

Artigo Original

Open Access

## Caracterização da adesão à monoterapia guiada por hemocultura no tratamento de infecções neonatais em uma maternidade escola

Jeanine Morais PEREIRA<sup>1</sup> , Hannah Iorio DIAS<sup>3</sup> , Nerci de Sá CIARLINI<sup>3</sup> , Jéssica Sales de ALBUQUERQUE<sup>1</sup> , Francisca Jéssica TIMBÓ<sup>1</sup> , Francisco Cardoso NETO<sup>1</sup> , Elana Figueiredo CHAVES<sup>2</sup> , Keline Santana NOBRE<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Maternidade Escola Assis Chateaubriand/Universidade Federal do Ceará; <sup>2</sup>Maternidade Escola Assis Chateaubriand/EBSERH; <sup>3</sup> Universidade Federal do Ceará

Autor correspondente: Pereira, JM, jeanine.mp@hotmail.com

Submetido em: 28-10-2021 Reapresentado em: 24-02-2022 Aceito em: 07-03-2022

Revisão por pares: revisores cegos

### Resumo

**Objetivo:** Caracterizar as hemoculturas positivas e a adesão médica à monoterapia antimicrobiana guiada por hemocultura, assim como os fatores associados a esta prática, em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). **Métodos:** Estudo transversal e retrospectivo realizado por meio das fichas de notificações de infecções relacionada à assistência à saúde em recém-nascidos internados com hemocultura positiva de janeiro a dezembro 2019, na UTIN de uma maternidade escola em Fortaleza, Brasil. Coletou-se dados demográficos e clínicos dos recém-nascidos, assim como antimicrobianos utilizados e resultados de hemoculturas. A adesão à monoterapia foi considerada quando houve prescrição de apenas um antimicrobiano sensível ao microrganismo isolado. A análise dos dados foi feita através dos Softwares Excel® e GraphPad Prism. **Resultados:** Foram incluídas 62 hemoculturas positivas provenientes de 48 recém-nascidos. Destes, a maioria era do sexo feminino (54,2%), pré-termo extremo (29,2%) e de extremo baixo peso ao nascer (35,4%). As bactérias Gram-positivas (59,7%) foram as mais isoladas, principalmente o *Staphylococcus epidermidis* (54,1%) e *Staphylococcus haemolyticus* (18,9%). A vancomicina (21%) foi o antimicrobiano mais prescrito, seguido da oxacilina (19,4%). Com relação à adesão, observou-se que 53,2% das prescrições não aderiram à monoterapia. Por outro lado, a adesão à monoterapia foi observada em 53,3% dos casos de alta hospitalar. A adesão à monoterapia foi mais frequente após o isolamento de fungos (75%) e bactérias Gram negativas (66,7%), do que após o isolamento de bactérias Gram-positivas (32,4%). Ademais, as infecções por bactérias Gram-negativas foram significativamente associadas com a adesão à monoterapia ( $p = 0,03$ , risco relativo = 1,82), enquanto as infecções por bactérias Gram-positivas foram significativamente associadas com a não adesão à monoterapia ( $p = 0,01$ , risco relativo = 0,48). Não foram encontradas associações estatisticamente significativa entre as outras variantes analisadas. **Conclusão:** Adesão à monoterapia antimicrobiana guiada por hemocultura ocorreu em menos da metade dos tratamentos em recém-nascidos prematuros e de baixo peso. As bactérias Gram positivas estão relacionadas a não adesão à monoterapia. Observou-se, também, uma maior prevalência de prescrição de vancomicina e presença de *Staphylococcus* spp (em maioria resistente à oxacilina).

**Palavras-chave:** Sepsis; Antibacterianos; Recém-nascido; Hemocultura; Unidades de terapia intensiva neonatal.

## Characterization of the adherence to hemoculture-guided monotherapy for the treatment of neonatal infections in a teaching maternity hospital

### Abstract

**Objective:** To characterize positive blood cultures and medical adherence to blood culture-guided antimicrobial monotherapy, as well as factors associated with this practice, in a neonatal intensive care unit (NICU). **Methods:** A cross-sectional retrospective study carried out using notification forms of infections related to healthcare in newborns hospitalized with positive blood cultures from January to December 2019, in the NICU of a teaching maternity hospital from Fortaleza, Brazil. Demographic and clinical data of the newborns were collected, as well as antimicrobials used and blood culture result. Adherence to monotherapy was considered when there was prescription of only one antimicrobial agent sensitive to the isolated microorganism. Data analysis was performed using Excel® and GraphPad Prism softwares. **Results:** 62 positive blood cultures from 48 newborns were included. Of these, the majority were female (54,2%), extremely preterm (29,2%) and had extremely low birth weight (35,4%). Gram-positive bacteria (59,7%) were the most isolated, mainly *Staphylococcus epidermidis* (54,1%) and *Staphylococcus haemolyticus* (18,9%). Vancomycin (21%) was the most prescribed antimicrobial, followed by oxacillin (19,4%). Regarding adherence, it was observed that 53.2% of prescriptions did not adhere to monotherapy. On the other hand, adherence to monotherapy was observed in 53.3% of hospital discharge cases. Adherence to monotherapy was more frequent after detection of fungi (75%) and Gram-negative bacteria (66,7%) than after detection of Gram-positive bacteria (32,4%). Furthermore, infections with Gram-negative bacteria were significantly associated with adherence to monotherapy ( $p = 0.03$ , relative risk = 1.82), while infections with Gram-positive bacteria were significantly associated with non-adherence to monotherapy ( $p = 0.01$ , relative risk = 0.48). No statistically significant associations were found between the other analyzed variants. **Conclusion:** Adherence to antimicrobial monotherapy guided by blood culture occurred in less than half of the therapies in preterm and low birth weight newborns. Gram positive bacteria are related to non-adherence to monotherapy. There were also high prevalence rates of vancomycin prescription and of *Staphylococcus* spp (mostly resistant to oxacillin).

**Keywords:** Sepsis; Antimicrobials; Newborn; Blood culture; Intensive care units, Neonatal.



## Introdução

O período neonatal, que compreende os primeiros 28 dias de vida, é considerado o mais vulnerável para a sobrevivência de um indivíduo, principalmente devido à grande suscetibilidade a infecções. O sistema imune imaturo, o baixo peso ao nascer e a necessidade de procedimentos invasivos podem explicar essa maior predisposição a infecções, em especial as relacionadas à assistência em saúde, e limitar a sobrevida desses recém-nascidos.<sup>1</sup>

As Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (IRAS) em neonatologia são aquelas adquiridas durante a assistência em um hospital ou outra unidade de saúde nos processos de prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de doenças. Elas são classificadas como precoces quando se manifestam nas primeiras 48 horas de vida, e como tardias quando se manifestam depois de 48 horas de vida.<sup>2,3</sup> A sepsé neonatal tardia é uma das principais causas de mortalidade e atinge aproximadamente 60% dos recém-nascidos no Brasil.<sup>4</sup>

O tratamento das IRAS é realizado por meio do uso de antimicrobianos, sendo comum o uso de terapia combinada no tratamento empírico. Este consiste em administrar dois ou mais antimicrobianos com espectros de ação diferentes, considerando os microrganismos prováveis e o sítio de infecção, até que os resultados das culturas sejam liberados. O conhecimento do perfil de sensibilidade e resistência microbiana da instituição pode ajudar na seleção dos antimicrobianos empíricos mais adequados e viabilizar uma recuperação mais rápida e segura para o recém-nascido.<sup>5</sup>

Imediatamente após uma confirmação diagnóstica/laboratorial do microrganismo envolvido na infecção, se recomenda adequar o tratamento ao perfil de sensibilidade observado e preferir prescrever monoterapia antimicrobiana, no caso de isolamento de um único patógeno.<sup>6,7</sup> A monoterapia antimicrobiana guiada por cultura diminui a toxicidade do tratamento e a seleção de patógenos multirresistentes, que por sua vez aumentam morbidade, mortalidade, custos e tempo de internação hospitalar. No entanto, na prática clínica, a não-adesão à monoterapia é frequente e pode estar relacionada a incertezas no diagnóstico, negligência frente a gravidade da resistência bacteriana e/ou insegurança por parte da equipe médica.<sup>8,9,10</sup>

No meio hospitalar, a presença de um Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) é de fundamental importância para aumentar a conscientização sobre as práticas de controle e prevenção de infecção, reduzir o surgimento de patógenos nosocomiais multirresistentes e supervisionar o cumprimento de protocolos de prescrição de antimicrobianos. O seguimento dos resultados de cultura liberados é uma ferramenta fundamental do SCIH na avaliação das antibioticoterapias prescritas, no seguimento de pacientes e na construção de indicadores de adesão a protocolos a nível institucional, especialmente em unidades de terapia intensiva.<sup>6</sup>

Neste contexto e considerando a importância do uso racional de antimicrobianos guiado por hemocultura, o presente estudo foi realizado com o objetivo de caracterizar os resultados de hemoculturas positivas e a adesão médica à monoterapia antimicrobiana guiada por hemocultura, assim como os fatores associados a esta prática em uma unidade de terapia intensiva neonatal do nordeste do Brasil.

## Métodos

Trata-se de estudo transversal e retrospectivo realizado por meio da análise das fichas de notificações de IRAS de recém-nascidos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) em uma maternidade escola em Fortaleza, Ceará. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética

da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) que faz parte do complexo hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC) sob o número de parecer: 4.246.797 e C.A.A.E.: 36722120.8.0000.5050.

Os dados do estudo foram retirados das fichas de notificações de IRAS, preenchidas pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) no período de janeiro a dezembro de 2019. As fichas analisadas foram preenchidas por médicos e enfermeiras que fazem parte da equipe da SCIH da instituição do estudo. A amostra do estudo foi do tipo de conveniência.

O local do estudo consiste em uma instituição de referência para gestações de alto risco e neonatologia, que está vinculada ao sistema público de saúde. Possui 204 leitos de internação, dos quais 68 são para atendimentos pediátricos e neonatais e 21 são de UTIN. Nas unidades neonatais consta uma equipe multiprofissional composta por médico, enfermeiro, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo, farmacêutico, nutricionista, psicólogo, assistente social, técnicos de enfermagem, laboratório e de radiologia, além de outros profissionais de apoio e equipe de residentes multiprofissionais.<sup>11,12</sup>

A população foi constituída por recém-nascidos internados em UTIN, cujas fichas para acompanhamento das infecções indicassem prescrição de antimicrobiano, com resultados de hemoculturas positivas e antibiograma, identificando a espécie do microrganismo isolado. Destaca-se que um mesmo recém-nascido poderia ter mais de uma hemocultura positiva durante a internação hospitalar. Os dados foram coletados em formulário elaborado pelos autores e incluíam sexo, idade gestacional ao nascer, peso, diagnóstico ao nascimento, antimicrobianos prescritos, resultados de hemoculturas, tempo de internação na UTIN e desfecho hospitalar. Foram excluídos do estudo os recém-nascidos que foram a óbito ou transferidos para outro hospital com até quatro dias após a coleta da hemocultura, com fichas de notificações de IRAS com preenchimento incompleto e que tiveram suspensão do antimicrobiano antes de ser verificado o resultado da hemocultura.

Um recém-nascido pode ter sua idade gestacional ao nascer classificada como termo (>37 semanas), pré-termo moderado (32 a <37 semanas), muito pré-termo (28 a <32 semanas), pré-termo extremo (<28 semanas). Já em relação ao peso ao nascer é classificado como extremo baixo peso (<1.000g), muito baixo peso (1.000 – 1.449g), baixo peso (1.500 – 2.500g), adequado peso (>2.500g).<sup>13</sup> A classificação descrita anteriormente foi a mesma utilizada neste estudo.

As hemoculturas foram avaliadas quanto ao tipo de microrganismo isolado e quanto ao perfil de sensibilidade do antibiograma. Foram classificados como *Enterococcus* resistente à Vancomicina (VRE) os microrganismos resistentes à vancomicina, como *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*; como *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), aqueles resistentes à ceftriaxona e/ou ceftazidima e/ou cefepima; como *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) os microrganismos resistentes à meropenem e imipenem; e como *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA) os que foram resistentes à oxacilina.<sup>14</sup> A avaliação da adesão à monoterapia foi realizada de 24 a 48h após a liberação do resultado da hemocultura, sendo considerada aderente quando prescrito apenas um antimicrobiano ao qual o microrganismo isolado era sensível.

Os dados foram inseridos e analisados no software *Excel*<sup>®</sup> (versão 2016). As variáveis numéricas foram apresentadas em média, desvio-padrão, frequência absoluta e frequência relativa. Variáveis categóricas foram expostas em frequência, de modo a investigar a adesão à monoterapia. Foi adotado um nível de significância de 5% e na investigação de associação entre as variáveis foi realizado o Teste Exato de Fisher no programa estatístico *GraphPad Prism 6*, versão 6.07.



## Resultados

No período do estudo, foram coletados dados de 48 recém-nascidos, onde foram identificadas 68 hemoculturas positivas. Foram excluídas cinco (7,3%) hemoculturas devido óbito do recém-nascido antes da liberação do resultado da hemocultura e uma (1,5%) devido tratamento suspenso antes do resultado da hemocultura ser liberado. Portanto, foram analisadas 62 hemoculturas. (Figura 1)

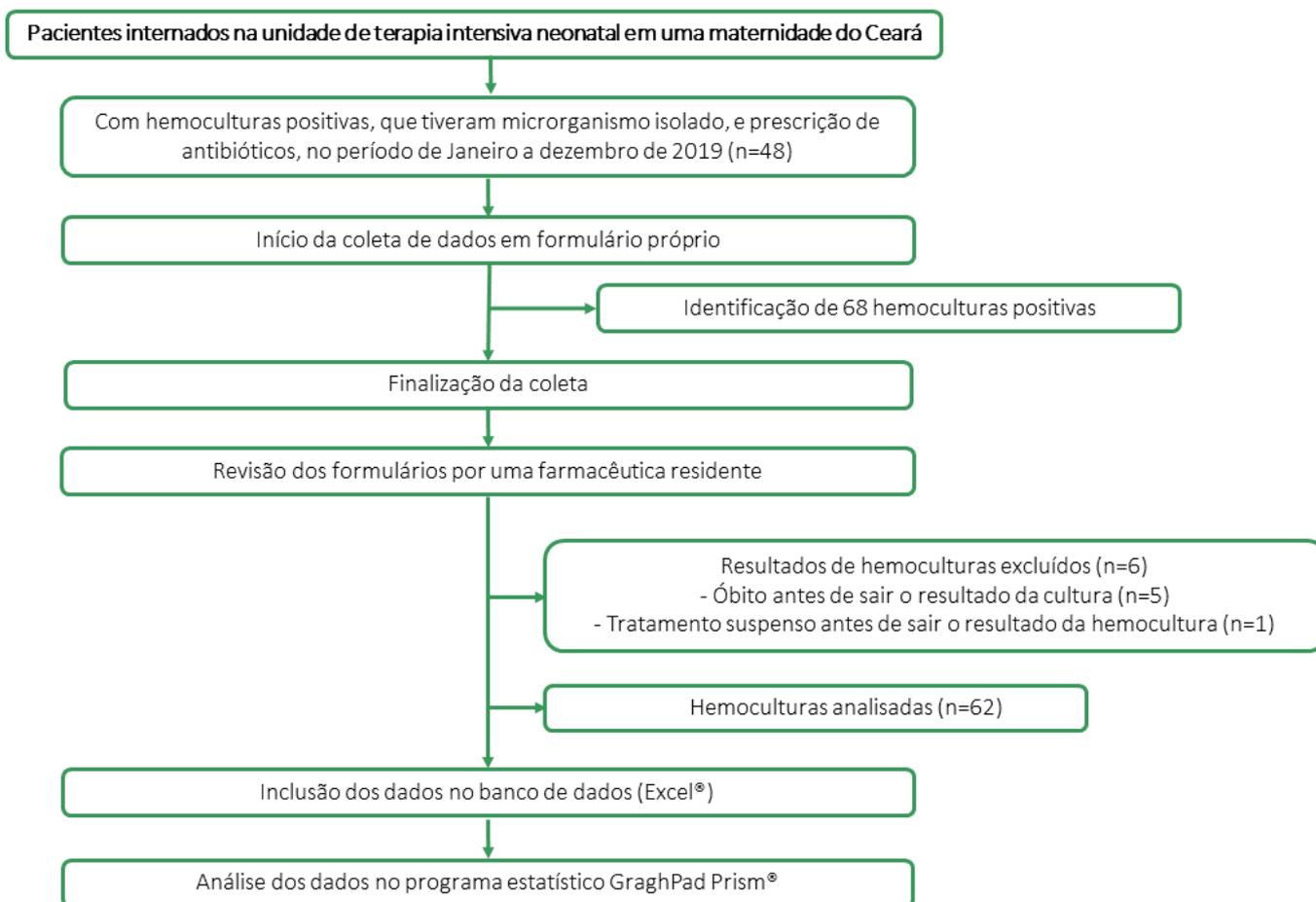
A maioria dos recém-nascidos era do sexo feminino (54,2%, n=26) e pré-termo extremo (29,2%, n=14), com média de idade gestacional de  $30,75 \pm 4,19$  semanas. O peso médio ao nascer foi de  $1.512,8 \pm 801,32$  g, sendo a maioria dos recém-nascidos de extremo baixo peso (35,4%, n=17). A síndrome do desconforto respiratório foi o diagnóstico mais prevalente (54,2%, n= 26), seguido de risco para Infecção Neonatal (INN) (31,3%, n= 15) e INN presumida (10,4%, n=5). Os tipos de infecção tardia mais prevalentes no estudo foram de corrente sanguínea 64% (n=32), enterocolites necrotizantes 18% (n=9) e pneumonias associadas à ventilação mecânica 8% (n=4). Ademais, observou-se que 54,2% (n=26) dos recém-nascidos tiveram alta como desfecho hospitalar e 18,7% (n=9) evoluíram para óbito. A maioria (66,7%, n=32) dos recém-nascidos tiveram um tempo de internação maior que 30 dias, Tabela 1.

Com relação às hemoculturas, na sua maioria foram isolados microrganismos Gram-positivos (59,7%, n=37), principalmente

*Staphylococcus epidermidis* (54,1%, n=20) e *Staphylococcus haemolyticus* (18,9%, n=7). Entre os Gram-negativos (33,9%, n=21) houve prevalência de *Escherichia coli* (19%, n=4). Foram isolados também *Candida albicans* (75%, n=3) e *Candida parapsilosis* (25%, n=1). Foi identificada a presença de microrganismos resistentes à oxacilina (n=32) e de ESBL positivo (n=5) nos resultados de hemoculturas e antibiogramas. Não foram identificados VRE ou KPC. Após os resultados das hemoculturas, o antimicrobiano mais prescrito foi a vancomicina (21,0%, n=13), seguido da oxacilina (19,4%, n=12), cefepima (17,7%, n=11) e amicacina (14,5%, n=9), como indicado na Tabela 1.

Das terapias antimicrobianas dos recém-nascidos analisadas, 53,2% (n=33) indicavam não adesão à monoterapia, sendo 43,5% (n=27) em casos de infecções tardias e 9,7% (n=6) em casos de infecções precoces. Dentre as infecções tardias, a adesão à monoterapia foi observada em 50% (n=16) das infecções primárias de corrente sanguínea, em 22,2% (n=2) das enterocolites necrosantes e em 25% (n=1) de pneumonia associada à ventilação mecânica. Nenhum tipo de infecção teve associação estatisticamente significativa com adesão à monoterapia guiada por hemocultura. Em relação ao desfecho hospitalar, a adesão à monoterapia foi observada em 55,6% (n=5) dos óbitos, em 50% (n=13) dos casos de alta hospitalar e em 38,5% (n=5) das transferências hospitalares, embora não tenha sido observada uma associação significativa entre os eventos.

**Figura 1.** Fluxograma da análise das fichas de notificação de IRAS dos recém-nascidos em uma UTI neonatal de uma maternidade escola, em Fortaleza-CE, Brasil (2019).



**Tabela 1.** Perfil demográfico e clínico dos recém-nascidos com hemoculturas positivas internados em uma UTI neonatal de uma maternidade escola, em Fortaleza-CE, Brasil (2019). (Continua)

Informações	Todos N (%)
<b>Perfil do recém-nascido</b>	
<b>Sexo</b>	
Feminino	26 (54,2)
Masculino	21 (43,8)
Indeterminado <sup>1</sup>	1 (2,0)
Total	48 (100,0)
<b>Idade gestacional ao nascer</b>	
Termo (>37 semanas)	6 (12,5)
Pré-termo moderado (32 a <37 semanas)	16 (33,3)
Muito pré-termo (28 a <32 semanas)	12 (25,0)
Pré-termo extremo (<28 semanas)	14 (29,2)
Total	48 (100,0)
<b>Peso ao nascimento</b>	
Extremo baixo peso (<1.000g)	17 (35,4)
Muito baixo peso (1.000 – 1.449g)	11 (22,9)
Baixo peso (1.500 – 2.500g)	13 (27,1)
Adequado peso (>2.500g)	7 (14,6)
Total	48 (100)
<b>Diagnóstico ao nascimento<sup>2</sup></b>	
Síndrome do desconforto respiratório/desconforto respiratório precoce	26 (54,2)
Risco para infecção neonatal	15 (31,3)
Malformações congênitas	9 (18,7)
Infecção neonatal presumida	5 (10,4)
Outros <sup>3</sup>	17 (35,4)
<b>Classificação da infecção</b>	
Tardia	50 (80,6)
Precoce	12 (19,4)
Total	62 (100)
<b>Tempo de internação na UTIN</b>	
≥ 30 dias	32 (66,7)
< 30 dias	16 (33,3)
Total	48 (100)
<b>Microrganismos</b>	
<b>Bactérias Gram-positivas</b>	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20 (54,1)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7 (18,9)
<i>Staphylococcus hominis</i>	3 (8,1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (8,1)
Outros <sup>4</sup>	4 (10,8)
Total	37 (100,0)
<b>Bactérias Gram-negativas</b>	
<i>Escherichia coli</i>	4 (19,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (14,3)
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	3 (14,3)
<i>Serratia marcescens</i>	3 (14,3)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	3 (14,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (9,5)
Outros <sup>5</sup>	3 (14,3)
Total	21 (100)
<b>Fungos</b>	
<i>Candida albicans</i>	3 (75,0)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (25,0)
Total	4 (100)

**Tabela 1.** Perfil demográfico e clínico dos recém-nascidos com hemoculturas positivas internados em uma UTI neonatal de uma maternidade escola, em Fortaleza-CE, Brasil (2019). (Conclusão)

Informações	Todos N (%)
<b>Padrão de resistência</b>	
<b>Resistência à oxacilina</b>	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20 (62,5)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7 (21,9)
<i>Staphylococcus hominis</i>	3 (9,4)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (3,1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3,1)
Total	32 (100,0)
<b>Resistência expandida aos beta-lactâmicos</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	3 (60,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (20,0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (20,0)
Total	5 (100,0)
<b>Antibióticos prescritos<sup>6</sup></b>	
Vancomicina	13 (21,0)
Oxacilina	12 (19,4)
Cefepima	11 (17,7)
Amicacina	9 (14,5)
Meropenem	7 (11,3)
Metronidazol	6 (9,7)
Gentamicina	5 (8,1)
Teicoplanina	5 (8,1)
Ampicilina	4 (6,4)
Piperacilina/tazobactam	4 (6,4)
Micafungina	4 (6,4)
Fluconazol	4 (6,4)
Anfotericina	2 (3,2)
Outros <sup>7</sup>	4 (6,4)

<sup>1</sup>O sexo foi considerado como indeterminado devido à ausência de um órgão genital definido e de resultado de tipagem genética no momento do estudo. <sup>2</sup>Cálculo para cada item foi feito em cima do total de pacientes do estudo (n=48), porém cada RN pode ter mais de um diagnóstico. <sup>3</sup>Outros: inclui diferentes tipos de diagnósticos que tiveram frequência de aparecimento igual a um. <sup>4</sup>Outros: inclui diferentes tipos de microrganismos que tiveram frequência de aparecimento igual a um. <sup>5</sup>Outros: inclui diferentes tipos de diagnósticos que tiveram frequência de aparecimento igual a um. <sup>6</sup>Antibióticos prescritos: O cálculo feito por número de fichas/RN e aceitava-se mais de um antibiótico por ficha, por isso a soma ultrapassa os 100%. <sup>7</sup>Outros: inclui diferentes tipos de antibióticos que tiveram frequência de aparecimento igual a um.

A adesão à monoterapia foi observada em 32,4% (n=12) das infecções por bactérias Gram-positivas, 66,7% (n=14) das infecções por bactérias Gram-negativas e 75% (n=3) das infecções fúngicas. Ademais, as infecções por bactérias Gram-negativas foram significativamente associadas com a adesão à monoterapia ( $p = 0,03$ , risco relativo = 1,82), enquanto as infecções por bactérias Gram-positivas foram significativamente associadas com a não adesão à monoterapia ( $p = 0,01$ , risco relativo = 0,48), Tabela 2. Não foram encontradas associações estatisticamente significativa entre as outras variantes analisadas.

## Discussão

Neste estudo, a maioria dos recém-nascidos foram pré-termo moderado, de extremo baixo peso e possui um longo período de internação na UTIN, sendo considerados pacientes com alto perfil de gravidade. Este perfil corrobora com dados da literatura que apontam que quase a metade das admissões na UTIN são de recém-nascidos prematuros.<sup>15</sup> De acordo com Sossolote e colaboradores (2017), 35% dos recém-nascidos com infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada, tinham peso entre 751 a 999 g.<sup>16</sup>

**Tabela 2.** Caracterização da adesão à monoterapia de antimicrobianos em uma UTI neonatal de uma maternidade escola, em Fortaleza-CE, Brasil (2019).

Informação	Todos n (%)	Adesão à monoterapia n (%)	Não adesão à monoterapia n (%)	Valor p <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	IC <sup>3</sup>
<b>Infecção precoce</b>	12 (100,0)	6 (50,0)	6 (50,0)	1,0000	1,09	0,57-2,06
<b>Infecção tardia</b>	50 (100,0)	23 (46,0)	27 (54,0)			
<b>Classificação</b>						
Infecção primária de corrente sanguínea	32 (64,0)	16 (50,0)	16 (50,0)	0,5601	1,29	0,65-2,52
Enterocolite necrosante	9 (18,0)	2 (22,2)	7 (77,8)	0,1522	0,43	0,12-1,52
Pneumonia associada à ventilação mecânica	4 (8,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	0,6140	0,52	0,09-2,93
Meningite	2 (4,0)	2 (100,0)	-	0,2033	2,29	1,66-3,15
Infecção de corrente sanguínea	1 (2,0)	-	1 (100,0)	1,0243	-	-
Infecção de pele	1 (2,0)	1 (100,0)	-	0,4612	2,23	1,63-3,04
Abscesso fúngico	1 (2,0)	1 (100,0)	-	0,4612	2,23	1,63-3,04
<b>Desfecho hospitalar</b>						
Óbito	9 (18,7)	5 (55,6)	4 (44,4)	1,0453	1,11	0,55-2,24
Alta	26 (54,2)	13 (50,0)	13 (50,0)	1,0398	1,08	0,51-2,19
Transferência	13 (27,1)	5 (38,5)	8 (61,5)	1,0462	1,12	0,57-2,35
<b>Tipos de microrganismos</b>						
Gram-positivo	37 (59,7)	12 (32,4)	25 (67,6)	0,0090	0,48	0,28-0,82
Gram-negativo	21 (33,9)	14 (66,7)	7 (33,3)	0,0320	1,82	1,10-3,02
Fungos	4 (6,4)	3 (75,0)	1 (25,0)	0,3330	1,67	0,89-3,15

<sup>1</sup>Teste de Fischer. <sup>2</sup>Risco relativo. <sup>3</sup>Intervalo de confiança 95%.

Em relação aos microrganismos isolados, observou-se uma prevalência de bactérias Gram-positivas, especialmente *Staphylococcus* coagulase-negativos. De fato, estudos apontam que a maioria das infecções neonatais estão associadas a bactérias Gram-positivas, cujos casos na literatura científica vêm aumentando de forma significativa.<sup>17,18</sup> Adicionalmente, encontrou-se que grande parte destas foram resistentes à oxacilina, mas sensíveis à vancomicina. Esse achado também conversa com os resultados da literatura que indicam que *Staphylococcus* coagulase-negativos mostram alta resistência a oxacilina (80%), mas boa suscetibilidade (100%) à vancomicina.<sup>19</sup> Adicionalmente, no nosso estudo, o perfil de microrganismos negativos isolados foi similar ao relatado na literatura em ambiente hospitalar, com a presença de bactérias ESBL positivas e produtoras de carbapenemases.<sup>20,21,22</sup> Em geral, nossos dados corroboram com o perfil microbiológico de outro hospital que atende neonatos da região.<sup>5</sup>

No presente estudo, a vancomicina, oxacilina e cefepima foram os antimicrobianos mais prescritos, enquanto que os antifúngicos anfotericina, fluconazol e micafungina foram os menos prescritos. De fato, na maternidade escola em estudo, se inicia a terapia empírica para sepse tardia com oxacilina e amicacina, acrescida de punção lombar, para descartar presença de meningite, e de antibiograma, para avaliar o perfil de sensibilidade do microrganismo envolvido e a necessidade de escalonar a terapia antimicrobiana. Ressalta-se que na instituição em estudo é preconizado permanecer com prescrição de oxacilina apesar do isolamento de bactérias Gram-positivos resistentes à oxacilina, sempre e quando haja boa resposta clínica. Essa recomendação não se aplicava no caso de isolamento de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina.

A prevalência de prescrição de vancomicina pode ter relação direta com o fato de que a maioria dos microrganismos isolados foram Gram-positivos resistentes à oxacilina e de que a grande parte das infecções foram tardias. De fato, de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria, o tratamento de infecções precoces deve ser feito com ampicilina ou penicilina cristalina e amicacina ou gentamicina e, em caso de infecções tardias, recomenda-se uso de oxacilina e amicacina; a vancomicina é

considerada segunda opção de tratamento no caso de resistência e primeira opção na terapia empírica em IRAS tardias em neonatos.<sup>23,24</sup> A cefepima, por outro lado, é usada como segunda opção para tratamento de IRAS tardias. Ao ser uma cefalosporina de quarta geração, age sobre bactérias Gram-negativas e possui atividade anti-pseudomonas e contra cocos Gram-positivos.<sup>16,23</sup> Na instituição em estudo, a cefepime representa o tratamento de escolha em meningites neonatais.

Com relação à adesão, os resultados do estudo mostram que a adesão à monoterapia ocorreu em menos da metade (46,8%) das prescrições avaliadas. Observou-se que as infecções causadas por bactérias Gram-positivas, em sua maioria resistentes à oxacilina, foram associadas a não adesão à monoterapia, enquanto que as por microrganismos Gram-negativos foram mais associadas à adesão. Esse resultado pode estar relacionado com o fato de que alguns antimicrobianos contra bactérias Gram-negativas também podem ser eficazes para tratar infecções por bactérias Gram-positivas, tais como piperacilina-tazobactam e cefepime, o poderia justificar a manutenção da prescrição de mais de um antimicrobiano.<sup>26</sup> Por outro lado, a não adesão à monoterapia guiada por hemocultura pode estar relacionada ao desconhecimento do protocolo institucional e dos protocolos de prescrição de antimicrobianos, à não observância das orientações do SCIH, insegurança de cumprir o protocolo institucional e gravidade do recém-nascido.<sup>25</sup>

Os desafios diagnósticos são muitos e a ausência de achados claros no exame físico e laboratorial não exclui a presença de uma infecção nos seus estágios iniciais ou de remissão. No exame de hemocultura podem ocorrer erros, como um patógeno crescer mais que o outro, assim pode não ser possível identificar dois microrganismos diferentes na mesma cultura.<sup>27</sup> Essa dificuldade pode tornar a conduta médica ideal difícil de ser realizada. Por outro lado, a prematuridade isoladamente já é um grande fator de risco para desenvolver infecções. No entanto é necessário preferir tratamento em monoterapia guiada pelos resultados das hemoculturas e antibiograma, uma vez que a politerapia predispõe ao desenvolvimento de resistência microbiana e aumenta o risco para enterocolite necrotizante e morte.<sup>23,28</sup>

Os achados deste estudo fornecem informações valiosas sobre adesão dos prescritores à monoterapia antibiótica, o que viabiliza um processo avaliativo e comparativo entre a realidade da instituição estudada e outros serviços de neonatologia nacionais e internacionais. Através do estudo, disponibilizou-se um breve perfil microbiológico da unidade neonatal sede do estudo e um alerta para a alta resistência antimicrobiana local. No entanto, a pesquisa apresenta algumas limitações. Primeiramente, trata-se de um estudo unicêntrico, realizado durante um curto período e com uma amostra pequena. Em segundo lugar, o estudo utilizou uma fonte secundária de informação, que foram as fichas de acompanhamento do SCIH. Adicionalmente, o estudo não avaliou as consequências da não-adesão à monoterapia, como o aparecimento posterior de outras infecções, tais como enterocolite e sepse tardia. Assim, sugere-se que mais estudos são necessários a fim de se avaliar o impacto da não adesão à monoterapia em recém-nascidos, tendo base para elaboração de medidas para prevenir a morbidade e mortalidade neonatal.

## Conclusão

A adesão à monoterapia guiada por hemocultura ocorreu em menos da metade dos tratamentos com antibióticos prescritos a recém-nascidos pré-termo e de baixo peso. Ademais, foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre infecções por bactérias Gram-positivas e a não adesão a monoterapia antimicrobiana, assim como, infecções por bactérias Gram-negativas e adesão à monoterapia. Também foi observada uma maior prevalência de prescrição de vancomicina e de presença de *Staphylococcus* spp que foram, em sua maioria, resistentes à oxacilina. Desse modo, os resultados do estudo alertam sobre a problemática da resistência microbiana na instituição e da falta de adesão à monoterapia, indicando a necessidade da criação de protocolos de controle de infecção, assim como da aplicação de políticas e programas para o uso racional de antimicrobianos.

## Fontes de financiamento

O estudo não contou com nenhuma forma de financiamento.

## Colaboradores

Concepção e desenho ou análise e interpretação dos dados: JMP, EFC, KSN. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual: JMP, EFC, KSN, HID, NSC, JSA, FJT, FCS.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses em relação a este artigo.

## Referências

1. Organização Mundial da Saúde. 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. Montevidéu, 2016. Available in: <https://www20.anvisa.gov.br/seguranca-dopaciente/index.php/publicacoes/item/prevencao-de-iras>. Accessed on: 28 Oct 2020.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde. Neonatologia. ANVISA. 2017. Available in: [https://www.saude.gov.br/images/imagens\\_migradas/upload/arquivos/2017-09/2017-anvisa---caderno-3---critérios-diagnósticos-de-infeccao-associada-a-assistencia-a-saude---neonatologia-1.pdf](https://www.saude.gov.br/images/imagens_migradas/upload/arquivos/2017-09/2017-anvisa---caderno-3---critérios-diagnósticos-de-infeccao-associada-a-assistencia-a-saude---neonatologia-1.pdf). Accessed on: 20 Aug 2021.
3. Srivastava S, Shetty N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *J Hosp Infect.* 2007; 65(4):292-306. DOI: 10.1016/j.jhin.2007.01.014
4. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS; 2019. Available in: <http://www.datasus.gov.br>. Accessed on: 19 Oct 2020.
5. Sousa NA, Coelho CGV, Mesquita CHS, *et al.* Sepse neonatal – perfil microbiológico e sensibilidade antimicrobiana em um hospital no Nordeste do Brasil. *Rev. Bras. An. Clin.* 2019; 51(1). DOI: 10.21877/2448-3877.201900775.
6. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar. Brasília: Editora Anvisa; 2006. Available in: [https://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/manuais/manual\\_pediatria.pdf](https://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/manuais/manual_pediatria.pdf). Accessed on: 09 Nov 2020.
7. Brasil. Ministério da educação. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Protocolo de recomendações para prevenção de infecções na neonatologia, Maternidade Escola Assis Chateaubriand. EBSERH, 2020. Available in: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/aceso-a-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-meac>. Accessed on: 30 Jan 2021.
8. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, *et al.* Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics.* 2015; 135(5):826-33. DOI: 10.1542/peds.2014-3409.
9. Gkentzi D, Dimitriou G. Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: Na Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(1):47–52. DOI: 10.2174/1573396315666190118101953.
10. Fuchs A, Bielicki J, Mathur S, *et al.* Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. *Paediatr Int Child Health.* 2018; 38(Suppl 1); S3–S15. DOI: 10.1080/20469047.2017.1408738.
11. Brasil. Ministério da educação. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Regimento interno da Maternidade Escola Assis Chateaubriand. EBSERH, 2017. Available in: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/214336/3172409/REGIMENTO+INTERNO+-+Meac.pdf/b8118039-d08b-499c-b7af-8237ecf0783c>. Accessed on: 10 Dec 2020.
12. Brasil. Ministério da educação. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Plano Diretor Estratégico 2018-2020: Maternidade Escola Assis Chateaubriand. EBSERH, 2017. Available in: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/214336/3172409/PDE-MEAC-site.pdf/98ea71ca-ff7a-4088-a2ba-4de5db41d-fc4>. Accessed on: 10 Dec 2020.
13. World Health Organization (WHO). Preterm birth. Geneva: WHO; 2018. Available in: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>. Accessed on 11 Dec 2021.



14. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica, 2017. Available in: <http://brcast.org.br/documentos/>. Accessed on: 20 Feb 2022.
15. Manan MM, Ibrahim NA, Aziz NA, *et al.* Empirical use of antibiotic therapy in the prevention of early onset sepsis in neonates: a pilot study. Arch Med Sci. 2016; 12(3):603-613. DOI: 10.5114/aoms.2015.51208.
16. Sossolote TR, Colombo IS, Catelan MW, *et al.* Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial das infecções de corrente sanguínea em neonatos. Arq. Ciênc. Saúde. 2017; 24(2):38-43. DOI: 10.17696/2318-3691.24.2.2017.611.
17. Tzialla C, Borghesi A, Serra G, *et al.* Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. Ital. J. Pediatr. 2015; 41(27). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0117-7>.
18. Costa M, Silva WN. Investigação dos principais micro-organismos responsáveis por infecções nosocomiais em UTIs neonatais: uma revisão integrativa. REFACER. 2018; 7(1):1-27. DOI: 10.36607/refacer.v7i1.3319.
19. Pokhrel B, Koirala T, Shah G, *et al.* Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal. BMC Pediatrics. 2018;18(208). DOI: 10.1186/s12887-018-1176-x.
20. Agarwal R, Sankar MJ. Characterisation and antimicrobial resistance of sepsis pathogens in neonates born in tertiary care centres in Delhi, India: a cohort study. Lancet Glob Health. 2016; 4(10):752-60. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30148-6.
21. Gray JW, Ubhi H, Milner P. Antimicrobial Treatment of Serious Gram-Negative Infections in Newborns. Curr Infect Dis Rep. 2014;16(2):400-408. DOI: 10.1007/s11908-014-0400-6.
22. Sands K, Carvalho MJ, Portal E, *et al.* Caracterização de bactérias Gram-negativas resistentes a antimicrobianos que causam sepse neonatal em sete países de baixa e média renda. Nat Microbiol. 2021;6(4):512-523. DOI: 10.1038/s41564-021-00870-7.
23. Calil R, Caldas JPS. Uso racional e seguro de antibióticos em neonatologia. Sociedade Brasileira de Pediatria; 2012.
24. Korang SK, Safi S, Gluud C, *et al.* Antibiotic regimens for neonatal sepsis - a protocol for a systematic review with meta-analysis. Systematic Reviews. 2019;8:306. DOI: 10.1186/s13643-019-1207-1.
25. Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course Antibiotic Therapy-Replacing Constantine Units With "Shorter Is Better". Clin Infect Dis. 2019; 69 (9):1476-9. DOI: 10.1093/cid/ciy1134.
26. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, *et al.* O guia Sanford para terapia antimicrobiana 2020. 50ª edição, edição de bolso. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc; 2020. 304 p. (Guia Sanford).
27. Sinnar SA, Schiff SJ. The problem of microbial dark matter in neonatal sepsis. Emerg Infect Dis. 2020; 26(11): 2543-8. DOI: 10.3201/eid2611.200004
28. Cotten M, Taylor S, Stoll B, *et al.* Prolonged of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2009;123(1):58-66. DOI: 10.1542/peds.2007-3423.