

DANIELA ENDRISS CARNEIRO CAMPELO RAMOS



**MICROBIOTA CONJUNTIVAL E PADRÃO DE RESISTÊNCIA
A ANTIBIÓTICOS EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS
INTERNADOS EM UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA**

RECIFE

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DANIELA ENDRISS CARNEIRO CAMPELO RAMOS**MICROBIOTA CONJUNTIVAL E PADRÃO DE
RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS EM RECÉM-NASCIDOS
PREMATUROS INTERNADOS EM UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador Interno**Dr. Carlos Teixeira Brandt**

Prof. Titular de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia, CCS-UFPE

Orientadora Externa**Dra. Célia Maria Machado Barbosa de Castro**

Profa. Adjunta do Departamento de Medicina Tropical, CCS-UFPE

RECIFE**2006**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Celso Pinto de Melo

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETORA SUPERINTENDENTE

Prof. Heloísa Mendonça de Moraes

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

Prof. Sílvio Romero Marques

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO

COORDENADOR

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

VICE-COORDENADOR

Prof. Carlos Teixeira Brandt

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo

Prof. Edmundo Machado Ferraz

Prof. Frederico Teixeira Brandt

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio Caldas Neto

DEDICATÓRIA

*À minha filha, **Laura**, meu grande amor, minha maior recompensa e a certeza de que vale a pena continuar...*

*Ao meu marido **Écliton**, meu companheiro inseparável e minha melhor metade...*

AGRADECIMENTOS

A **DEUS, meu SENHOR**, por me honrar com o cumprimento desta importante etapa da minha vida.

Aos meus pais **Antônio e Edna**, pelo exemplo de caráter e por TUDO que significam pra mim.

Às minhas irmãs **Renata, Juliana e Andréa**, e meu cunhado **José Ricardo** pela amizade e lealdade de sempre.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Carlos Brandt**, pelo incentivo e orientação nesse trabalho, e pelo exemplo de dedicação ao ensino.

À minha orientadora, **Profa. Dra. Célia Castro**, pelo apoio e orientação nesse trabalho.

Ao **Prof. Natal Figueirôa**, pelos ensinamentos da análise estatística.

A **Fátima Diniz**, pela seriedade e profissionalismo na análise laboratorial das amostras.

A **Vladimir Fontes Oliveira**, pela grande ajuda na coleta das amostras.

Ao **Prof. Dr. Adeildo Simões** e toda **equipe** da UTI Neonatal do Hospital das Clínicas, pela disponibilidade e colaboração neste trabalho.

Aos diretores da Fundação Altino Ventura, **Dr. Marcelo Ventura**, **Dra. Liana Ventura** e **Dr. Ronald Cavalcanti**, pelo incentivo e apoio durante toda minha formação como oftalmologista.

A **TODOS** que colaboraram direta ou indiretamente para a conclusão deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xii
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Apresentação do problema.....	02
1.2 Justificativa.....	03
1.3 Objetivos.....	05
1.3.1 Geral.....	05
1.3.2 Específicos.....	05
2. LITERATURA.....	06
2.1 Microbiota conjuntival.....	07
2.2 Infecções nosocomiais.....	09
2.3 Resistência a antibióticos.....	12
3. MÉTODOS.....	14
3.1 Local de estudo.....	15
3.2 Tipo de estudo.....	15
3.3 Seleção.....	15
3.3.1 Critérios de inclusão.....	15
3.3.2 Critérios de exclusão.....	16
3.4 Procedimentos.....	16
3.4.1 Procedimentos técnicos.....	16
3.4.2 Procedimentos analíticos.....	17
3.4.3 Procedimentos éticos.....	18

4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSSÃO.....	25
6. CONCLUSÃO.....	36
7. REFERÊNCIAS.....	38

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CFL	cefalotina
CLF	cloranfenicol
CM	vancomicina
CPF	ciprofloxacina
CTX	ceftriaxona
GEN	gentamicina
GTF	gatifloxacina
LIKA	Imunopatologia Keizo Asami
NEO	neomicina
OFX	ofloxacina
OXA	oxacilina
<i>S. aureus</i>	<i>(Staphylococcus aureus)</i>
SCoN	<i>(Staphylococcus coagulase-negativo)</i>
TBR	tobramicina
UFPE	(Universidade Federal de Pernambuco)
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das frequências do tempo de permanência em dias dos recém-nascidos internados na UTI no momento da coleta.....	20
Tabela 2	Distribuição das frequências dos antibióticos sistêmicos usados pelos recém-nascidos na UTI.....	20
Tabela 3	Distribuição das frequências das bactérias isoladas nas culturas do saco conjuntival dos recém-nascidos internados na UTI.....	22
Tabela 4	Distribuição das frequências da sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos.....	23
Tabela 5	Distribuição das frequências da sensibilidade das bactérias Gram positivas aos antimicrobianos.....	24

RESUMO

Recém-nascidos hospitalizados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN) estão em risco aumentado de colonização bacteriana e alteração da imunidade. O estudo tem como objetivo analisar a flora bacteriana da conjuntiva e o padrão de resistência a antibióticos em crianças recém-nascidos prematuras na UTIN do Hospital das Clínicas da UFPE. Foram analisadas amostras de secreção conjuntival de 48 recém-nascidos com permanência de pelo menos 48 horas nesta UTIN. Das 48 amostras 40 (83,3%) apresentaram cultura positiva, com maior frequência de *Staphylococcus coagulase-negativo* (43,2%) e *Staphylococcus aureus* (25,0%). O achado de enterobactéria (*Enterococcus*) no saco da conjuntiva de um prematuro na UTIN revela a importância do estudo. Foram consideradas multirresistentes 63,9% das bactérias, mais elevada do que o padrão encontrado em adultos. Os antibióticos com maior sensibilidade no antibiograma foram gatifloxacino (97,2%), vancomicina (94,4%) e ofloxacino (94,4%). A flora bacteriana da conjuntiva de prematuros na UTIN é diversificada e tem suas particularidades. O padrão de resistência das bactérias do saco conjuntival aos antimicrobianos é importante na avaliação da terapia antibiótica.

Descritores: Flora conjuntival; Resistência a antibiótico; Infecção nosocomial; UTI Neonatal.

ABSTRACT

Newborns hospitalized in neonatal intensive care units (NICU) are at significant risk for bacterial colonization and immune alteration. The purpose of this study was to analyze the conjunctiva bacterial flora in newborns at *Hospital das Clínicas/UFPE* (NICU) and the microbial antibiotics susceptibility of the pathogens. Material from the conjunctiva bag was obtained from the eyes of 48 premature infants in NICU longer than 48 hours. Culture analysis revealed that 40 (83.3%) were positive and the pathogens most commonly isolated included *Coagulase-negative Staphylococcus* (43.2%) and *Staphylococcus aureus* (25.0%). The finding of *Enterococcus* in the conjunctiva bag in a premature newborn in the NICU shows the relevance of this investigation. It was consider multiresistant 63.9% of the bacteria. The antimicrobial test results demonstrated great sensitivity to gatifloxacin (97.2%), vancomycin (94.4%) and ofloxacin (94.4%). The conjunctiva bacterial flora among newborns in NICU is varied and has their own particularity. The antimicrobial resistance pattern is important for treatment interventions.

Keywords: Conjunctiva bacterial flora; Antibiotics resistance; Hospital infection; Neonatal intensive care unit.

INTRODUÇÃO

1.1. Apresentação do problema

As infecções hospitalares são bastante estudadas por serem produto de uma série de fatores agregados à unidade hospitalar que predispõem as alterações orgânicas em pacientes internados. Geralmente, os pacientes admitidos nas UTI, que já têm seu sistema imunológico fragilizado por sua doença de base, tornam-se ainda mais debilitados pela própria permanência no leito (estases venosa, urinária e intestinal), proximidade dos leitos, manipulação dos profissionais, uso de sondas e cateteres e outros procedimentos invasivos^{1,2}. Ainda nesse ciclo de hostilidade à saúde do paciente, os antibióticos e drogas imunossupressoras predispõem a modificações na flora do organismo, selecionam cepas resistentes que podem vir a provocar infecções graves³⁻⁶.

As UTI neonatais ganham destaque pela maior debilidade imunológica dos pacientes internados que se encontram ainda em crescimento e desenvolvimento, e são bruscamente retirados do contato materno⁴. A imaturidade imunológica de uma forma geral nestes neonatos contribui significativamente para o aumento da susceptibilidade a infecções^{1,5}. Estes fatores ganham ainda maior proporção em se tratando de prematuros^{5,6}.

A conjuntivite é uma das infecções hospitalares adquiridas mais frequentes na UTI neonatal, ocorrendo em 48 horas ou mais após o internamento, e é causada por bactérias ou vírus não relacionados à infecção materna. Em neonatos, a ocorrência de conjuntivite varia 1,6 a 12%. O tratamento pode ser efetivamente realizado com colírios de antibiótico, no entanto estas infecções são frequentemente tratadas empiricamente, sem a identificação do patógeno^{1,7,8}.

Crianças internadas em UTI neonatais apresentam numerosos fatores de risco para o desenvolvimento de conjuntivite bacteriana. Entre estes fatores de risco estão a imaturidade

do sistema nasolacrimal, trauma direto da conjuntiva pela manipulação de rotina, e exposição da conjuntiva a secreções respiratórias⁵. A conjuntivite pode ocorrer mais freqüentemente em recém-nascidos prematuros por estas crianças passarem uma considerável parte do tempo com os olhos fechados ou cobertos, favorecendo a proliferação de bactérias. A abertura e fechamento das pálpebras funcionam como uma bomba impulsionando a distribuição de lágrima sobre a superfície ocular. Os canais lacrimais participam como um sistema de drenagem, por onde escoam lágrimas, debris epiteliais e bactérias. Entretanto, estes canais lacrimais não estão completamente pérvios em cerca de 20% dos neonatos a termo, e este número pode ser ainda maior em neonatos prematuros. A dificuldade na drenagem e conseqüente acúmulo de lágrima, debris epiteliais e bactérias sobre a superfície ocular, favorece um meio para crescimento bacteriano^{1,5}.

A colonização da conjuntiva de neonatos por bactérias é muito comum. Em muitos estudos é relatada a positividade da cultura conjuntival de recém-nascidos internados em UTI, na ausência de sinais clínicos e sintomas de conjuntivite¹. Há evidências da presença de uma microbiota anfibiônica na conjuntiva humana normal, no período neonatal, além de grande incidência de *Staphylococcus aureus*. Variados tipos de bactérias têm sido descritos nesta população, no entanto, pouco se sabe sobre o padrão de resistência a antimicrobianos destes microorganismos⁹⁻¹⁴.

1.2. Justificativa

Afecções oculares em pacientes internados em UTI neonatal, como conjuntivite bacteriana, úlceras e afecções palpebrais, podem evoluir de forma grave^{3,5,7,10,15}. Essas enfermidades podem ser resultados da interferência, inibição e modificação da flora bacteriana de recém-natos internados em UTI¹. A colonização da conjuntiva por

microorganismos pode levar ao maior risco de infecção ocular. A investigação dos fatores responsáveis por este risco aumentado é fundamental para o planejamento de estratégias de prevenção destas infecções⁵.

Frente às condições dos pacientes internados nas UTI neonatais e sua exposição aos inúmeros fatores que podem modificar a flora da conjuntiva nas crianças, possivelmente uma maior quantidade e diversidade de bactérias colonizam a conjuntiva destes pacientes, assim como maior virulência e resistência aos antimicrobianos por parte desses microorganismos, em relação à microflora de neonatos que não frequentam a UTI.

O conhecimento da microflora conjuntival de crianças é fundamental tanto na interpretação dos achados oftalmológicos clínicos como na orientação ao tratamento de quadros infecciosos, como conjuntivites ou úlceras de córnea. Além disso, este dado é bastante útil na profilaxia de infecções oftalmológicas pós-operatórias nos casos que porventura necessitem de alguma intervenção cirúrgica. A colonização de bactérias na conjuntiva de recém-nascidos internados na UTI pode ser reflexo da bacteremia sistêmica ou um indício da contaminação primária de bactérias que podem tomar a corrente sanguínea. O estudo do padrão de sensibilidade a antibióticos destes microorganismos é fundamental para o conhecimento das bactérias multirresistentes, às quais estes recém-nascidos estão expostos, além de ser útil na terapêutica clínica, auxiliando na escolha do antibiótico sistêmico a ser adotado. Ressalta-se ainda a escassez de pesquisas na área de oftalmologia envolvendo crianças nesta faixa etária em nossa região.

1.3. Objetivos

1.3.1 Geral

Estudar a microbiota da conjuntiva e o padrão de resistência a antibióticos em recém-nascidos prematuros internados na UTI neonatal do Hospital das Clínicas da UFPE.

1.3.2 Específicos

- ? Descrever as bactérias cultivadas do saco conjuntival de prematuros com o tempo de permanência mínima na UTI de 48 horas, e investigar o padrão de resistência a antibióticos das diversas bactérias aeróbicas encontradas;
- ? Analisar a relação com: tipo de parto; presença ou ausência de ruptura da bolsa amniótica; tempo de permanência na UTI neonatal; uso de antibióticos sistêmicos; sepse; icterícia; hipóxia e fototerapia.

LITERATURA

2.1 Microbiota conjuntival

A presença de microorganismos na conjuntiva humana foi estabelecida no século XIX. A existência de microbiota aeróbica e facultativa na conjuntiva humana normal ficou comprovada inicialmente por Khorazo e Thompson em 1935, seguido de outros estudos onde os autores detectaram maior frequência de *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*⁹. A colonização bacteriana da conjuntiva do recém-nascido já foi demonstrada por vários autores, sendo evidenciada a correlação entre microbiotas do canal de parto e da conjuntiva dos neonatos, e também a contaminação da cavidade oral e trato gastrintestinal destes^{8,9,16}. A flora genitourinária materna como fonte da flora incipiente neonatal também tem sido relatada por alguns autores¹³.

A colonização bacteriana da pele, membranas e mucosas, como da conjuntiva, se inicia logo após o nascimento. Com o tempo de vida, o número de culturas positivas tende a aumentar, principalmente em se tratando de recém-nascidos internados, evidenciando contaminação relacionada ao meio ambiente e tempo de exposição individual^{5,8,9}.

A mudança do padrão da flora bacteriana ao longo do tempo, com o uso de antibióticos e por fatores geográficos, tem despertado o interesse de pesquisadores neste assunto¹². Alguns estudos da microbiota conjuntival logo após o nascimento, evidenciaram maior frequência de colonização da conjuntiva de crianças nascidas de parto normal e nos casos de ruptura prolongada da bolsa amniótica^{8,9}. Foram observadas semelhanças entre as floras bacterianas do trato genital feminino inferior e da conjuntiva dos recém-nascidos, sugestivo de contaminação da conjuntiva durante a passagem no canal de parto¹².

Há uma flora conjuntival normal e facultativa durante o período neonatal¹². Estudos em recém-nascidos de parto normal evidenciam cultura positiva no saco conjuntival que variam de 75 a 88% das amostras estudadas^{9,12}. O microorganismo predominante na

conjuntiva de neonatos logo após o nascimento é variável, observando-se maior frequência de bactérias Gram positivas⁹. Em um relato, entretanto aponta a *Escherichia coli* como patógeno principal na conjuntiva de recém-nascidos⁸.

No saco conjuntival de neonatos que não apresentam conjuntivite, a frequência de isolamentos positivos para *Staphylococcus aureus* varia entre 70 e 85%, segundo dados da literatura⁹. As bactérias mais frequentemente encontradas no saco conjuntival de recém-nascidos são: *S. aureus*, *Staphylococcus* coagulase negativo e *Streptococcus agalactie* grupo B⁸. O *Staphylococcus* é o microorganismo predominante que coloniza a pálpebra e conjuntiva de crianças saudáveis^{17,18}. Entretanto as bactérias Gram negativas estão raramente presentes na flora conjuntival normal¹⁹. A presença de bactéria anaeróbia como *Corynebacterium sp* pode tratar-se de uma microbiota passageira ou relacionada a variações geográficas⁹.

A colonização da conjuntiva é também influenciada pelo meio ambiente. O isolamento de bactérias na conjuntiva logo após o nascimento, mesmo em recém-nascidos de parto cesareano, demonstra que o canal de parto não é a única fonte de contaminação da conjuntiva^{9,20}. Uma das principais fontes de contaminação bacteriana da conjuntiva é a pele adjacente¹⁷. Cerca de 48h após o parto há uma redução significativa de isolados bacterianos potencialmente patogênicos, provenientes do canal de parto, colonizando a conjuntiva de recém-nascidos¹⁶.

Num estudo sobre a flora bacteriana normal em crianças e seu padrão de resistência a antibióticos, foram identificadas culturas positivas em 26,3% dos casos, com predomínio de bactérias Gram positivas em 70,5% das amostras²¹.

A microbiota conjuntival de adultos é diferente de recém-nascidos. Esta diferença pode ser explicada por vários mecanismos como mudanças na resposta imunológica em decorrência da idade, alterações na dinâmica e composição da lágrima, padrão de exposição a

bactérias, passado de uso de antibióticos, e mudança da flora de áreas adjacentes como a pele e trato respiratório superior¹⁷.

Conjuntivite é a doença ocular mais comum em neonatos, e pode variar desde uma infecção leve e autolimitada até quadros graves com perda da visão ou mesmo óbito^{5,22,23}. A etiologia bacteriana é responsável por 80% dos casos de conjuntivite aguda nas crianças¹⁸. A porcentagem de isolamento de *S. aureus* em casos de conjuntivite neonatal está relacionada à higiene e assepsia mantidas na maternidade⁹.

Os organismos mais frequentemente envolvidos na oftalmia neonatal são *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Staphylococcus aureus*^{12,14,24}. Desde 1881, quando Crede inicialmente propôs a aplicação de nitrato de prata tópico para prevenir a conjuntivite gonocócica, este procedimento tem sido uma rotina nas maternidades. Entretanto, o nitrato de prata não tem efeito na presença de alguns organismos como *chlamydia*, vírus, *clostridium*, entre outros^{12,24}. O nitrato de prata, com ação bactericida mais importante que o vitelinato, não altera o parasitismo da conjuntiva pelo *S. aureus*⁹. O diagnóstico diferencial da oftalmia neonatal inclui conjuntivite química causada pela profilaxia com nitrato de prata, que melhora em 24 a 48h¹⁴.

2.2 Infecções nosocomiais

As infecções nosocomiais resultam em alta morbidade e mortalidade entre neonatos, principalmente os internados na UTI. Os órgãos acometidos nas infecções nosocomiais em neonatos e seus agentes causais, diferem dos encontrados em adultos. Infecções hematogênicas, pneumonia e infecções acometendo olhos, ouvidos, nariz e garganta são as mais frequentes infecções nosocomiais em neonatos, o que difere um pouco de adultos em que infecções do trato urinário são as mais comuns²⁵.

As duas principais formas de colonização da conjuntiva de neonatos são: a flora vaginal materna (transmissão vertical) ou após o nascimento, por exposição ao ambiente ou contato humano (transmissão horizontal). A microflora conjuntival dos recém-nascidos é logo susceptível à colonização bacteriana quando internados em UTI, por microorganismos do local. Com a sobrevivência de um número cada vez maior de recém-nascidos prematuros em UTI neonatal, há também um aumento no tempo de internamento destes neonatos, e conseqüentemente uma maior exposição aos microorganismos predominantes na UTI²⁰.

Os agentes etiológicos mais comuns nas infecções nosocomiais em neonatos são: *Staphylococcus coagulase-negativo* (SCoN), *Staphylococcus aureus* e enterococos. As infecções hematogênicas causadas por SCoN estão freqüentemente associadas a cateteres umbilical e acesso venoso central²⁵. O SCoN e *Streptococcus* do grupo B também estão associados a septicemia neonatal. Uma das possíveis fontes do SCoN é a pele da mãe ou contaminação por profissionais de saúde, e do *Streptococcus* do grupo B a flora do canal de parto⁸.

Devido ao uso freqüente de antibióticos sistêmicos em UTI neonatal, o risco de colonização com cepas de bactérias Gram negativas nosocomiais, freqüentemente multirresistentes, aumenta significativamente ao longo do internamento destes neonatos. As principais fontes de contaminação entre neonatos por bactérias Gram negativas são através de objetos ou mãos contaminadas dos profissionais de saúde²⁰.

Dentre as infecções nosocomiais as quais as crianças internadas em UTI estão expostas, a conjuntivite é uma das mais freqüentes. As crianças internadas em UTI apresentam numerosos fatores de risco predisponentes à conjuntivite bacteriana nosocomial. Esses fatores de risco incluem a imaturidade das vias lacrimais, trauma direto na conjuntiva durante a manipulação de rotina, e exposição da conjuntiva às secreções respiratórias. A imaturidade do sistema nasolacrimal em neonatos inclui desde obstrução estrutural dos ductos

nasolacrimais por canalização incompleta, imaturidade funcional por uma reduzida secreção lacrimal, até imaturidade imunológica por uma menor atividade da lisozima^{1,5}.

Outros fatores de risco envolvidos no desenvolvimento de conjuntivite em neonatos internados em UTI incluem: baixo peso, hipóxia neonatal, parto vaginal, tempo prolongado de ruptura da bolsa amniótica, oclusão dos olhos de neonatos que necessitam de fototerapia e uso prolongado de ventilação mecânica ou CPAP nasal, estes favorecendo a contaminação da conjuntiva por partículas da nasofaringe, principalmente durante a aspiração de secreções^{1,7,25}. O conhecimento destes fatores de risco é importante principalmente para o controle e prevenção de infecções. Além disso, é de ocorrência freqüente, mediante o quadro clínico do paciente, passarem despercebidas afecções oculares por parte de intensivistas ou médicos que estejam realizando o acompanhamento do doente³.

É relatado em crianças internadas a ocorrência de *Pseudomonas aeruginosa* como um dos principais agentes etiológicos de conjuntivite nosocomial, principalmente nos casos com ventilação mecânica assistida, pelo risco de contaminação dos olhos por partículas durante a aspiração. A cultura da secreção nasofaríngea, previamente ao surgimento da conjuntivite, evidenciou *Pseudomonas aeruginosa* em 70% dos casos. Essa bactéria Gram negativa pode provocar lesões oculares destrutivas e rapidamente progressivas, e não é parte da flora conjuntival normal²³.

A incidência de infecções mucocutâneas está aumentada na população internada em UTI, possivelmente devido à flora ambiental de microorganismos da própria UTI, além das condições do paciente, e por fatores endógenos alterados como uso de antibióticos e drogas imunossupressoras^{3,25}. São relatadas também mudanças na colonização da pele de neonatos internados com baixo peso ao nascimento²⁵.

A transmissão horizontal de *Candida parapsilosis* numa UTI neonatal foi descrita por alguns autores que comprovaram através de métodos de identificação molecular, a

contaminação proveniente do contato direto das enfermeiras com o neonato. A infecção foi manifestada inicialmente na conjuntiva e evoluiu com disseminação hematogênica, num prematuro severamente acometido^{26,27}. Os fatores de risco para contaminação de pacientes internados em UTI, principalmente em se tratando de imunocomprometidos, inclui a manipulação dos profissionais de saúde, uso de sondas e cateteres, além do próprio ambiente, com partículas viáveis em suspensão, que podem levar a infecções nosocomiais^{26,27}.

2.3 Resistência a antibióticos

Os antibióticos apresentam ação seletiva, atingem as bactérias sensíveis e as resistentes, mesmo em número menor, encontram substrato para o seu desenvolvimento e ocasionam infecções de difícil tratamento³.

Em neonatos internados em UTI, o uso de antibióticos sistêmicos interfere na colonização de bactérias Gram negativas e seu padrão de resistência²⁰. É descrito também que o uso de antibióticos sistêmicos altera a microbiota conjuntival, tanto no decréscimo de isolados bacterianos como no aumento à resistência a antibióticos²⁸.

Em portadores de tracoma, a microbiota conjuntival não sofreu alterações com o uso de antibióticos sistêmicos comparado ao uso de antibióticos tópicos¹⁹. Um estudo recente, entretanto, evidenciou a mudança da flora conjuntival de crianças após dose única de azitromicina numa área endêmica de tracoma. Também foi evidenciada mudança na flora da orofaringe após administração desse medicamento²⁸.

O uso prolongado de antibióticos sistêmicos frequentemente altera a flora do trato respiratório, gastrointestinal e flora vaginal, selecionando cepas bacterianas resistentes^{19,29}.

Exposição recente a antibióticos (30-120 dias antes da infecção) tem sido identificada como um fator de risco para a aquisição de patógenos resistentes. O uso de antibióticos sistêmicos pela genitora antes do parto altera a frequência de infecções bacterianas graves e o padrão de resistência a antibióticos²⁹.

MÉTODOS

3.1 Local de estudo

A pesquisa foi realizada na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, onde o atendimento aos pacientes é feito através do Sistema Único de Saúde. A cultura e antibiograma das amostras foram realizados no Laboratório de Microbiologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA).

3.2 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, tipo corte transversal.

3.3 Seleção

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa 48 recém-nascidos prematuros, escolhidos ao acaso, com idade ao nascimento inferior a 37 semanas, 26 (54,2%) do gênero masculino e 22 (45,8%) do feminino. Os pacientes estavam internados na UTI neonatal por mais de 48 horas, sem história prévia ou atual de doença ocular, independente do tipo de parto ou do tempo de ruptura da bolsa amniótica, e submetidos à credeização de rotina. O tempo de internamento na UTI variou de quatro a 69 dias, média de $24,3 \pm 17,0$ dias.

O peso ao nascimento variou de 600g a 2490g, média de 1600 ± 460 g. A idade gestacional ao nascimento variou de 24 a 37 semanas, média de $33 \pm 2,5$ semanas. Quanto ao tipo de parto, 24 (50,0%) foi cesareana e 24 (50,0%) por via vaginal.

As informações sobre gênero, peso, data de nascimento e data da alta hospitalar, tipo de parto, uso de antibióticos sistêmicos e tempo de uso, icterícia, fototerapia, sepse, uso de ventilação mecânica e bolsa amniótica rota foram coletadas dos prontuários dos pacientes. A ruptura da bolsa amniótica foi considerada como fator de risco quando superior a 3 horas. A fototerapia foi considerada como fator de risco quando superior a três dias.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da amostra recém-nascidos a termo, em uso de antibiótico tópico ocular ou história de doença ocular. Não foram considerados como critérios de exclusão doenças infecciosas ou de qualquer natureza da mãe, ou doenças sistêmicas do recém-nascido.

3.4 Procedimentos

3.4.1 Procedimentos técnicos

A coleta do material para a cultura de secreção do saco conjuntival foi realizada na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas (Recife –PE), sendo o conteúdo do fundo de saco inferior coletado com um *swab*, sem tocar as pálpebras ou cílios e colocado em meio de transporte Stuart. O *swab* era previamente umedecido com soro fisiológico a 0,9%, estéril. O material coletado era imediatamente levado ao Laboratório para análise.

A partir do material coletado foram realizados bacterioscopias e semeios para cultura, com isolamento, identificação de bactérias e confecção de antibiogramas. O processo de investigação microbiológica seguiu as seguintes etapas:

- a) **Bacterioscopia:** o *swab* coletado era rolado sobre uma lâmina de vidro para a microscopia óptica, sendo logo em seguida fixada em chama e corada pelo método de coloração de Gram;
- b) **Cultura:** foram usadas duas placas (agar-sangue e agar-Levino) para cultivo de bactérias. O material coletado pelo *swab* era rolado num canto de uma placa de Petri com meio de cultura sólido e com o auxílio de uma alça de platina era espalhado na placa, em estrias paralelas, cobrindo toda a superfície do meio. Este procedimento permitiu o crescimento isolado das colônias. Posteriormente, as placas eram incubadas a temperatura de $36^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por 24 à 48h e nos casos de cultura positiva para bactérias aeróbicas, era realizado antibiograma;
- c) **Antibiograma:** os microorganismos isolados foram submetidos ao teste de sensibilidade por difusão em discos. A leitura era feita medindo-se o diâmetro do halo de inibição ao redor do disco, tendo sido testado para 11 antibióticos (ceftriaxona, tobramicina, vancomicina, gatifloxacino, ciprofloxacino, gentamicina, cloranfenicol, ofloxacino, oxacilina, cefalotina e gentamicina). Foram considerados multirresistentes os casos de bactérias com resistência a quatro ou mais tipos de antibióticos e de baixa resistência os que eram resistentes a menos de quatro antibióticos.

3.4.2 Procedimentos analíticos

As variáveis quantitativas foram expressas por suas médias e respectivos desvios padrão. Para comparar as médias de dois grupos utilizou-se o teste *t* de Student para amostras independentes. As variáveis qualitativas foram expressas por suas frequências. As diferenças entre frequências foram analisadas pelo teste exato de Fisher. O teste de Mann-Whitney foi

utilizado para comparar as distribuições do tempo de internamento no momento da coleta com a ocorrência de culturas positivas para *Staphylococcus coagulase-negativo* (SCoN) e outras bactérias Não-SCoN. $p < 0,005$ foi usado para rejeição da hipótese de nulidade.

3.4.3 Procedimentos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Altino Ventura. Os pacientes foram incluídos no estudo após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido por seus responsáveis. A investigação não trouxe desconforto ou malefícios para as crianças. Por outro lado, teoricamente, a cultura do saco conjuntival poderia contribuir para a conduta clínica da terapêutica antibiótica nestes pacientes.

RESULTADOS

A coleta de material para cultura ocorreu do segundo aos 67º dia de internamento, em média 9 ± 11 dias; sendo coletadas no período de janeiro a outubro de 2006. Tabela 1.

Quarenta (85,4%) e um recém-nascidos estavam em uso de antibióticos sistêmicos no momento da coleta da amostra para cultura da secreção conjuntival e sete (14,6%) não estavam em uso. Dos recém-nascidos que estavam em uso de antibióticos, 27 (65,9%) fizeram uso de dois ou mais tipos. Tabela 2.

Tabela 1. Distribuição das freqüências do tempo de permanência em dias dos recém-nascidos internados na UTI no momento da coleta.

Tempo de permanência (dias)	n	%
2 – 4	22	45,8
5 – 10	17	35,4
11 - 15	3	6,3
> 15	6	12,5
Total	48	100

Tabela 2. Distribuição das freqüências dos antibióticos sistêmicos usados pelos recém-nascidos na UTI.

Antibióticos sistêmicos	n	%
2 – 3	27	65,9
4 – 6	11	26,8
> 6	3	7,3
Total	41	100

Os antibióticos mais freqüentemente usados foram penicilina cristalina e gentamicina em 37 (90,2%) casos. Outros antibióticos usados foram ampicilina, cefepime, amicacina, vancomicina, ciprofloxacino, meronem, oxacilina e fluconazol.

Os recém-nascidos incluídos no estudo tiveram múltiplos diagnósticos. Os mais freqüentes foram: icterícia em 43 (89,6%); septicemia em 25 (52,1%) e hipóxia em 14

(29,2%). Trinta e quatro (70,8%) casos receberam fototerapia por mais de três dias. A ruptura da bolsa amniótica por mais de três horas foi diagnosticada em 13 (27,1%) casos.

A bacterioscopia foi positiva em 45 (93,7%) das 48 amostras coletadas. Bactérias Gram positivas foram identificadas em todas as 45 lâminas positivas. Em duas lâminas também foram identificadas bactérias Gram negativas, revelando padrão misto. Em três lâminas (6,3%) não houve identificação de bactérias.

A cultura da secreção conjuntival foi positiva em 40 (83,3%) recém-nascidos e negativa em oito (16,7%). Destes, seis (75,0%) estavam em uso de antibióticos sistêmicos. Foram encontradas nove espécies diferentes de bactérias. Em 37 (92,5%) das 40 culturas positivas houve crescimento de apenas uma bactéria e em três (7,5%) foram identificadas mais de uma espécie. Destas, em uma cultura foram identificadas três espécies de bactérias (SCoN, *Pseudomonas aeruginosa*, *corynebacterium sp.*) e nas outras foram identificadas duas espécies de bactérias (em uma *Staphylococcus saprophyticus* e *corynebacterium sp.*, e na outra houve crescimento de duas colônias separadas de SCoN, inclusive com antibiogramas distintos), perfazendo um total de 44 isolados de bactéria. Trinta e quatro isolados (77,3%) foram de bactérias Gram positivas (SCoN, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Enterococcus*) dois (4,5%) de Gram negativas (*Pseudomonas* e *Klebsiella oxytoca*) e oito (18,2%) de anaeróbicas (*Bacillus sp.* e *Corynebacterium sp.*). Foi observado o predomínio do SCoN em 19 (43,2%) dos 44 isolados.

Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição das frequências das bactérias isoladas nas culturas do saco conjuntival dos recém-nascidos internados na UTI.

Bactérias	n	%
<i>S. coagulase negativo</i>	19*	43,2
<i>S. aureus</i>	11	25,0
<i>Bacillus sp.</i>	6	13,6
<i>S. saprophyticus</i>	2*	4,5
<i>Corynebacterium sp.</i>	2*	4,5
<i>Pseudomonas</i>	1*	2,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2,3
<i>Enterococcus</i>	1	2,3
<i>S. epidermidis</i>	1	2,3
Total	44	100

*culturas com mais de uma bactéria

Embora o grupo de recém-nascidos com cultura positiva tenha permanecido na UTI por mais tempo (média $25,6 \pm 17,0$ dias) do que aqueles que tiveram cultura negativa (média de $21,2 \pm 18,0$ dias), a diferença não alcançou significância estatística ($p=0,44$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com cultura positiva e negativa em relação: ao tipo de parto ($p=0,65$); ao uso de antibióticos sistêmicos ($p=0,25$); ao diagnóstico de septicemia ($p=0,30$); a ocorrência de ruptura da bolsa amniótica como fator de risco ($p=0,17$); hipóxia perinatal ($p=0,30$); icterícia ($p=0,27$); e ao tratamento com fototerapia como fator de risco ($p=0,24$).

Na ocasião da coleta do material do saco conjuntival, o grupo de recém-nascidos com culturas positivas para SCoN (19 amostras, 43,2%) estava internado por tempo significativamente maior na UTI (11 ± 7 dias), do que o grupo Não-SCoN (25 amostras, 56,8%), internados com uma média de 9 ± 15 dias - ($p=0,03$).

O antibiograma foi realizado em 36 isolados de bactérias aeróbicas, sendo consideradas multirresistentes 23 (63,9%) e de baixa resistência 13 (36,1%). A resistência aos antimicrobianos não teve relação estatisticamente significativa com: peso ao nascimento

($p=0,62$); tempo de internamento ($p=0,82$); uso de antibióticos sistêmicos ($p=0,19$); e tratamento com fototerapia ($p=0,23$). Apesar de não haver significância estatística 18 (78,3%) dos 23 isolados de bactérias multirresistentes eram de prematuros que estavam em uso de antibióticos sistêmicos. Em crianças com o diagnóstico de septicemia, houve uma tendência das bactérias a apresentar maior resistência aos antimicrobianos em relação àquelas cultivadas nos recém-nascidos que não apresentaram septicemia; no entanto, esta tendência não alcançou significância estatística ($p=0,106$). Dos isolados de SCoN 68,4% eram multirresistentes.

As bactérias apresentaram maior sensibilidade aos seguintes antibióticos: gatifloxacina (35/36 isolados, 97,2%), vancomicina (34/36 isolados, 94,4%) e ofloxacino (34/36 isolados, 94,4%). Os de menor sensibilidade foram: tobramicina (10/36 isolados, 27,8%), oxacilina (13/36 isolados, 36,1%) e cefotaxime (17/36 isolados, 47,2%). Tabela 4.

Tabela 4. Distribuição das freqüências da sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos.

Bactérias / Antimicrobianos	n = 36	%
TBR	10	27,8
OXA	13	36,1
CTX	17	47,2
CIP	19	52,8
GEN	20	55,6
CFL	23	63,9
CLO	26	72,2
NEO	26	72,2
OFX	34	94,4
VCM	34	94,4
GTF	35	97,2

TBR= tobramicina, GEN= gentamicina, CPF= ciprofloxacina, OFX= ofloxacina, VCM= vancomicina, CLF= cloranfenicol, NEO= neomicina, OXA= oxacilina, CTX= ceftriaxona, CFL= cefalotina, GTF= gatifloxacina.

Tabela 5. Distribuição das freqüências da sensibilidade das bactérias Gram positivas aos antimicrobianos.

Bactérias Gram + / Antimicrobianos	S. aureus n= 19 %	<i>S. aureus</i> n= 11 %	<i>S. saprophyticus</i> n= 2 %	<i>Enterococcus</i> n= 1 %	<i>S. epidermidis</i> n= 1 %
TBR	10,5	45,5	100	0	100
OXA	26,3	45,5	50,0	0	100
CTX	31,6	54,5	50,0	0	100
CIP	36,8	72,7	0	100	100
GEN	31,6	72,7	100	100	100
CFL	68,4	72,7	50,0	0	100
CLO	63,2	81,8	100	100	100
NEO	63,2	72,7	100	100	100
OFX	89,5	100	100	100	100
VCM	100	100	100	100	100
GTF	100	90,9	100	100	100

TBR= tobramicina, GEN= gentamicina, CPF= ciprofloxacina, OFX= ofloxacina, VCM= vancomicina, CLF= cloranfenicol, NEO= neomicina, OXA= oxacilina, CTX= ceftriaxona, CFL= cefalotina, GTF= gatifloxacina.

Com relação às duas culturas positivas para bactérias Gram negativas a sensibilidade apresentou-se da seguinte forma: *P. aeruginosa* – sensível a neomicina, ceftriaxona, gentamicina, ciprofloxacino, ofloxacino, gatifloxacina e cloranfenicol, e resistente a tobramicina, vancomicina, cefalotina e oxacilina; *K. oxytoca* – sensível a neomicina, ceftriaxona, gentamicina, ciprofloxacino, oxacilina, ofloxacino e gatifloxacina, e resistente a tobramicina, vancomicina, cefalotina e cloranfenicol.

DISCUSSÃO

O ambiente hospitalar pode proporcionar várias mudanças no organismo dos pacientes internados. Dentro desse ambiente, a unidade de terapia intensiva (UTI) se destaca como um local de mudanças ainda mais radicais^{1,2}. Alterações na colonização bacteriana de neonatos internados na UTI têm sido recentemente relatada⁵. Em muitas circunstâncias têm sido identificadas bactérias patogênicas em neonatos sem sinais de infecção aparente¹⁶. A identificação dos principais microorganismos nosocomiais presentes nos recém-nascidos internados na UTI, e seu padrão de resistência a antibióticos são importantes, não apenas na identificação das possíveis fontes de contaminação, como também na escolha do antibiótico adequado, evitando retardo no sucesso do tratamento clínico^{5,7}.

A escolha do antibiótico para tratamento de infecções sistêmicas é feita empiricamente, sem o conhecimento do agente etiológico, já que a espera do resultado da investigação laboratorial, nem sempre elucidativa, retardaria o início da terapêutica que muitas vezes deve ser instituída imediatamente. No entanto, bactérias invasivas e multirresistentes têm sido relatadas com frequência no ambiente hospitalar^{23,26,27}. Esta observação toma ainda maior importância quando se trata de prematuros, cujo sistema imunológico encontra-se em desenvolvimento, e a fragilidade inerente ao baixo peso e idade gestacional torna ainda mais grave um quadro que por si só já merece toda atenção^{5,6}.

A cultura da secreção conjuntival é um procedimento não invasivo e praticamente inofensivo ao recém-nascido, que auxilia na identificação das bactérias nosocomiais que colonizam o saco da conjuntiva, como possivelmente outros órgãos⁶. A presença de bactérias nosocomiais na conjuntiva de neonatos pode refletir a colonização bacteriana da conjuntiva precedendo a bacteremia ou como um resultado desta. Existe um relato da semelhança da cultura do saco conjuntival e do sangue em 35% dos neonatos internados em UTI⁵. O conhecimento destes microorganismos que colonizam a conjuntiva e seu padrão de resistência

são importantes não só no tratamento de afecções oculares ou na profilaxia de eventuais casos cirúrgicos, como também pode auxiliar nas condutas sistêmicas a serem adotadas.

A colonização bacteriana aumenta ao longo do internamento de neonatos na UTI. Por volta da segunda semana de internamento, há colonização de bactérias em quase todos os recém-nascidos na UTI²⁰. A partir da segunda semana de internamento, não há influência do tipo de parto, nem da ocorrência de ruptura precoce da bolsa amniótica, nem da flora do canal de parto na microbiota da conjuntiva, que estará relacionada diretamente com as inoculações do próprio meio ambiente⁹. No presente estudo, o grande número de culturas positivas (83,3%) não teve relação estatisticamente significativa com o tempo de internamento dos recém-nascidos. A maior parte das coletas (81,2%) ocorreu durante os primeiros dez dias de internamento, evidenciando que a colonização da conjuntiva por bactérias pode ocorrer precocemente. Estes dados apontam para a necessidade da vigilância quanto aos cuidados dos profissionais de saúde e risco de infecções nosocomiais desde os primeiros dias de internamento dos recém-nascidos na UTI. A imaturidade imunológica dos recém-nascidos pode favorecer a contaminação precoce da conjuntiva⁶. Além disto, é possível que as crianças internadas por mais tempo na UTI tenham sido submetidas a múltiplos esquemas de antibióticos sistêmicos, interferindo na colonização bacteriana do saco conjuntival, e, portanto, no resultado das culturas.

A frequência de bactérias multirresistentes também não teve relação estatisticamente significativa com o tempo de internamento na UTI, o que reforça a suspeita da ocorrência de uma flora bacteriana peculiar colonizando o ambiente da UTI.

A alta frequência de culturas positivas (83,3%) em recém-nascidos prematuros internados na UTI, em uso de antibióticos sistêmicos na maior parte dos casos (85,4%), reforça as evidências da influência do ambiente neste tipo de colonização. A antibioticoterapia

sistêmica não influenciou na ocorrência ou não de colonização bacteriana da conjuntiva, mas pode ter contribuído para a seleção de cepas multirresistentes.

A positividade das culturas de secreção da conjuntiva não teve associação significativa com o tipo de parto, o uso de antibióticos sistêmicos, diagnóstico de septicemia, hipóxia perinatal, icterícia e fototerapia como fator de risco. Em pacientes com conjuntivite neonatal, algumas destas variáveis já foram relatadas como fatores de risco, como: hipóxia, oclusão dos olhos durante a fototerapia, parto por via vaginal e tempo prolongado de bolsa rota⁷. Houve uma tendência, apesar de não haver significância estatística, de maior número de culturas positivas nos casos com ruptura da bolsa amniótica por mais de três horas ($p=0,17$). Possivelmente uma amostra maior poderia comprovar esta associação, já anteriormente observada⁹. A ruptura prolongada da bolsa amniótica também está relacionada ao maior risco de septicemia¹⁶. O conhecimento destes fatores de risco é importante, pois alguns deles podem ser controlados através de educação continuada e melhor adesão aos programas de controle de infecção¹.

O exame bacterioscópico direto (método de Gram) é fundamental na investigação de doenças oculares externas. Em alguns casos o exame bacterioscópico é positivo e não há crescimento bacteriano nas culturas. Nestes casos, o resultado da bacterioscopia é o principal fundamento para o tratamento. Tais amostras poderiam estar relacionadas eventualmente a microorganismos já inviáveis pelo uso de antibiótico¹⁵. Na amostra estudada a bacterioscopia foi positiva em 93,7% dos casos, maior do que o número de culturas positivas (83,3%). Uma hipótese para a diferença na positividade da bacterioscopia e da cultura da secreção conjuntival poderia ser a pequena quantidade de bactérias presentes na amostra, não tornando possível o crescimento de colônias apesar do enriquecimento com o meio de cultura. Possivelmente, o uso de antibióticos sistêmicos tenha interferido nesta quantidade de bactérias. Comparado a um estudo semelhante nos Estados Unidos, cujo crescimento

bacteriano ocorreu em 58,0% dos neonatos internados em UTI⁵, a frequência de culturas positivas do saco conjuntival dos prematuros da UTIN do presente estudo (83,3%) é significativamente maior, o que talvez possa refletir a microbiota bacteriana desse ambiente hospitalar, com população mais densa e com bactérias mais resistentes. Também é possível suspeitar de que o manuseio de antibióticos na UTI neonatal daquele país possa ser embasado em investigação de laboratório mais robusta.

É relatada a colonização bacteriana como um importante fator predisponente à infecção. Nesse mesmo estudo é sugerida a cultura de amostras de secreção respiratória em todos os recém-nascidos internados por mais de uma semana na UTI, visando identificar os microorganismos predominantes e o padrão de resistência a antibióticos dessas bactérias³⁰. Variações na flora conjuntival dos neonatos também são observadas a cada semana durante o internamento na UTI⁵. Alguns recém-nascidos que permanecem em UTI por tempo prolongado podem atuar como reservatório de microorganismos patogênicos e/ou multirresistentes a antibióticos, e transmitirem através da manipulação por profissionais de saúde a outros neonatos admitidos na mesma sala²⁰. A identificação desta possível fonte de contaminação é útil na adoção de medidas profiláticas durante os procedimentos de rotina. Além disso, este fluxo pode justificar a ocorrência de bactérias multirresistentes na conjuntiva de neonatos recém-internados na UTI e não apenas nos que estão por tempo prolongado.

Um protocolo de cuidados na manipulação dos neonatos e medidas antissépticas é fundamental na rotina da UTI. No entanto, outros aspectos merecem tamanha atenção: lesão traumática do epitélio conjuntival pode ser provocada acidentalmente durante intervenções terapêuticas como uso de máscara de ventilação ou protetores oculares na fototerapia. Além disso, a conjuntiva pode estar exposta a secreções nasofaríngeas direta ou indiretamente, por gotículas em suspensão, resultando na contaminação desta mucosa. A imaturidade imunológica dos neonatos, de uma forma geral, também contribui significativamente para a

maior susceptibilidade a infecções⁵. No entanto no presente estudo não foi observado maior colonização do saco conjuntival dos neonatos que receberam fototerapia. O uso de suporte ventilatório não foi analisado no presente estudo visto que eles foram muito freqüentes, e utilizadas diversas modalidades e por tempo diversificado, tornando difícil a padronização para análise deste parâmetro. Entretanto, estes cuidados devem ser lembrados na rotina de uma UTI, já que são medidas facilmente adotadas para a prevenção de contaminação do saco conjuntival.

Os patógenos mais freqüentemente responsáveis por infecções nosocomiais, de uma maneira geral, são: SCoN, *S. aureus*, enterococci, *Enterobacter sp*, e *Escherichia coli*. A distribuição destes microorganismos difere de acordo com o local da infecção²⁵. O SCoN é o microorganismo mais freqüentemente encontrado na conjuntiva de neonatos internados em UTI, na presença ou ausência de sinais clínicos de conjuntivite^{1,5}. No presente estudo, houve predomínio do SCoN (43,2%) nas amostras de cultura de secreção conjuntival, seguido do *S. aureus* (25,0%). A descrição do SCoN como o patógeno mais freqüente encontrado na cultura do saco conjuntival de neonatos internados em UTI, concorda os achados na literatura^{1,7}. Além disto, o SCoN e *S. aureus* são freqüentemente relacionadas a infecções pós-cirurgia oftalmológica e outras afecções oculares graves³¹. No entanto a freqüência destas bactérias encontradas no presente estudo difere da relatada num estudo semelhante nos Estados Unidos envolvendo neonatos internados na UTI por mais de 24 horas, no qual foi descrito o SCoN em 75,0% dos casos de cultura positiva, seguido de *Streptococcus viridans* (8,7%), *Staphylococcus aureus* (3,8%), *Enterococcus species* (2,6%), *Serratia marcescens* (2,7%) e outros (7,0%)⁵. As variações regionais também devem ser levadas em consideração. Mais de 18 espécies de bactérias foram relatadas no referido estudo⁵, quantidade bem maior do que a encontrada no presente estudo (nove espécies). Esta diferença se deve provavelmente à maior amostra (319 neonatos) do estudo citado⁵ e maior tempo de internamento destes. Além disso,

nesse mesmo estudo⁵ também foi encontrada maior frequência de culturas (16,0%) com identificação de múltiplas bactérias em relação ao presente estudo (7,5%), provavelmente pelos motivos acima descritos.

No estudo atual, foi observado aumento na colonização da conjuntiva por bactérias SCoN ao longo do tempo de internamento na UTI, em relação às bactérias não-SCoN. Esta associação pode ser devida à exposição a antimicrobianos, intervenções terapêuticas, entre outros fatores⁵. Apesar da pequena diferença em número de dias de internamento, porém com significância estatística, este achado é relevante para o conhecimento da variação de colônias bacterianas na conjuntiva ao longo do tempo de internamento dos neonatos na UTI, e programação de esquemas antibióticos para maior cobertura aos patógenos mais freqüentemente presentes de acordo com o número de dias internados.

As conjuntivites nosocomiais, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, causam significativa morbidade em pacientes pediátricos²³. É imprescindível a instalação de medidas de prevenção assim como o alerta aos profissionais de saúde, em especial aos que trabalham em UTI sobre os danos potenciais que estas bactérias nosocomiais, muitas vezes multirresistentes, podem causar ao olho e ao recém-nascido como um todo. No presente estudo a *Pseudomonas aeruginosa* foi identificada em apenas uma cultura mista (2,3%), provavelmente por contaminação nosocomial. É importante ressaltar que o antibiograma desta bactéria mostrou-se multirresistente. Uma das formas de evitar a contaminação da conjuntiva por bactérias destrutivas como *Pseudomonas aeruginosa* é a proteção dos olhos durante procedimentos na face como entubação traqueal, aspiração de secreções nasofaríngeas, instalação de ventilação mecânica, entre outros, medidas estas não adotadas na maioria das UTI neonatais²³.

A resistência aos antibióticos vem aumentando com a disseminação e maior tempo de uso destes na população³². Os antibióticos testados no presente estudo são freqüentemente usados

no tratamento e profilaxia de afecções oftalmológicas, assim como em quadros sistêmicos. Um dado alarmante observado neste estudo é a alta frequência de bactérias multirresistentes (63,9%) colonizando o saco conjuntival de neonatos internados na UTI. Não houve relação estatisticamente significativa da multirresistência com o peso ao nascimento, o tempo de internamento, uso de antibióticos sistêmico, e tratamento com fototerapia. A comparação com o peso ao nascimento não foi elucidativa, já que se tratavam de neonatos prematuros, a maioria de baixo peso, sendo difícil a classificação em grupos para análise estatística. O tempo de internamento e o uso de antibióticos sistêmicos são variáveis conhecidas que influenciam na multirresistência bacteriana descrita na literatura²⁹. No entanto, a falta de influência significativa destes fatores na multirresistência bacteriana no presente estudo pode ser devida ao tamanho da amostra estudada, ou ao tempo insuficiente de internamento dos recém-nascidos, ou devido a alguma fonte de contaminação em comum que esteja disseminando aleatoriamente bactérias multirresistentes através dos profissionais de saúde. Foi observada uma tendência para multirresistência aos antimicrobianos das bactérias presentes em crianças com diagnóstico de septicemia em relação às que não apresentaram este diagnóstico, apesar de não ter alcançado significância estatística ($p=0,106$). O indício de uma associação da microbiota multirresistente no saco conjuntival e o diagnóstico de septicemia, pode justificar um estudo no sentido de comparar o resultado da hemocultura com a cultura do saco conjuntival nos pacientes com septicemia. A investigação de uma possível associação entre as bactérias que colonizam o saco conjuntival e o sangue de pacientes com septicemia, pode contribuir de forma elucidativa no diagnóstico e tratamento de quadros sistêmicos.

A frequência de multirresistência observada entre o grupo de SCoN varia de 7,4 a 39% em adultos, segundo dados da literatura^{31,32}. No presente estudo, foi observado que 68,4% dos isolados de SCoN em prematuros eram multirresistentes, ratificando a hipótese de uma flora conjuntival peculiar destes neonatos internados em UTI, diferente da habitualmente

encontrada em outras condições ambientais. Este achado deve ser valorizado principalmente diante da escolha do antibiótico tópico nos casos de afecções oftalmológicas.

Quanto à sensibilidade aos antibióticos, foi observado que mais de 90% das bactérias estudadas eram sensíveis a gatifloxacina, vancomicina e ofloxacino. Entre 70 e 90% eram sensíveis a neomicina e cloranfenicol, e abaixo de 70% dos isolados eram sensíveis a cefalotina, gentamicina, ciprofloxacino, ceftriaxona, oxacilina e tobramicina. Num estudo em adultos analisando antibióticos semelhantes, foi encontrada uma sensibilidade acima de 90% para os antibióticos gatifloxacino, ofloxacino, cefalotina e cloranfenicol; entre 70 e 90% das amostras eram sensíveis a vancomicina, ciprofloxacino, cefotaxime, gentamicina e oxacilina; abaixo de 70% de amostras eram sensíveis a neomicina. Não foi testado o antibiótico tobramicina neste estudo descrito³². Comparando os achados observa-se uma flora diversa do ponto de vista de sensibilidade aos antimicrobianos, com maior resistência a antibióticos no grupo de neonatos descrito no presente estudo. Este achado é importante na adoção de condutas particulares aos diferentes grupos etários e sob condições diversas, como internamento em UTI e uso de antibioticoterapia sistêmica, frente a ocorrência de infecções oculares, ou diante da necessidade de profilaxia pós-cirurgia oftalmológica.

A gatifloxacina é uma fluorquinolona de quarta geração relativamente recente na prática oftalmológica^{31,32}. Não há estudos da sensibilidade das bactérias a este antibiótico na população pediátrica. A maior resistência observada a oxacilina (63,9%) dos microorganismos no presente, em relação a outros estudos, sugere uma alta resistência a meticilina que pode ser encontrada principalmente em bactérias nosocomiais³². A tobramicina é um dos antibióticos tópicos mais utilizados em crianças por pediatras e oftalmologistas. Foi observada neste estudo, uma sensibilidade a este antibiótico de apenas 27,8%, o que traz a discussão sobre o antibiótico ideal a ser escolhido no caso de infecções oftalmológicas em crianças. Por outro lado, neste estudo foi evidenciada boa sensibilidade ao cloranfenicol,

droga em desuso pela maioria dos oftalmologistas devido a suspeita de alta resistência na população por um uso excessivo deste colírio há alguns anos atrás.

Maior resistência a antibióticos vem sendo observada em alguns estudos, principalmente nos casos de SCoN²¹. No presente estudo, acima de 90% dos isolados de SCoN foram sensíveis a apenas vancomicina e gatifloxacino, e mais de 50% destes foram resistentes a gentamicina, ciprofloxacino, cefotaxime, oxacilina e tobramicina, confirmando a evidência do aumento na resistência aos antibióticos comparado a outros estudos^{31,32}.

Na presente investigação, a ausência de infecção ocular, frente a uma colonização conjuntival tão elevada, deve-se provavelmente à ausência de fatores predisponentes como a estenose de ducto lacrimal, além de antibioticoterapia agressiva usada na UTI neonatal do Hospital das Clínicas. Os antibióticos que apresentam melhor eficácia para o tratamento de eventual infecção ocular por Gram positivos são a vancomicina e gatifloxacino com sensibilidade acima de 90%. No caso de Gram negativos, os antibióticos com melhor eficácia são neomicina, ceftriaxona, gentamicina, ciprofloxacino e ofloxacino.

Um aspecto importante a ser considerado no presente estudo, é que o teste de sensibilidade a antibióticos (antibiograma) é realizado *in vitro* e pode não refletir a real eficácia destes antibióticos *in vivo*. Além disso, o teste de sensibilidade por difusão em discos é baseado na concentração sérica de antibióticos que pode ser diferente da concentração na conjuntiva após o uso de colírios tópicos. O presente estudo é importante na orientação da escolha do antibiótico ideal para tratamento de afecções oculares ou na profilaxia pós-cirurgias oftalmológicas, além de poder auxiliar na escolha da terapêutica sistêmica em alguns casos, mas estes resultados devem ser confirmados com testes *in vivo*.

A frequência elevada de culturas positivas nos neonatos internados na UTI, os tipos de bactérias encontradas e o padrão de multirresistência a antibióticos destes casos, alerta para a gravidade dos microorganismos que compõem o ambiente hospitalar, e o risco de infecções

nosocomiais ocular e sistêmica a que estão expostos estes neonatos. Estes achados tornam-se ainda mais relevantes quando se trata de recém-nascidos prematuros, usualmente com baixo peso, e comprometimento do sistema imunológico^{5,6}. Um estudo de maior proporção deve ser realizado no intuito de melhor avaliar o comportamento da microbiota de recém-nascidos prematuros e do padrão de resistência das bactérias em ambiente de UTI.

CONCLUSÃO

Obedecidos aos objetivos formulados e através das análises dos resultados, pode-se concluir que:

- ✍ A bactéria mais freqüentemente encontrada no fundo de saco conjuntival dos recém-nascidos prematuros internados na UTI neonatal do Hospital das Clínicas da UFPE foi o *Staphylococcus coagulase-negativo*;
- ✍ A multirresistência aos antibióticos das bactérias cultivadas da conjuntiva dos prematuros internados na UTI neonatal do Hospital das Clínicas foi elevada para o padrão encontrado em adultos;
- ✍ As bactérias cultivadas do saco conjuntival dos prematuros internados na UTI neonatal do Hospital das Clínicas, foram mais sensíveis aos antibióticos gatífoxacino e vancomicina e menos sensíveis a tobramicina.

REFERÊNCIAS

1. Haas J, Larson E, Ross B, See B, Saiman L. Epidemiology and diagnosis of hospital-acquired conjunctivitis among neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(7):586-9.
2. Linden P. Doenças infecciosas em UTI. In: Linden P. *Terapia intensiva*. 3ª ed. São Paulo: Roca; 1997. p.342-6.
3. Araújo WF, Yamazaki ES, Susuki Jr. ER, Cuevas IAB, Grupenmacher F. Estudo da microbiota da flora conjuntival em pacientes internados em UTI. *Rev Bras Oftalmol*. 2001;60(11):771-5.
4. Saiman L. Risk Factors for hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol*. 2002;26(5):315-21.
5. Raskind CH, Sabo BE, Callan DA, Farrel PA, Dembry ML, Gallagher PG. Conjunctival colonization of infants hospitalized in a neonatal intensive care unit: a longitudinal analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(3):216-20.
6. Oliveira VF, Brandt CT, Castro CMMB, Endriss D, Carvalho K. Flora bacteriana conjuntival e padrão de resistência a antibióticos em crianças recém-nascidas internadas em UTI. *An Fac Med Univ Fed Pernamb, Recife*. 2005; 50(1):41-4.
7. Iroha EA, Kesah CN, Egri-Okwagi MT, Odugbemi TO. Bacterial eye infection in neonates, a prospective study in a neonatal unit. *West Afr J Med*. 1998;17(3):168-72.
8. Fagá IMA, Fernandez YMA, Figueroa AG. Flora bacteriana conjuntival del neonato y la respuesta a la profilaxis oftálmica empleada. *Arch Venez Puer Pediatría*. 2004;67(1):27-33.
9. Farah ALHL, Santos MAA, Belfort R, Cabral JH, Mós EM, Farah ME. Microbiota anaeróbia e facultativa da conjuntiva normal de recém-nascidos. *Arq Bras Oftalmol*. 1993;56(3):138-45.
10. Soldberg R, Meberg A, Schoyen R. Neonatal conjunctivitis in a nursery and a neonatal unit. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991;111(10):1230-2.

11. Brook I. Anaerobic and aerobic bacterial flora of acute conjunctivitis in children. *Arch Ophthalmol* 1980; 98(5): 833-5.
12. Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, Alvarez SR. Bacterial flora of the conjunctiva at birth. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1986; 23 (6):284-6.
13. Rao K, Ramji S, Thirupuram S, Prakash K. Clinical and bacteriological study of normal and inflamed neonatal conjunctivae. *Indian Pediatr*. 1992; 29:161-65.
14. Sandstrom KI, Bell TA, Chabdeler JW, Kuo CC, Wang SP, Grayston JT, et al. Microbial causes of neonatal conjunctivitis. *J Pediatr*. 1984; 105(5):706-11.
15. Campos MSQ, Guidugli T, Lima ALH, Freitas LL. Conjuntivites: análise clínico-laboratorial. *Arq Bras Oftal* 1998; 51(5): 194-96.
16. Brook I, Barrett CT, Brinkman III CR, Martin WJ, Finegold SM. Aerobic and anaerobic bacterial flora of the maternal cervix and newborn gastric fluid and conjunctiva: a prospective study. *Pediatrics*. 1979; 63(3):451-55.
17. Singer TR, Isenberg SJ, Apt L. Conjunctival anaerobic and aerobic bacterial flora in paediatric versus adult subjects. *Br J Ophthalmol* 1988;72(6): 448-51.
18. Weiss A, Brinser JH, Nazar-Stewart V. Acute conjunctivitis in childhood. *J Pediatr*. 1993;122(1):10-14.
19. Olson CL. Bacterial flora of the conjunctiva and lid margin- effects of parenteral trisulfapyrimidines and topical tetracycline and erythromycin. *Arch Ophthalmol* 1969;82(2):197-202.
20. Almuneef MA, Baltimore RS, Farrel PA, Reagan-Cirincione P, Dembry LM. Molecular typing demonstrating transmission of gram-negative rods in a neonatal intensive care unit in the absence of a recognized epidemic. *CID* 2001; 32(15): 220-7.
21. Prost ME, Semczuk K. Antibiotic resistance of conjunctival bacterial flora in children. *Klin Oczna*. 2005; 107(7):418-20.

22. Gigliotti F. Etiology of acute conjunctivitis in children. *J Pediatr.* 1981; 98:531-6.
23. King S, Devi SP, Mindorff C, Patrick ML, Gold R, Ford-Jones EL. Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* conjunctivitis in a pediatric hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1988; 9(2):77-80.
24. Silva EB, Alves KMB. Avaliação do uso do método de Crede nas casas de parto e maternidades da cidade de Fortaleza. *Rev Bras Oftalmol.* 1996; 55(2):59-65.
25. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics.* 1996;98(3 Pt.1):357-61.
26. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, et al. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(7): 2363-9.
27. Durmaz G, Kiremitci A, Akgun Y, Oz Y, Kasifoglu N, Aybey A, et al. The relationship between airborne colonization and nosocomial infections in intensive care units. *Mikrobiyol Bul.* 2005; 39(4):465-71.
28. Chern KC, Shrestha SK, Cevallos V, Dhimi HL, Tiwari P, Chern L, et al. Alterations in the conjunctival bacterial flora following a single dose of azithromycin in a trachoma endemic area. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83:1332-5.
29. Glasgow TS, Young PC, Wallin J, Kwok C, Stoddard G, Firth S, et al. Association of intrapartum antibiotic exposure and late-onset serious bacterial infections in infants. *Pediatrics.* 2005; 116(3):696-702.
30. Goldmann DA. The bacterial flora of neonates in intensive care-monitoring and manipulation. *J Hosp Infect.* 1988; 11 (Suppl A): 340-51.
31. Ta CN, Chang RT, Singh K, Egbert PR, Shriver EM, Blumenkranz MS, et al. Antibiotic resistance patterns of ocular bacterial flora. *Ophthalmology.* 2003; 110(10): 1946-51.

32. Arantes TEF, Cavalcanti RF, Diniz MFA, Severo MS, Lins Neto J, Castro CMMB. Conjunctival bacterial flora and antibiotic resistance pattern in patients undergoing cataract surgery. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69 (1): 33-6.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)