(3): 321-326.
5. Freitas BAC, Peloso M, Manella LD, Franceschini SCC, Longo GZ, Gomes AP, Siqueira-Batista R. Sepsis tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal: análise de três anos. Rev Bras Ter Intensiva, 2012; 24 (1): 79-85.
6. Mussi-Pinhata MM, Rego MA. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepsis hospitalar. J Pediatr (Rio J), 2005; 81 Suppl 1: S59-S68.
7. Romanelli RM, Anchietta LM, Mourão MV, Campos FA, Loyola FC, Mourão PH, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. J Pediatr (Rio J), 2013; 89: 189-96.
8. Yalaz M, Altun-Köroğlu O, Ulusoy B, Yıldız B, Akisu M, Vardar F, et al. Evaluation of device-associated infections in a neonatal intensive care unit. The Turkish Journal of Pediatrics, 2012; 54: 128-135.
9. Brasil – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde – neonatologia. ANVISA; 2013.
10. Ferreira J, Bouzada MC, de Jesus LA, Cortes MdC, Armond GA, Clemente WT, et al. Evaluation of national health-care related infection criteria for epidemiological surveillance in neonatology. J Pediatr (Rio J). 2014; 90:389---95.
11. Lopes GK, Rossetto EG, Belei RA, Capobianco JD, Matsuo T. Estudo epidemiológico das infecções neonatais no Hospital Universitário de Londrina, Estado do Paraná. Acta Sci. Health Sci. Maringa, 2008; 30 1: 55-63
12. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. J Pediatr. 1978 Jul;93(1):120-2.
13. Behrman RE, Butler AS, editors. Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007.

TABELAS

Tabela 1: Comparação das características maternas, dos neonatos e dispositivos invasivos utilizados em pacientes com infecção neonatal tardia ou não, em uma UTIN brasileira, de agosto de 2014 a março de 2015

Variáveis	N	Infecção Neonatal Tardia		Valor de p
		Não	Sim	
Dados maternos				
Idade Materna, média (DP)	24,9±7,1	25,3±7,4	24,3±6,7	0,41*
Pré-Natal, n (%)	80 (51,6)	52 (49,1)	28 (57,1)	0,30**
Parto Cesáreo, n (%)	69 (44,5)	45 (42,5)	24 (49,0)	0,47**
Dados do neonato				
IG, média (DP)	31,7±2,8	32,3±2,4	30,2±3,2	<0,001*
Apgar 5ª min., média (DP)	8,2 (1,6)	8,4 (1,3)	7,9 (2,0)	0,09*
Masculino, n (%)	84 (54,2)	57 (53,8)	27 (55,1)	0,92**
Gemelaridade, n (%)	30 (19,4)	17 (16,0)	13 (26,5)	0,12**
Peso ao Nascer, mediana (IIQ)	1468,5 (1115,8-1752,5)	1542,5 (1322,5-1801,5)	1155,0 (904,5 – 1574,3)	<0,001***
Dispositivos invasivos				
TOT, média (DP)	6,1±12,1	2,0±3,3	14,9±18	<0,001*
CU, média (DP)	2,5±2,7	2,2±2,7	3,1±2,7	0,008*
PICC, média (DP)	8,2±13,0	4,3±6,5	18,3±18,9	<0,001*
SOG, média (DP)	25,3±19,7	20,9±14,2	35±25,9	<0,003*
NPP, média (DP)	6,5±9,9	3,4±4,9	13,2±14,0	<0,001*

Total (N)	155	106	49
------------------	------------	------------	-----------

* Teste t-Student, **Qui-Quadrado, ***Teste de Mann-Whitney

IG = Idade Gestacional; TOT = Tubo Orotraqueal; CU = Cateter Umbilical; PICC = Cateter Central de Inserção Periférica; SOG = Sonda Orogástrica; NPP = Nutrição Parenteral; IIQ = Intervalo Interquartil.

Tabela 2: Prevalência de infecção neonatal tardia em neonatos prematuros internados em uma UTIN brasileira, de agosto de 2014 a março de 2015

Tipo de Infecção	N	%
Sepse clínica	22	45
Sepse comprovada	8	16,3
Pneumonia	12	24,5
Sepse fúngica	5	10,2
Infecção trato urinário	1	2
Meningite	1	2
Total	49	100

Tabela 3: Agentes etiológicos isolados em hemocultura, em pacientes com sepse comprovada, em uma UTIN brasileira, de agosto de 2014 a março de 2015

Agente etiológico	N	(%)
<i>Escherichia coli</i>	2	25
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	2	25
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	2	25
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1	12,5
Bactéria Gram-positiva não especificada	1	12,5
Total	8	100

