

## Resistência a antimicrobianos e tratamento com vancomicina na sepse neonatal em hospital do Brasil

Rafael Hoffmann SILVEIRA<sup>1</sup>, Kelly Goulart LIMA<sup>2</sup> ,  
Carolina Heloisa dos SANTOS-BOROWICZ<sup>2</sup>, Karin Hepp SCHWAMBACH<sup>2</sup> , Hugo BOCK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo/RS; <sup>2</sup>Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

Autor correspondente: Lima KG, keglima@gmail.com

Submetido em: 19-02-2020 Reapresentado em: 10-08-2020 Aceito em: 10-08-2020

Revisão por pares: revisor cego e Maria Garbi Novaes

### Resumo

**Objetivos:** Avaliar o perfil de resistência aos antimicrobianos das cepas isoladas de neonatos com septicemia em tratamento com vancomicina, determinar a concordância do tratamento com o protocolo referência e com as hemoculturas, avaliar a presença de lesão renal aguda (LRA) e o desfecho clínico em um hospital no Brasil. **Métodos:** Estudou-se 51 neonatos submetidos ao tratamento com vancomicina no período de janeiro a dezembro de 2017. A avaliação do tratamento foi baseada na verificação da sua concordância com o Protocolo de Uso Racional e Seguro de Antibióticos em Neonatologia e com a hemocultura. A determinação da presença de LRA foi baseada nos resultados de creatinina sérica. Os dados foram obtidos do prontuário e do sistema informatizado do laboratório. **Resultados:** A principal cepa isolada foi *Staphylococcus* (coagulase negativa) (82,9%), a qual apresentou 93,5% de resistência à oxacilina para as infecções precoces e 100% para as infecções tardias. A mesma cepa apresentou 54,8% de resistência à gentamicina para os casos de sepse precoce e 66,6% para sepse tardia. Não houveram casos de resistência à vancomicina. Os tratamentos concordaram com o protocolo referência em 46,3% e com os resultados das hemoculturas em 56%. Foram observados apenas dois casos de LRA. **Conclusões:** As cepas de estafilococos coagulase negativa resistentes à oxacilina foram as principais causadoras da sepse neonatal. O uso de gentamicina para as cepas sensíveis pode reduzir o uso de vancomicina. Os resultados sugerem a necessidade de maior padronização do tratamento para redução do risco de toxicidade e uso racional dos recursos terapêuticos.

**Palavras-chave:** sepse neonatal, vancomicina, resistência microbiana a medicamentos, hemocultura.

## Resistance to antimicrobials and vancomycin treatment in neonatal sepsis in a hospital in Brazil

### Abstract

**Objective:** To describe the antimicrobial resistance profile of strains isolated from neonates with septicemia undergoing vancomycin treatment, to determine the agreement of treatment with guideline and blood cultures, to assess the presence of acute kidney injury (AKI) and the clinical outcome in a hospital in Brazil. **Methods:** A total of 51 newborns treated with vancomycin were studied in the period from January to December 2017. Treatment assessment was verified by the compliance with the Rational Use and Insurance Policy of Antibiotics in Neonatology and blood culture. The presence of AKI was based on the results of serum creatinine. The data were monitored by the computerized system of the laboratory. **Results:** The main isolated strain was *Staphylococcus* (coagulase negative) (82.9%), 93.5% with resistance to oxacillin for early infections and 100% for late infections. The same strain showed 54.8% resistance to gentamicin for cases of early sepsis and 66.6% for late sepsis. There were no cases of resistance to vancomycin. The treatments agreed with the reference protocol in 46.3% and with the results of blood cultures in 56%. Only two cases of AKI are observed. **Conclusions:** The oxacillin-resistant coagulase-negative staphylococcus strains were the main causes of neonatal sepsis. The use of gentamicin for sensitive strains may reduce the use of vancomycin. The results suggest the need for better standardization of the treatment to reduce the risk of toxicity and rational use of therapeutic resources.

**Keywords:** neonatal sepsis, vancomycin, antimicrobial drug resistance, blood culture.



## Introdução

Os antimicrobianos correspondem a uma classe de fármacos amplamente consumida em hospitais, sendo responsáveis por 20-50% dos gastos com medicamentos. Ao mesmo tempo, são os únicos agentes farmacológicos que não afetam somente os pacientes que os utilizam, mas também interferem de forma significativa no ambiente hospitalar por alteração da ecologia microbiana<sup>1</sup>. Já foi demonstrada a associação entre a utilização inadequada de antimicrobianos e o aumento da ocorrência de infecções associadas ao ambiente hospitalar causadas por germes resistentes em unidades neonatais<sup>2</sup>.

A vancomicina é um antibiótico de uso hospitalar, da classe dos glicopeptídeos tricíclicos, que tem como mecanismo de ação a inibição da síntese da parede celular de bactérias Gram-positivas. Essa droga é indicada para o tratamento de infecções causadas pela bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), infecções estafilocócicas sistêmicas em pacientes alérgicos aos  $\beta$ -lactâmicos, infecções causadas por enterococos e pneumococos resistentes à penicilina e como alternativa para o tratamento de enterocolite por *Clostridium difficile*<sup>3</sup>. Em neonatologia, esse fármaco é amplamente prescrito para o tratamento de sepse neonatal tardia, ou infecções da corrente sanguínea tardia, de forma empírica ou quando bactérias Gram positivas são isoladas em hemoculturas<sup>4</sup>.

A sepse neonatal é caracterizada por sinais clínicos de infecção no primeiro mês de vida, acompanhados por bacteremia, podendo ou não apresentar hemocultura positiva. A sepse neonatal precoce ocorre nas primeiras 48 horas de vida; já a tardia, após esse período. A etiologia da sepse neonatal precoce geralmente está associada à contaminação vertical. Por outro lado, a sepse neonatal tardia pode ser causada por microrganismos do trato genital materno ou do meio hospitalar, ou por outros fatores de risco ambientais<sup>5</sup>.

Em caso de suspeita de sepse neonatal, exames complementares como hemocultura, hemograma, Proteína C Reativa (PCR), urinálise, urocultura, punção lombar e raio x do tórax podem auxiliar na confirmação do diagnóstico. A hemocultura é o exame solicitado para determinar a bacteremia e deve ser solicitado antes do início da antibioticoterapia para não haver falsos negativos<sup>6</sup>.

Aproximadamente 50% das prescrições médicas de antimicrobianos são feitas de forma inadequada. O uso excessivo destes fármacos não apenas está associado à emergência e seleção de bactérias resistentes, mas também a eventos adversos, elevação dos custos e da morbimortalidade<sup>2</sup>. Com o surgimento de cepas de enterococos resistentes e de *Staphylococcus aureus* de resistência intermediária, os estudos de utilização de antimicrobianos podem contribuir para o aumento da atenção sobre a utilização desses fármacos, bem como a ampliação de discussões acerca dos potenciais riscos que a prescrição inadequada pode ocasionar<sup>7</sup>.

Os objetivos desse estudo foram avaliar o perfil de resistência aos antimicrobianos das cepas isoladas de neonatos com septicemia em tratamento com vancomicina em um hospital materno-infantil de Porto Alegre, RS, Brasil, e a concordância do tratamento com o protocolo referência e com os resultados das hemoculturas.

## Métodos

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo desenvolvido em um hospital materno-infantil do sul do Brasil. A amostra foi selecionada por conveniência, com análise de 503 prontuários de neonatos internados na UTI neonatal no período de 01 de janeiro

de 2017 até 31 de dezembro de 2017. Foram incluídos todos os pacientes da UTI neonatal que utilizaram vancomicina durante a internação e realizaram hemocultura no período estudado, totalizando 51 pacientes.

Os dados foram coletados em banco de dados institucional, incluindo prontuários médicos e resultados de exames laboratoriais. As variáveis analisadas foram classificação de sepse, identificação bacteriana, perfil de sensibilidade a antimicrobianos, protocolo de tratamento e desfechos dos casos. Neste estudo, foram adotados critérios para diagnóstico da sepse de acordo com a data da primeira coleta de hemocultura ou do início da antibioticoterapia, quando a segunda precede à primeira. A classificação de sepse e o protocolo de tratamento seguiu a descrição da SBP<sup>8</sup>.

A sensibilidade bacteriana frente aos antimicrobianos foi determinada pelo laboratório do hospital através do método automatizado de microdiluição em caldo e a identificação pelo método automatizado de colorimetria. Os testes de sensibilidade a antimicrobianos realizados na hemocultura seguem os padrões descritos pelo CLSI (The Clinical & Laboratory Standards Institute). A avaliação da presença de lesão renal aguda foi baseada na classificação KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), na qual utiliza a creatinina plasmática seriada dentro de um período de 7 dias para determinar o estágio da injúria renal<sup>9</sup>.

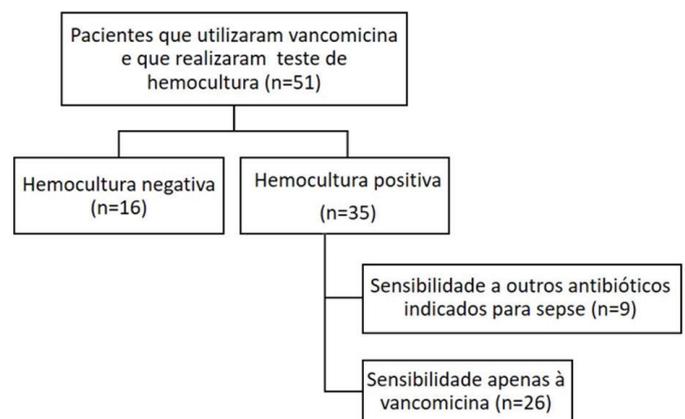
Os dados foram armazenados em banco de dados criado no software Microsoft Office Excel 2013 e a análise estatística foi realizada com o programa IBM SPSS Statistics 20. Os dados foram submetidos à análise descritiva simples e são apresentados em tabelas de frequência absoluta e relativa. As relações entre as variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste Qui-quadrado de Pearson ou Fisher, sendo considerado como diferença estatisticamente significativa valores de  $p < 0,05$ .

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas sob o número 2.965.683.

## Resultados

Foram analisados os dados de 51 pacientes que utilizaram vancomicina e realizaram hemocultura durante a internação em UTI neonatal. Destes, 16 (31,4%), apresentaram resultado negativo em todas as hemoculturas realizadas. Em 35 casos (68,6%), houve positividade para algum tipo de microrganismo. O perfil dos casos estudados em relação aos testes de sensibilidade encontra-se descrito na Figura 1.

Figura 1. Perfil dos resultados de hemocultura.



A frequência de concordância da terapia com o protocolo da SBP foi de 46,3% (n=19) e com os resultados das hemoculturas foi de 56% (n=23). Os motivos de não concordância com o protocolo foram: sensibilidade a outro antibiótico indicado (47,6%), utilização de vancomicina como terapia inicial (28,6%), utilização de vancomicina como terapia inicial e sensibilidade a outro antibiótico indicado (23,8%). O motivo da não concordância com os resultados das hemoculturas foi devido à sensibilidade a outros antibióticos. Do total de pacientes estudados, em 4 (7,8%) o tratamento empírico com gentamicina e ampicilina foi iniciado antes da coleta da hemocultura. Em 14 pacientes (27,5%), o tratamento foi iniciado pelo menos um dia após a coleta da primeira hemocultura e em 33 pacientes (64,7%), a terapia foi iniciada na mesma data da primeira coleta.

Considerando o total de pacientes estudados (n=51), o tipo de sepse foi classificado com precoce para 42 pacientes (82,4% do

total). Destes, 28 (66,7%) apresentaram hemocultura positiva. Nove pacientes (17,6 % do total) foram classificados como sepse tardia e destes, 6 (66,7%) apresentaram resultado positivo na hemocultura. Do total de pacientes incluídos no estudo, 6 apresentaram mais de uma hemocultura positiva. Considerando todas as hemoculturas positivas (n = 41), o perfil de sensibilidade dos microrganismos identificados nas hemoculturas por tipo de sepse está descrito na Tabela 1.

Das 41 hemoculturas positivas, 35 eram de pacientes com sepse precoce e 6 de sepse tardia. Todos os microrganismos Gram-positivos isolados apresentaram sensibilidade à vancomicina. A principal cepa isolada pertence ao Grupo *Staphylococcus* (coagulase negativa) (82,9%, n=34), o qual apresentou 93,5% de resistência à oxacilina para as infecções precoces e 100% para as infecções tardias. A mesma cepa apresentou 54,8% de resistência à gentamicina para os casos de sepse precoce e 66,6% para sepse tardia, conforme Tabela 1.

**Tabela 1.** Perfil de sensibilidade dos microrganismos identificados nas hemoculturas por tipo de sepse (n = 41).

Microrganismos por tipo de Sepse	Todos % (n)	Oxacilina/Ampicilina % (n)			Gentamicina % (n)			Amicacina % (n)		
		R	S	I	R	S	I	R	S	I
Sepse precoce	85,4 (35)	94,1 (32)	5,9 (2)	-	57,1 (20)	34,3 (12)	8,6 (3)	75,0 (3)	25,0 (1)	-
SCN	88,6 (31)	93,5 (29)	6,5 (2)	-	54,8 (17)	35,5 (11)	9,7 (3)	NA	NA	NA
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	42,9 (15)	93,3 (14)	6,7 (1)	-	53,3 (8)	26,7 (4)	20,0 (3)	NA	NA	NA
<i>Staphylococcus capitis</i>	14,3 (5)	100,0 (5)	-	-	100,0 (5)	-	-	NA	NA	NA
SDE	14,3 (5)	80,0 (4)	20,0 (1)	-	60,0 (3)	40,0 (2)	-	NA	NA	NA
<i>Staphylococcus hominis</i>	11,4 (4)	100,0 (4)	-	-	-	100,0 (4)	-	NA	NA	NA
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,9 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-	NA	NA	NA
<i>Staphylococcus hom.</i> + SE	2,9 (1)	100,0 (1)	-	-	-	100,0 (1)	-	NA	NA	NA
<i>Enterobacter cloacae c.</i>	5,7 (2)	100,0 (2)	-	-	50,0 (1)	50,0 (1)	-	50,0 (1)	50,0 (1)	-
<i>Acinetobacter baumannii c.</i>	2,9 (1)	NA	NA	NA	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i> ESBL+	2,9 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
Sepse tardia	14,6 (6)	100,0 (5)	-	-	80,0 (4)	-	20,0 (1)	100,0 (2)	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	50,0 (3)	100,0 (3)	-	-	66,6 (2)	-	33,3 (1)	NA	NA	NA
<i>Acinetobacter baumannii c.</i> + SE	16,7 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	16,7 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> <sup>a</sup>	16,7 (1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NOTA: SDE: Sem definição de espécie. SCN: Grupo *Staphylococcus* (coagulase negativa). *Acinetobacter baumannii c.*: *Acinetobacter baumannii complex*. *Acinetobacter baumannii c + SE*: *Acinetobacter baumannii complex + Staphylococcus epidermidis*. *Staphylococcus hom.* + SE: *S. hominis + S. epidermidis*. *Enterobacter cloacae c.*: *Enterobacter cloacae complex*. ESBL: Beta-Lactamase de Espectro Estendido. R: Resistente, S: Sensível, I: Intermediário, NA: não se aplica. <sup>a</sup>Apresentou sensibilidade apenas à vancomicina e resistência à cefotaxima, ceftriaxona e cefepime. <sup>a</sup>Apresentou sensibilidade intermediária à penicilina. Realizaram mais de uma hemocultura: 5 pacientes com sepse precoce e um paciente com sepse tardia.

Na sepse precoce, observamos um caso de sensibilidade e um caso de resistência em relação ao antimicrobiano cefotaxima para a cepa *Enterobacter cloacae complex* e um caso de resistência para *Acinetobacter baumannii complex*. Os resultados da avaliação da sensibilidade frente ao cefepime mostraram que três cepas apresentaram resistência (*Acinetobacter baumannii complex*, *Klebsiella oxytoca* ESBL+ e *Enterobacter cloacae complex*) e uma cepa de *Enterobacter cloacae complex* apresentou sensibilidade. Nos casos de sepse tardia, foi observado o mesmo resultado obtido com a cefotaxima.

Nos casos de sepse tardia, os microrganismos *Serratia marcescens*, *Streptococcus viridans* e *Acinetobacter baumannii complex* foram resistentes a cefotaxima em todas as amostras. O mesmo resultado foi obtido frente a cefepime. Todos pacientes, incluindo sepse precoce e tardia, utilizaram vancomicina associada a outros antimicrobianos, sendo a associação com amicacina a mais frequente. O período de tratamento com vancomicina variou desde 1 até 37 dias, sendo que a maioria (73,2%), recebeu

tratamento por mais de 10 dias. As demais prescrições incluíram gentamicina, ampicilina, cefepime, meropenem, ampicilina associada à sulbactam e penicilina.

Considerando somente os pacientes que tiveram hemocultura positiva (n=41), a principal terapia empírica inicial escolhida foi a combinação gentamicina e ampicilina (tratamento 1, n=28, 68,3%). Os outros tratamentos foram penicilina e gentamicina (tratamento 2, n=2, 4,9%) e vancomicina (tratamento 3, n=11, 26,8%). O perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados frente as terapias empíricas e desfecho por tipo de sepse é apresentado na Tabela 2.

Ao avaliar todos os pacientes do estudo, mesmo aqueles com hemocultura negativa, dos 17 casos que iniciaram a terapia com vancomicina, 5 foram precedentes a primeira hemocultura positiva (3 casos de sepse precoce e 2 de sepse tardia), e 5 não apresentaram hemocultura positiva (3 casos de sepse precoce e 2 de tardia). Os desfechos verificados para os casos estudados foram 80,3% de alta hospitalar (41 casos) e apenas 4 pacientes progrediram para óbito.

**Tabela 2.** Perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados frente as terapias empíricas e desfecho por tipo de sepse (n = 41).

Microrganismo por tipo de sepse e perfil de sensibilidade	Todos % (n)	T1	T2	T3	Desfecho% (n)		
		% (n)	% (n)	% (n)	Alta	Óbito	NI
<b>Sepse precoce</b>	85,4 (35)	71,4 (25)	5,7 (2)	22,9 (8)	77,1 (27)	8,6 (3)	14,3 (5)
<b>Grupo Staphylococcus (coagulase negativa) - SCN</b>							
<b>Staphylococcus epidermidis</b>	42,9 (15)	66,7 (10)	6,6 (1)	26,7 (4)	80,0 (12)	13,3 (2)	6,7 (1)
Sensível	40,0 (6)	20,0 (2)	-	100,0 (4)	33,3 (4)	50,0 (1)	100,0 (1)
Resistente	46,6 (7)	60,0 (6)	100,0 (1)	-	50,0 (6)	50,0 (1)	-
Intermediário	13,4 (2)	20,0 (2)	-	-	16,7 (2)	-	-
<b>Staphylococcus capitis</b>	14,3 (5)	100,0 (5)	-	-	80,0 (4)	-	20,0 (1)
Resistente	100,0 (5)	100,0 (5)	-	-	100,0 (4)	-	100,0 (1)
<b>SDE</b>	14,3 (5)	40,0 (2)	-	60,0 (3)	60,0 (3)	20,0 (1)	20,0 (1)
Sensível	80,0 (4)	50,0 (1)	-	100,0 (3)	66,7 (2)	100,0 (1)	100,0 (1)
Resistente	20,0 (1)	50,0 (1)	-	-	33,3 (1)	-	-
<b>Staphylococcus hominis</b>	11,4 (4)	100,0 (4)	-	-	50,0 (2)	-	50,0 (2)
Sensível	100,0 (4)	100,0 (4)	-	-	100,0 (2)	-	100,0 (2)
<b>Staphylococcus haem.</b>	2,9 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
Resistente	100,0 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
<b>Staphylococcus hom. + SE</b>	2,9 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
Sensível	100,0 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
<b>Enterobacter cloacae complex</b>	5,7 (2)	-	50,0 (1)	50,0 (1)*	100,0 (2)*	-	-
Resistente	100,0 (1)	-	100,0 (1)	-	100,0 (1)	-	-
<b>Acinetobacter baumannii c.</b>	2,9 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
Resistente	100,0 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
<b>Klebsiella oxytoca ESBL+</b>	2,9 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
Resistente	100,0 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
<b>Sepse tardia</b>	14,6 (6)	50,0 (3)	-	50,0 (3)	66,6 (4)	-	33,4 (2)
<b>Staphylococcus epidermidis</b>	50,0 (3)	33,3 (1)	-	66,7 (2)	100,0 (3)	-	-
Sensível	66,7 (2)	-	-	100,0 (2)	66,7 (2)	-	-
Resistente	33,3 (1)	100,0 (1)	-	-	33,3 (1)	-	-
<b>Acinetobacter baumannii c.+ SE</b>	16,7 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
Resistente	100,0 (1)	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-	-
<b>Serratia marcescens</b>	16,7 (1)	-	-	100,0 (1)*	-	-	100,0 (1)*
<b>Streptococcus viridans</b>	16,7 (1)	100,0 (1)	-	-	-	-	100,0 (1)
Intermediário	100,0 (1)	100,0 (1)	-	-	-	-	100,0 (1)

NOTA: SDE: Sem definição de espécie. SCN: Grupo Staphylococcus (coagulase negativa). *Acinetobacter baumannii c.*: *Acinetobacter baumannii complex*. *Acinetobacter baumannii c + SE*: *Acinetobacter baumannii complex + Staphylococcus epidermidis*. *Staphylococcus hom. + SE*: *Staphylococcus hominis + Staphylococcus epidermidis*. *Staphylococcus haem.*: *Staphylococcus haemolyticus*. ESBL: Beta-Lactamase de Espectro Estendido. T1: Associação Gentamicina e Ampicilina. T2: Associação Gentamicina e Penicilina. T3: Vancomicina. NI: não informado no prontuário. \* Tratamento inicial com vancomicina, porém não foi testado esse antimicrobiano, visto que a bactéria isolada foi bacilo gram negativo. NI: não informado no prontuário. Nas informações de sensibilidade foram excluídas as linhas onde não havia resultado.

A avaliação da função renal foi realizada por 58,8% dos pacientes através da classificação KDIGO baseada na dosagem da creatinina sérica. Destes, 33,3% apresentavam somente um resultado de creatinina sérica, não possibilitando a classificação de possível lesão renal aguda. A lesão renal aguda foi classificada como estágio zero em 60% dos casos. Apenas 1 paciente foi classificado como estágio 1 (aumento de creatinina maior que 0,3 mg/dL) e outro como estágio 3 (aumento maior que 200% do resultado prévio).

A análise estatística da relação entre a classificação do tipo de sepse e o desfecho não mostrou diferença significativa entre os grupos sepse precoce e sepse tardia (p=0,572). Também não foi observada relação entre a concordância com o protocolo de tratamento e o desfecho (p=0,555); assim como entre a concordância do tratamento com a hemocultura e o desfecho (p=0,112). Os dados são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3.** Relação entre a classificação de sepse, protocolo de tratamento, hemoculturas e desfechos (n = 41).

Variáveis avaliadas	% (n)	Desfecho % (n)			Valor p
		Alta	Óbito	NI	
<b>Todos</b>	100,0 (41)	75,6 (31)	7,3 (3)	17,0 (7)	
<b>Classificação da sepse</b>					0,572
Precoce	85,4 (35)	77,1 (27)	8,6 (3)	14,3 (5)	
Tardia	14,6 (6)	66,6 (4)	-	33,4 (2)	
<b>Concordância com protocolo de tratamento</b>					0,555
Sim	46,3 (19)	51,6 (16)	33,3 (1)	28,6 (2)	
Não	53,7 (22)	48,4 (15)	66,7 (2)	71,4 (5)	
<b>Concordância do tratamento com hemocultura</b>					0,112
Sim	56,0 (23)	58,0 (18)	100,0 (3)	28,6 (2)	
Não	44,0 (18)	42,0 (13)	-	71,4 (5)	

NOTA: NI: não informado no prontuário. \*Alguns pacientes realizaram mais de uma hemocultura.

## Discussão

A maioria dos pacientes que utilizaram vancomicina para o tratamento da sepse neonatal apresentaram resultado positivo na hemocultura. Os casos em que o tratamento foi continuado mesmo com resultado de hemocultura negativo, justificam-se devido limitações na sensibilidade do exame. Nesse contexto, o volume de sangue coletado é uma das variáveis mais críticas para a positividade, visto que volumes baixos podem reduzir a sensibilidade. Por outro lado, quanto menor o peso do neonato, menor será o volume preconizado para coleta<sup>10</sup>. Uma vez que a sensibilidade estimada da hemocultura é de 80%, quando o paciente apresenta sintomas e não há melhora clínica, o curso completo do antibiótico é recomendado, independente do resultado da hemocultura<sup>6</sup>. Outro fator que pode interferir no resultado da hemocultura é o início da antibioticoterapia antes da coleta, o que ocorreu em raros casos. Conforme a Organização Pan-Americana de Saúde, a coleta da hemocultura deve ser antes do uso do antibiótico para evitar essa interferência no diagnóstico<sup>11</sup>.

Considerando-se os casos com hemoculturas positivas, aproximadamente metade dos tratamentos realizados concordaram com as recomendações de terapia para neonatologia (46,3%)<sup>6</sup>. Os casos discordantes foram aqueles em que foi realizado o tratamento com vancomicina, apesar de o microrganismo apresentar sensibilidade a outro antibiótico ou não apresentar indicação para o uso dessa droga, como no tratamento da sepse causada por enterobactérias. Os casos discordantes foram: sensíveis à gentamicina (10 casos - 71,4%), sensível à gentamicina e oxacilina (2 casos - 14,3%) e enterobactérias sem indicação de uso de vancomicina (2 casos - 14,3%). Os pacientes com sepse causada por enterobactérias tiveram a terapia empírica com vancomicina posteriormente descontinuada e o tratamento adequado foi prescrito, porém uma avaliação mais rigorosa pode evitar essa exposição e possíveis casos de resistência à droga.

O perfil de microrganismos identificados em hemoculturas de neonatos mostrou que o antibiograma poderia auxiliar na redução do uso de vancomicina, uma vez que, ao identificar um microrganismo sensível à gentamicina ou oxacilina, a indicação é suspender o uso de vancomicina e utilizar algum desses antimicrobianos, os quais apresentam menor toxicidade<sup>12</sup>. Por outro lado, a maioria dos tratamentos com vancomicina estão de acordo com os resultados das hemoculturas (56%), já que a maior parte das cepas mostrou resistência a outros antimicrobianos e sensibilidade somente à vancomicina.

O uso empírico de vancomicina pode estar associado à prevalência do grupo *Staphylococcus coagulase negativa* (SCN), o qual apresentou alta taxa de resistência à oxacilina e moderada resistência à gentamicina na população estudada. Entretanto, vários estudos apontam a necessidade de uso racional dessa droga<sup>13-15</sup>. Em estudo conduzido por 7 anos, na Holanda, a maioria dos pacientes com sepse causada por SCN foi tratada com sucesso com cefazolina e o uso de vancomicina pode ser restrito a casos específicos. Apesar do uso de cefazolina por um longo período de tempo, os valores de concentração inibitória mínima permaneceram baixos e na faixa suscetível<sup>13</sup>. Já nos Estados Unidos, a avaliação de um protocolo de uso de vancomicina em dois hospitais demonstrou que a exposição de recém-nascidos à vancomicina foi significativamente reduzida sem afetar a segurança do paciente a curto prazo<sup>14</sup>. O maior uso de antibióticos na UTI Neonatal ocorre como terapia empírica. Portanto, é importante avaliar estratégias para reduzir o uso geral da vancomicina desde o

início, e não apenas interromper a terapia, quando as culturas não gerarem um patógeno suscetível apenas à vancomicina<sup>15</sup>.

O grupo SCN foi o mais prevalente nos resultados das hemoculturas. Nossos resultados são semelhantes a estudos conduzidos no Brasil e nos Estados Unidos que mostram que os principais microrganismos causadores de sepse tardia em bebês prematuros em UTIs Neonatais pertencem a esse grupo<sup>16-18</sup>. A grande maioria desses microrganismos isolados em nosso estudo apresentaram resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, tornando o uso de vancomicina indicado para as infecções comprovadas.

Apesar de não encontrarmos em nossos resultados de hemoculturas microrganismos resistentes à vancomicina, há relatos na literatura de emergência de resistência a essa droga por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e *Enterococcus faecium*. Um desses estudos descreveu surto causado por *Enterococcus* resistente à vancomicina na Grécia em UTI Neonatal<sup>19</sup>. Outro estudo na França mostrou que uma população clonal de *S. capitatus* resistente à metilina e com sensibilidade reduzida à vancomicina se espalhou em várias UTIs neonatais<sup>20</sup>. Esses estudos reforçam a importância da redução do uso empírico de vancomicina para evitar o desenvolvimento de resistência<sup>15</sup>.

A maioria dos pacientes foram classificados como sepse precoce, os quais apresentaram predominantemente o microrganismo SCN na hemocultura (88,6%). Estudos prévios encontraram resultados diferentes dos nossos, visto que reportaram predomínio de patógenos Gram negativos como causadores da sepse precoce<sup>21,22</sup>. Os principais microrganismos envolvidos na sepse precoce descritos na literatura são *Streptococcus* do grupo B e *Escherichia coli*, os quais são colonizadores do trato genital materno e podem contaminar o líquido amniótico, placenta ou canal vaginal. Por outro lado, os *Staphylococcus coagulase negativa* são mais frequentemente associados à sepse tardia, a qual está relacionada a possível contaminação nosocomial no período neonatal, especialmente em pacientes com muito baixo peso ao nascer<sup>23</sup>. Dessa forma, grande parte dos pacientes com sepse precoce estudados também podem ter como origem da infecção a contaminação nosocomial.

Nossos resultados de pacientes com sepse tardia assemelham-se a outros estudos, visto que a maioria dos microrganismos isolados (50%) foram identificados como *Staphylococcus coagulase negativa*<sup>16,18</sup>. Um desses estudos que avaliou 6.956 neonatos com sepse tardia atendidos nos centros clínicos do *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network* observou que 48% das infecções eram causadas por SCN<sup>16</sup>. Outro estudo que incluiu 357 neonatos com sepse tardia no Brasil também observou predomínio de SCN como agente etiológico, visto que em 60% dos casos foi isolado microrganismo desse grupo<sup>18</sup>. Além disso, todos esses isolados foram resistentes à betalactâmicos, conforme já referido em estudo prévio<sup>15</sup>.

Dos 17 casos que iniciaram a terapia com vancomicina, 5 foram precedentes a primeira hemocultura positiva e 5 não apresentaram hemocultura positiva, sugerindo o uso empírico de vancomicina em desacordo com os resultados dos exames laboratoriais. Com relação ao período de tratamento com vancomicina, o mesmo apresentou elevada variação. Nossos registros demonstram que tratamentos extremamente curtos estão relacionados a óbito e tratamentos longos foram aqueles que tiveram pequenos intervalos durante a intervenção.

Na maior parte dos casos avaliados, o tratamento com vancomicina durou mais de 10 dias (73,2%). Já em um estudo de coorte

desenvolvido com 126 neonatos de muito baixo peso ao nascer, em hospital terciário em Israel, demonstrou que o período de tratamento predominante foi de 5 dias (38,1%), seguido de 6 a 7 dias (25,4%), 8 a 10 dias (24,6%). Tratamento maior que 10 dias foi utilizado por 11,9% dos pacientes, os quais foram diagnosticados com endocardite infecciosa ou trombose aórtica. O tratamento da sepse não complicada com vancomicina por 5 dias após a última hemocultura positiva parece estar associado a um resultado satisfatório<sup>24</sup>. A antibioticoterapia prolongada em prematuros de alto risco está associada a alterações no microbioma, e em relação a SCN, a duração da terapia de três a cinco dias pode ser suficiente<sup>15</sup>.

A maioria dos pacientes (58,8%) realizou avaliação da função renal através da dosagem da creatinina sérica, entretanto esforços para ampliar o acompanhamento desse marcador podem melhorar a assistência a esses pacientes. Além disso, a solicitação seriada da creatinina sérica pode ser ampliada, para possibilitar a classificação, conforme descrito na literatura<sup>9</sup>. Considerando os pacientes avaliados, o uso da vancomicina pode estar relacionado ao desenvolvimento de lesão renal aguda em raros casos, pois somente dois pacientes foram classificados como estágio superior a zero. Um estudo prévio com pacientes pediátricos reportou lesão renal aguda relacionada ao uso de vancomicina em 12,2% dos pacientes, superior ao encontrado em nosso estudo, porém essa diferença pode estar relacionada a diferença no número de pacientes estudados e diferenças na faixa etária<sup>25</sup>.

A baixa taxa de óbito da amostra mostrou alta efetividade do tratamento dos neonatos com sepse. Dos casos que evoluíram para o óbito, 2 pacientes apresentaram hemocultura positiva para *S. epidermidis*, 1 para SCN e 1 caso com hemocultura negativa. Os mesmos apresentaram tratamento com vancomicina 100% concordante com os antibiogramas, uma vez que os microrganismos isolados apresentavam resistência aos demais antibióticos.

Este estudo apresentou algumas limitações. O desenvolvimento em um único hospital e com uma amostra pequena pode diminuir a validade externa dos resultados. A coleta de hemocultura após início da antibioticoterapia que ocorreu em raros casos e o uso de vancomicina como primeira escolha terapêutica podem ser considerados fatores confundidores, dificultando a interpretação dos resultados. Com relação à limitação técnica relacionada à sensibilidade da hemocultura, a associação da PCR quantitativa em tempo real (qPCR) poderia auxiliar no diagnóstico. A qPCR possui alta sensibilidade e especificidade, e não seria prejudicada pela utilização de antimicrobianos antes da coleta ou pela viabilidade do microrganismo na hora da coleta. Essa ferramenta já vem sendo utilizada em centros especializados em tuberculose e poderia auxiliar significativamente no diagnóstico e acompanhamento do tratamento da sepse neonatal. Apesar de possuir um custo maior, em se tratando de neonatologia, a velocidade de identificação poderia direcionar a terapia correta, que diminuiria o tempo de internação e, no final, geraria um custo menor<sup>26</sup>.

A análise estatística não mostrou relação do desfecho com a classificação do tipo de sepse, nem com o protocolo de tratamento, nem com a hemocultura. Isso pode ter ocorrido devido a limitação na quantidade de pacientes estudados, sendo necessários outros estudos. Nosso estudo possui a perspectiva de ampliação com a avaliação da concentração sérica de vancomicina em pacientes neonatos com diagnóstico de sepse afim de relacionar os resultados de exames laboratoriais e clínicos.

## Conclusão

As cepas de SCN resistentes à oxacilina foram as principais causadoras da sepse neonatal. A gentamicina mostrou ser uma opção terapêutica em alguns casos, podendo reduzir o uso empírico de vancomicina. Os resultados deste estudo podem nortear o planejamento de estratégias de redução de uso de antibióticos com maior potencial de toxicidade como a vancomicina e, ao mesmo tempo, auxiliar na escolha e manutenção da terapia mais indicada.

## Fonte de financiamento

Os autores declaram que a pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

## Colaboradores

RHS e KGL contribuíram com a coleta, análise de dados e escrita do manuscrito. CHSB contribuiu com a coleta de dados e revisão do manuscrito. KHS contribuiu com a análise dos dados e revisão do manuscrito. HB contribuiu com a análise de dados, coordenação da pesquisa e revisão do manuscrito.

## Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse em relação a esse artigo.

## Referências

- Rodrigues FD, Bertoldi AD. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. Cien Saude Colet. 2010;15(suppl 1):1239–47.
- Silva ACB, Anchieta LM, Lopes MFD, et al. Inadequate use of antibiotics and increase in neonatal sepsis caused by resistant bacteria related to health care assistance: a systematic review. Brazilian J Infect Dis. 2018;22(4):328–37.
- Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos, 2ª ed. São Paulo, Atheneu, 1996: 792 p.
- Enk I. Como reduzir o uso de Vancomicina em Unidades Neonatais, 2013. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2015/02/VANCOMICINA-DOCUMENTO-CIENTIFICO2013.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/VANCOMICINA-DOCUMENTO-CIENTIFICO2013.pdf) 2013. Acesso em: 19 Fev 2020.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Atenção à Saúde do Recém-Nascido Guia para os Profissionais de Saúde Volume Intervenções comuns, icterícia e infecções, 1ª ed. Brasília, Editora MS, 2011: 164 p.
- Guedes ALL, Cardoso AMJ, Cuconato GLB, et al. Diretrizes Clínicas, Protocolos Clínicos – Sepse Neonatal, 2013. Disponível em: [www.fhemig.mg.gov.br](http://www.fhemig.mg.gov.br). Acesso em 19 Fev 2020.
- Luna CM, Rodríguez-Noriega E, Bavestrello L, et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. Brazilian J Infect Dis. 2010;14:119–27.

8. Calil R, Caldas JPS. Uso Racional e Seguro de Antibióticos em Neonatologia, 2012. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/pdfs/USO\\_RACIONAL\\_SEGURO\\_ANTIBIOTICOS\\_NEONATOLOGIA2.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/USO_RACIONAL_SEGURO_ANTIBIOTICOS_NEONATOLOGIA2.pdf). Acesso em 19 Feb 2020.
9. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, *et al.* AKI in hospitalized children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):554–61.
10. Araujo MRE de. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. *J Infect Control.* 2012;1(1):8–19.
11. Organização Pan-Americana da Saúde. Centro Latino-Americano de Perinatologia, Saúde da Mulher e Reprodutiva. Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia, 2016. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34361/9789275719640-por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 05 Ago 2020.
12. Patel SJ, Saiman L. Antibiotic Resistance in Neonatal Intensive Care Unit Pathogens: Mechanisms, Clinical Impact, and Prevention Including Antibiotic Stewardship. *Clin Perinatol.* 2010; 37(3):547–63.
13. Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, *et al.* Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(4):273–8.
14. Hemels MAC, Van Den Hoogen A, Verboon-Macielek MA, *et al.* A seven-year survey of management of coagulase-negative staphylococcal sepsis in the neonatal intensive care unit: Vancomycin may not be necessary as empiric therapy. *Neonatology.* 2011;100:180–5.
15. Sánchez PJ, Moallem M, Cantey JB, *et al.* Empiric therapy with vancomycin in the neonatal intensive care unit: let's "get smart" globally! *J Pediatr.* 2016;92(5):432–5.
16. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, *et al.* Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110(2):285–91.
17. Jean-Baptiste N, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, *et al.* Coagulase-Negative Staphylococcal Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(7):679–86.
18. de Souza Rugolo LMS, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, *et al.* Late-Onset Sepsis in very Low Birth Weight Infants: A Brazilian Neonatal Research Network Study. *J Trop Pediatr.* 2014;60(6):415–21.
19. Iosifidis E, Evdoridou I, Agakidou E, *et al.* Vancomycin-resistant Enterococcus outbreak in a neonatal intensive care unit: epidemiology, molecular analysis and risk factors. *Am J Infect Control.* 2013;41(10):857-861.
20. Rasigade JP, Raulin O, Picaud JC, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus capitis* with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset sepsis in intensive care neonates. *PLoS One.* 2012;7(2):e31548.
21. Fahmey SS. Early-onset sepsis in a neonatal intensive care unit in Beni Suef, Egypt: Bacterial isolates and antibiotic resistance pattern. *Korean J Pediatr.* 2013;56(8):332–7.
22. Waheed M, Laeeq A, Maqbool S. The etiology of neonatal sepsis and patterns of antibiotic resistance. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2003;13(8):449–52.
23. Imonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, *et al.* Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21–47.
24. Linder N, Lubin D, Hernandez A, *et al.* Duration of vancomycin treatment for coagulase-negative *Staphylococcus* sepsis in very low birth weight infants. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(1):58–64.
25. Moffett BS, Morris J, Kam C, *et al.* Vancomycin associated acute kidney injury in pediatric patients. *PLoS One.* 2018;13(10).
26. Appel KL de A, Reis RBJ, Martins A de S, *et al.* Presença de *Staphylococcus epidermidis* em recém-nascidos com infecção grave em UTI neonatal. *Perspect Exp e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educ em Saúde.* 2016;1:22–5.