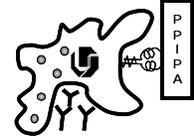




UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas



**PNEUMONIAS ASSOCIADAS OU NÃO À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM
NEONATOS CRÍTICOS INTERNADOS EM UMA UTI NEONATAL DE UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO: ASPECTOS CLÍNICOS,
RADIOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS**

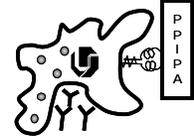
Jacqueline Moreira do Ó

Uberlândia – MG

Fevereiro – 2010



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas



**PNEUMONIAS ASSOCIADAS OU NÃO À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM
NEONATOS CRÍTICOS INTERNADOS EM UMA UTI NEONATAL DE UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO: ASPECTOS CLÍNICOS,
RADIOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS**

Dissertação apresentada ao Colegiado do
Programa de Pós-graduação em
Imunologia e Parasitologia Aplicadas
como requisito parcial para obtenção do
título de mestre.

Jacqueline Moreira do Ó
Prof. Dr. Paulo P. Gontijo-Filho (orientador)

Uberlândia – MG
Fevereiro – 2010



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas
Telefax: (034)3218-2333 E-Mail coipa@ufu.br
Av. Pará 1720 - Campus Umuarama 38400-902 Uberlândia MG



Jacqueline Moreira do Ó

“Pneumonias com e sem ventilação mecânica em neonatos críticos internados em uma UTI neonatal de um hospital universitário brasileiro: aspectos clínicos, radiológicos e microbiológicos”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Banca Examinadora:

Uberlândia, 19 de fevereiro de 2010.

Profª. Dra. Denise de Andrade – USP/RP

Profª. Dra. Denise Von Dolinger de Brito – ICBIM/UFU

Prof. Dr. Paulo P. Gonfijo Filho – ICBIM/UFU

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

- O1p Ó, Jacqueline Moreira do, 1983-
Pneumonias associadas ou não à ventilação mecânica em neonatos críticos internados em uma UTI neonatal de um hospital universitário brasileiro [manuscrito] : aspectos clínicos, radiológicos e microbiológicos / Jacqueline Moreira do Ó. - 2010.
50 f. : il.

Orientador: Paulo P. Gontijo-Filho.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Inclui bibliografia.

1. Infecção hospitalar - Teses. 2. Neonatologia - Teses. 3. Pneumonia em recém-nascidos - Teses. I. Gontijo Filho, Paulo Pinto. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. III. Título.

CDU:

616.98:615.478

*Dedico este trabalho a minha mãe e ao meu esposo, pela paciência, compreensão e incentivo,
tornando possível a realização deste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Josálio Rafael, agora, apenas presente em meu coração,

A minha mãe, Maria Helena, pelo incentivo, dedicação, amor, e amizade, por todos os momentos de minha vida,

Ào meu esposo, divertido, companheiro e paciente, com a qual construo mais um momento em minha vida,

A minha afilhada, Cinthia, por todos os recados de amor e carinho,

A minha cunhada e amiga Ana Paula, pela amizade e ajuda,

A minha amiga Carol, pela amizade,

A minha amiga Daniela, presente em quase todos os momentos difíceis e felizes,

Aos amigos e colegas do laboratório da UFU, Daiane, Munick, David, Raquel, Ana Paula, Marcília, Luiz Fernando, Juliana, Lizandra, Lilian, Karinne, Dayane, Cristiane, Michel, Priscila, Ana Luíza, pela troca de experiências e amizade,

A Dr. Vânia Olivetti Steffen Abdalah, chefe da UTI neonatal, pela oportunidade na realização deste projeto,

As enfermeiras, fisioterapeutas e todos os funcionários da unidade, pelo apoio e informações para a realização deste trabalho,

Às crianças, participantes ou não deste estudo, que me ensinaram a amar ainda mais essa etapa tão importante da vida dos pais,

A professora Dr^a. Rosineide por todo o auxílio,

A professora Dr^a. Denise Von Dolinger de Brito, por toda ajuda e apoio na realização deste trabalho,

Ao prof. Dr. Paulo, orientador e formador de mais uma etapa de minha vida acadêmica,

A Dr^a. Denise de Andrade, por aceitar participar como docente na defesa desta dissertação,

Aos técnicos do laboratório, pela amizade e ajuda,

Aos secretários do programa, por todas as informações burocráticas,

Enfim, a todos que de alguma forma me ajudaram durante essa etapa, e

Á Deus, minha vida.

Muito obrigada a todos!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	6
LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE TABELAS	8
RESUMO	9
ABSTRACT	10
1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3. MATERIAL E MÉTODOS	18
3.1 Desenho de estudo	18
Hospital	18
Vigilância	18
Definição de infecção hospitalar	19
Definição de pneumonias	19
3.2 Técnicas microbiológicas	19
3.2.1 Coleta do aspirado traqueal	19
3.2.2 Cultura quantitativa	19
3.2.3 Identificação dos microrganismos	21
3.2.4 Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos “ <i>in vitro</i> ” pela técnica de difusão em gel	22
3.3 Análise estatística	22
3.4 Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa	22
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSSÃO	36
6. CONCLUSÃO	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
8. ANEXOS	48
Anexo I – Ficha individual	48
Anexo II – Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa	49
Anexo III – Termo de Consentimento	50

LISTA DE ABREVIATURAS

BHI – Brain Heart Infusion

CA-MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente á metilina na comunidade

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute

CPAP – Pressão positiva continua das vias aéreas

HC-UFU – Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

ICBIM – Instituto de Ciências Biomédicas

IG – Idade gestacional

IH – Infecção hospitalar

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente á metilina

ml – Mililitro

NHSN – National Healthcare Safety Network

OR – odds ratio

PAV – Pneumonia associada à ventilação mecânica

TSA – Trypticase Soy Agar

UFC – Unidades formadoras de colônias

UFU – Universidade Federal de Uberlândia

US\$ – Dólares (americanos)

UTI – Unidade de terapia intensiva

UTIN – Unidade de terapia intensiva neonatal

VM – Ventilação mecânica

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Fluxograma para o diagnóstico de pneumonias em crianças menores de um ano de idade 19
- Figura 2 - Fluxograma dos grupos de diagnóstico de pneumonias dos neonatos internados no HC-UFU no período de agosto de 2008 à setembro de 2009 20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Indicadores epidemiológicos dos neonatos internados na UTIN do HC-UFU, no período de agosto de 2008 à setembro de 2009	25
Tabela 2: Microrganismos recuperados do aspirado traqueal dos neonatos colonizados, infectados, incluindo neonatos com PAV, submetidos à ventilação mecânica por tempo superior à 48 horas internados na UTIN do HC-UFU no período de agosto de 2008 à setembro de 2009	26
Tabela 3: Características clínicas dos neonatos com pneumonia associada ou não à ventilação mecânica internados na UTIN do HC-UFU, no período de agosto de 2008 à setembro de 2009.....	27
Tabela 4: Características dos neonatos infectados (falso-positivos) internados na UTIN do HC-UFU no período de agosto de 2008 a setembro de 2009	28
Tabela 5: Características clínicas dos neonatos colonizados internados na UTIN do HC-UFU, no período de agosto de 2008 a setembro 2009	29
Tabela 6: Fatores de risco associados aos neonatos com pneumonia não associada à ventilação mecânica internados na UTIN do HC-UFU no período de agosto de 2008 a setembro de 2009.....	31
Tabela 7: Regressão logística dos fatores de risco associados aos neonatos com pneumonia sem ventilação mecânica internados na UTIN do HC-UFU no período de agosto de 2008 a setembro de 2009	32
Tabela 8: Fatores de risco associados aos neonatos com PAV internados na UTIN do HC-UFU no período de agosto de 2008 à setembro de 2009	33

Tabela 9: Frequencia de resistência e multiresistencia a antibióticos de microrganismos isolados dos neonatos colonizados e infectados no período de agosto de 2008 à setembro de 2009	34
--	----

RESUMO

Embora as pneumonias sejam consideradas como graves e freqüentes em UTINs, existem poucos estudos, principalmente sobre aquelas associadas à ventilação mecânica. O objetivo do estudo foi epidemiológico, considerando a avaliação de pneumonias associadas ou não a ventilação mecânica diagnosticada por critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos em neonatos críticos internados em uma UTIN. Foi realizado um estudo caso-controle incluindo 305 neonatos admitidos na UTIN no período de agosto de 2008 à setembro de 2009. No total, 143 (46,9%) neonatos foram submetidos à ventilação mecânica, e 129 (42,2%) por tempo superior à 48 horas. Os critérios clínicos e radiológicos no diagnóstico de PAVs foram utilizados conforme o NHSN, incluindo o critério microbiológico de aspirado traqueal, quando de cultura positiva $\geq 10^6$ UFC/ml. A identificação de microrganismos isolados foi realizada através de testes fenotípicos e o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos “*in vitro*” definido pela técnica de difusão em gel. No total, foram detectados 10 (6,9%) casos de pneumonia, sendo cinco (50%) em recém-nascidos sem ventilação mecânica e os restantes (50%) de PAVs. Os neonatos foram subdivididos em quatro grupos distintos quanto ao diagnóstico de pneumonias: sem ventilação mecânica, PAVs, falso-positivos e neonatos colonizados. Cinco (3,4%) neonatos com pneumonia sem ventilação mecânica e cinco (3,4%) com PAV, foram classificados no primeiro e segundo grupo, respectivamente. O terceiro grupo inclui sete (10%) neonatos com cultura positiva ($\geq 10^6$ UFC/ml), considerados como falso-positivos, pois, não apresentaram simultaneamente sinais clínicos e radiológicos de PAV, e por último, o quarto grupo, com dezenove (27,1%) neonatos com resultado de cultura inferior a 10^6 UFC/ml, classificados como colonizados. No estudo, os cinco neonatos com pneumonia sem ventilação mecânica, os fatores de risco estatisticamente significativos por análise univariada, foram: uso de antibióticos e comorbidades pulmonar e/ou cardíaca, porém, não confirmados quando da análise de regressão logística multivariada. Enquanto que, naqueles recém-nascidos (cinco) com PAV, nenhum dos fatores de risco foi significante, embora os valores de OR quanto ao uso de antibióticos e da presença de comorbidades pulmonar e/ou cardíaca foram elevados (acima de 2,4). No total, foram isolados de neonatos com PAV, falso-positivos e colonizados, os seguintes patógenos: *S. epidermidis* (19), *S. aureus* (6) *Enterobacter aerogenes* (2), *Klebsiella pneumoniae* (1), *Bordetella parapertussis* (1), *Flavobacterium* sp. (1), *Sphingobacterium* sp. (1) e *Candida* sp. (1). Entre as amostras isoladas (32) apenas uma (16,6%) de *S. aureus* comportou-se como ORSA, enquanto cerca da metade daquelas de *S. epidermidis* apresentaram multiresistência, entre os bacilos Gram-negativos, apenas uma (16,6%) amostra (*Bordetella parapertussis*) foi multiresistente. Acurácia no diagnóstico de PAVs em neonatos críticos é extremamente necessária, mas ainda é dependente de maiores investigações microbiológicas e epidemiológicas.

Palavras-chave: UTIN, ventilação mecânica, pneumonia, critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos de diagnóstico

ABSTRACT

Although pneumonia is considered serious and frequent in NICU, there are few studies, mainly about those associated to mechanical ventilation. The aim of the study was epidemiological, considering the evaluation of pneumonia associated or not to mechanical ventilation diagnosed by clinical, radiological and microbiological in critically neonates hospitalized in a NICU. We conducted a case-control study including 305 newborns admitted to the NICU in the period of August 2008 to September 2009. Totally, 143 (46.9%) neonates submitted to mechanical ventilation and 129 (42.2%) submitted over than 48 hours. The clinical and radiological diagnosis of VAPs were according to NHSN, including microbiological criteria for endotracheal aspirates, which was considered positive culture when $\geq 10^6$ CFU / ml. The identification of microorganisms was performed by phenotypic tests and antimicrobial susceptibility “*in vitro*” was defined by diffusion technique gel. In total, 10 (6.9%) cases of pneumonia was detect, five (50%) in infants without mechanical ventilation and remaining (50%) of VAPs. Neonates were divided in four distinct groups concerning to diagnosis of pneumonia: no mechanical ventilation, VAPs, false-positive and colonized neonates. Five (3.4%) neonates with pneumonia without mechanical ventilation and five (3.4%) with VAP, were classified in the first and second group, respectively. Third group included seven (10%) neonates with positive cultures ($\geq 10^6$ CFU / ml), considered as false positives, therefore did not present both clinical and radiographic signs of VAP, and finally, fourth group, with nineteen (27.1%) neonates with positive cultures under 10^6 CFU / ml were classified as colonized. In the study, five neonates with pneumonia without mechanical ventilation, risk factors statistically significant by univariate analysis were: use of antibiotics and pulmonary or heart comorbidities, but they were not confirmed in the logistic regression analysis. While in those newborns (five) with VAP, no risk factors was significant, OR values for the use of antibiotics and the presence of pulmonary comorbidities and / or heart rate were high (above 2.4) . In total, in newborns with VAP, false-positive and colonized, the following pathogens were isolated: *S. epidermidis* (19), *S. aureus* (6) *Enterobacter aerogenes* (2), *Klebsiella pneumoniae* (1), *Bordetella parapertussis* (1), *Flavobacterium* sp. (1), *Sphingobacterium* sp. (1) and *Candida* sp. (1). Among the isolates (32) only one (16.6%) of *S. aureus* act if it was MRSA, while about half of *S. epidermidis* presented multidrug resistance, among Gram-negative rods, only one (16.6%) sample (*Bordetella parapertussis*) was multiresistant. Accuracy in the diagnosis of VAPs in critically neonates is extremely necessary, but it still dependent on microbiological and epidemiological investigations.

Keywords: NICU, mechanical ventilation, pneumonia, diagnosed by clinical, radiological and microbiological criteria

1. INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) estão associadas à alta morbidade e mortalidade (KAMADA, ROCHA, BARBEIRA, 2003; BORGUESI, STRONATI, 2008). A susceptibilidade a estas infecções é determinada pelo grau de imaturidade do sistema imunológico destes recém-nascidos ainda não desenvolvido, (SCHWAB et al., 2007; SIVASTRAVA, SHETTY, 2007) como pele e mucosas ainda frágeis e da menor atividade fagocitária (FOGLIA, MEIER, ELWARD, 2007). Os pacientes atendidos nessa unidade, também apresentam outras características que predispõem as infecções, como prematuridade, peso menor que 1500g, uso de dispositivos invasivos, como ventilação mecânica e cateter venoso central, nutrição parenteral, procedimentos cirúrgicos e uso de antibióticos. Portanto, a vigilância epidemiológica nestas unidades é elemento essencial para reduzir a morbidade e mortalidade. (GEFFERS et al., 2008; KOPELMAN et al., 2005; OLIVEIRA, 2005; PESSOA-SILVA et al., 2004; PITTET et al., 2008).

Entre as infecções mais importantes nas unidades neonatais, destacam-se as de corrente sanguínea, seguido das pneumonias (FOGLIA, MEIER, ELWARD, 2007). Ao contrário dos pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de adultos (KIRSCHENBAUM, 2002; PATRA et al., 2007; AARTS et al., 2008), onde a pneumonia é considerada a infecção mais comum, com frequências entre 10 - 65% (KOEMAN et al., 2001; APISARNTHANARAK et al., 2003; AARTS et al., 2008), e é o principal foco de sepse secundária (HOTCHKISS, KARL, 2003). Os estudos sobre pneumonias em neonatos críticos, são escassos, principalmente naqueles em uso de ventilação mecânica (VM). (APISARNTHANARAK et al., 2003).

O desenvolvimento de tecnologias médicas melhorou a sobrevivência e qualidade de vida dos neonatos, (BAI-HORNG SU, et al., 2007; TOMMINSKA, et al., 2007), principalmente quanto à assistência ventilatória, (TOMMINSKA et al., 2007), considerando que estes pacientes são freqüentemente acometidos por comorbidades pulmonares (BAI-HORNG SU et al., 2007), que se manifestam desde ao nascimento e pode atingir maior gravidade quando da ausência de medidas terapêuticas adequadas (JOBÉ & BANCALARI, 2001). Cerca de 50% dos óbitos em neonatos estão relacionados a distúrbios respiratórios. (CONSOLO, PALHARES, CONSOLO, 2002).

O desconforto respiratório nos pacientes internados em unidades neonatais, por exemplo, é um dos problemas mais comuns, com uma taxa de incidência entre 3 - 7%. (MALIK et al., 2003). Entre os problemas respiratórios que atinge o recém-nascido, a doença de membrana hialina é considerado como o problema mais freqüente e mais grave, (CONSOLO, PALHARES, CONSOLO, 2002) exigindo, na maioria dos casos, a implementação de suporte respiratório através da ventilação mecânica. (MALIK et al., 2003). Porém, ao mesmo tempo em que esse procedimento invasivo é essencial no auxílio à respiração, aumenta o risco de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) (JOBE, BANCALARI, 2001). A PAV é definida como de natureza hospitalar que desenvolve por tempo igual ou superior à 48 horas após internação e o início da ventilação mecânica. (ALMUNEEF et al., 2004; APISARNTHANARAK et al., 2003; BERCAULT, BOULAIN, 2001; BONTEN, KOLLEF, HALL, 2004). Em adultos, estão relacionadas a taxas elevadas de mortalidade atribuída e hospitalar (TEIXEIRA et al., 2006) e períodos de hospitalização mais prolongado resultando no aumento de custos (BABCOCK et al., 2004; CHLEBICKI & SAFDAR, 2007). Em UTINs e UTIs pediátricas esse valor excede US\$ 30.000 e 40.000 por episódio, respectivamente (FOGLIA, MEIER, ELWARD, 2007; ALY, et al., 2008).

O diagnóstico de pneumonia hospitalar ocorre após as primeiras 48 horas de admissão. Já o diagnóstico de PAV é difícil, inclusive em adultos, sem a existência de um método considerado padrão-ouro. (ALP, VOSS, 2006). Utiliza-se usualmente a combinação de critérios clínicos, radiológicos, laboratoriais e microbiológicos conforme o “*National Healthcare Safety Network*” (NHSN, 2008). Assim, entre os recém-nascidos submetidos à ventilação mecânica por tempo maior ou igual à 48 horas, considera-se: a) aspectos clínicos e laboratoriais: instabilidade térmica, tosse, apnéia, leucopenia, (< 4000 leucócito/mm³), ou leucocitose (≥ 12000 mm³); b) aspectos radiológicos: infiltrado novo ou progressivo persistente, consolidação, cavitação e/ou pneumatocele (NHSN, 2008). Os aspectos microbiológicos não são exigidos em crianças menores de um ano de idade (FOGLIA, MEIER, ELWARD, 2007), ao contrário do que ocorre em adultos, pois, à análise quantitativa de secreção pulmonar coletado por broscópio está bem estabelecida, caracterizada por altas sensibilidade e especificidade (ALP, VOSS, 2006; GAUVIN et al., 2008; KOEMAN et al., 2001; LABENNE et al., 1999).

Os critérios clínicos de diagnóstico de pneumonia em neonatos críticos, não são específicos e podem freqüentemente ser evidenciados na displasia broncopulmonar, (fator de risco de ventilação mecânica), infecção de corrente sanguínea e enterite necrotizante. Os achados radiológicos também são de difícil interpretação, principalmente nos pacientes com

displasia broncopulmonar concomitante, exigindo biopsia pulmonar após broncoscopia, sendo esta técnica, pouco disponibilizado para esses recém-nascidos (CORDERO et al., 2002). Além disso, o diagnóstico clínico de PAV apresenta 30 - 35% de resultados falso-negativos, e 20 - 25% de falso-positivos. (HELLING, et al., 1996; KOMPLAS, 2007).

Em função das dificuldades no diagnóstico de pneumonias e PAVs em neonatos, as frequências destas infecções entre as infecções hospitalares é muito variada em países desenvolvidos com relatos de: 3 - 10% (BURGNER et al., 1996; LEVY et al., 2003; MALIK et al., 2001; WATERS et al., 2004), 15 - 30% (BURGNER et al., 1996; CORDERO et al., 2002; JEONGa, JEONGb, CHOI, 2006; USUKURA & IGARASHI, 2003; VAN DER ZWET et al., 2005) e acima de 20% na Ásia (BAI-HORNG SU et al., 2007; TIAN-MING YUAN, LI-HUA CHEN, HUI-MIN YU, 2007; PETDACHAI, et al, 2004). No Brasil, a frequência varia de 6 - 40% (COUTO, et al., 2007; NAGATA, BRITO, MATSUO, PESSOA-SILVA et al., 2007). Os indicadores epidemiológicos relacionados ao uso da prótese ventilatória são usualmente mais baixos, (abaixo de 10 por 1000 ventilador-dia) em UTINs de países desenvolvidos (APISARNTHANARAK et al., 2003; GEFFERS et al, 2008; STOVER et al., 2001; VAN DER ZWET et al., 2005) e podem atingir valores de até 70,3 por 1000 ventilador-dia na Tailândia (PETDACHAI, et al, 2004). Nos países em desenvolvimento, como Argentina, Colômbia, México, Peru e Turquia, a média de PAV é de 10,6 por 1000 ventilador-dia. (PITTET, 2008). No Brasil, as taxas variam de 7 - 14,3 por 1000 ventilador-dia (NAGATA, BRITO, MATSUO, PESSOA-SILVA et al., 2007).

Como diagnóstico de pneumonias, principalmente de PAVs permanece difícil em neonatos, (NAGATA, BRITO, MATSUO, 2002) sugere-se a importância do início rápido e precoce do tratamento empírico com antibióticos para um melhor prognóstico (ALP & VOSS, 2006; CHASTRE et al., 2003; FOGLIA, MEIER, ELWARD, 2007; HEYLAND et al., 2008). Adicionalmente, agentes antimicrobianos são prescritos de forma intensa e muitas vezes pouco judiciousa nesses pacientes (BRUN-BUISSON, 2003; TEIXEIRA et al., 2006; AARTS et al., 2008) contribuindo, para a crescente emergência de microrganismos multi-resistentes associados em taxas de morbidade e mortalidade mais elevadas, assim, com custos financeiros mais altos. (TEIXEIRA et al., 2006; CHLEBICKI, SAFDAR, 2007).

Os agentes etiológicos de pneumonias e PAVs variam de acordo com as unidades, método de diagnóstico, duração da hospitalização, e política de uso de antibióticos (CORDERO et al, 2002; ALP, VOSS, 2006). Geralmente, os microrganismos são os mesmos tanto em adultos como em crianças e associam-se a colonização prévia. (FOGLIA, MEIER, ELWARD, 2007). A colonização bacteriana no trato respiratório superior é universal em

pacientes adultos mecanicamente ventilados, por um tempo superior a 5 - 7 dias (CARVALHO et al., 2004), principalmente por bactérias entéricas Gram-negativas da família *Enterobacteriaceae* e não fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa*, além, de *Staphylococcus aureus*. (KOEMAN et al., 2001; VICENT, 2004; ALP, VOSS, 2006). O início de aspiração de secreção de orofaringe, contendo esses microrganismos é o principal mecanismo na patogenia de PAV (KOEMAN et al., 2001; BABCOCK et al., 2004; VICENT, 2004; ALP, VOSS, 2006). Entretanto, a transmissão desses patógenos pode ocorrer pela participação das mãos de profissionais de saúde, por traquéias e humidificador do ventilador (SENL, KIRAKLI, HALILÇOLAR, 2007).

Em adultos, as PAVs são classificadas em precoces quando manifestadas antes de cinco dias de ventilação mecânica e tardias quando após esse tempo (CARVALHO et al., 2004). Nas precoces, estão associadas à microrganismos existentes em pneumonias comunitárias, como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, e microrganismos susceptíveis a antibióticos, enquanto que as tardias, são associadas por microrganismos multi-resistentes como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. (VICENT, 2004; AARTS et al., 2008), e *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). (VICENT, 2004; AARTS et al., 2008; PEA, VIALE, 2008). Há outros dados sobre agentes etiológicos de pneumonias em neonatos, com predomínio de *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* na Europa (GEFFERS et al., 2008) e bacilos Gram-negativos, representados por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Enterobacter* spp. nos Estados Unidos (APISARNTHANARAK et al., 2003; CORDERO et al., 2002) na Europa (VAN DER ZWET et al., 2005) e na Ásia (PETDACHAI, et al, 2004; TIAN-MING YUAN, LI-HUA CHEN, HUI-MIN YU, 2007). Webber e colaboradores (1990), a exemplo de relatado em pacientes adultos, encontrou em uma UTIN *Streptococcus* spp. e *Haemophilus influenzae* em PAVs precoces, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* nas tardias.

Entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de PAV, em adultos, estão a intubação e o tempo de ventilação mecânica (ALP, VOSS, 2006; SUD et al., 2008). Mas, fatores como comorbidade pulmonar, uso de antibióticos, tempo de hospitalização, e procedimentos invasivos também são observados. (VICENT, 2004; TORPY, LYNN, GLASS, 2007). Em neonatos, além desses fatores citados, são incluídos idade gestacional e peso, principalmente quando menor que 1500g (APISARNTHANARAK et al., 2003; FOGLIA, MEIER, ELWARD, 2007; PETDACHAI, 2004; TIAN MING YUAN, LI-HUA CHEN, HUI-MIN YU, 2007).

No tocante a mortalidade, embora considerada graves, existem poucas informações sobre o prognóstico de pneumonias em neonatos (BARBE-POSFAY, ZERR, PITTET, 2008). Nos países em desenvolvimento a questão é ainda menos conhecida (PITTET, 2008), com alguns estudos indicativos de que a mortalidade é de 12 – 18% por PAVs em adultos e neonatos (PITTET, 2008).

Conforme já discutido, o tempo de internação de pacientes internados em UTINs é a mais longa comparada a de outras UTIs, devido maior susceptibilidade e a exposição desses pacientes a procedimentos invasivos, (SIVASTRAVA, SHETTY, 2007; NAGATA, BRITO, MATSUO, 2002) que justificam, às taxas de infecções mais altas em relação aos demais pacientes (NAGATA, BRITO, MATSUO, 2002; PHILLIPS, et al, 2008). As UTINs são unidades prioritárias na incorporação de políticas de controle de infecções, sendo fundamental uma colaboração entre neonatologistas clínicos, infectologistas, enfermeiros e microbiologistas a essa estratégia. (SIVASTRAVA; SHETTY, 2007). Dessa forma, é importante realizar programas de vigilância para identificar essas enfermidades, sobretudo as mais graves, como as pneumonias, principalmente as associadas à ventilação mecânica, identificando os fatores de risco para um melhor prognóstico nas práticas de prevenção, controle e custos a esses recém nascidos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a incidência, etiologia e epidemiologia de pneumonias diagnosticada por critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos em neonatos críticos internados em uma UTI neonatal.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar os microrganismos relacionados com colonização e infecção em pacientes submetidos à ventilação mecânica,
- Avaliar o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos,
- Avaliar o significado dos seguintes fatores de risco:
 - a) Peso abaixo de 1500g,
 - b) Idade gestacional (prematividade),
 - c) Presença de comorbidades pulmonares;
 - d) Uso de antibióticos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho de estudo

O modelo de estudo foi caso (neonatos com pneumonia) vs controle (neonatos sem pneumonia) no período de agosto de 2008 à setembro de 2009, incluindo os neonatos admitidos na unidade por tempo superior a 24 horas.

Hospital

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) é um hospital de ensino, com 503 leitos, com assistência terciária, sendo a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) nível III, com 10 leitos. (Unidade de Internações/Setor de estatísticas e Informações Hospitalares, 2008). A UTI neonatal nível III recebe neonatos e lactentes com complicações de alto risco, sendo supervisionados por neonatologistas (NHSN, 2008).

Vigilância

A vigilância de pneumonias com e sem ventilação mecânica, foi realizada através do sistema “*National Healthcare Safety Network*” (NHSN), com acompanhamento do neonato até a transferência, alta, ou óbito. Foram realizadas visitas regulares ao hospital na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal para preenchimento dos seguintes dados: data de nascimento, peso, comorbidades pulmonares e cardíacas (doença de membrana hialina, displasia broncopulmonar, doença obstrutiva pulmonar crônica, edema pulmonar, e síndrome do desconforto respiratório), idade gestacional, uso de antibióticos, infecções hospitalares e uso de dispositivos invasivos, sendo registrados em uma ficha individual de cada neonato. (Anexo I).

Definição de Infecção Hospitalar

São infecções que se manifestam após as primeiras 48 horas de vida (NHSN, 2008). As infecções precoces (nas primeiras 48 horas de internação) são denominadas de origem materna (OLIVEIRA, 2005).

Definição de pneumonias

A pneumonia associada ou não a ventilação mecânica é definida pela combinação de critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos, sendo classificada como precoce e tardia (CARVALHO, et al., 2004), considerada como precoce quando manifestada em até quatro dias (NHSN, 2008) e tardia quando manifestada após cinco dias. A Figura 1 mostra o fluxograma com os critérios clínicos e radiológicos de pneumonia em crianças menores de um ano (NHSN, 2008) e foram subdivididos em três grupos: Pneumonias sem ventilação mecânica, PAVs, neonatos infectados (falso-positivos), neonatos colonizados (Figura 2).

3.2 Técnicas Microbiológicas

3.2.1 Coleta do Aspirado traqueal

O aspirado traqueal dos neonatos foi coletado por enfermeiros/fisioterapeutas da unidade usualmente no princípio da manhã em tubo estéril e transportado no intervalo máximo de 2 horas para o laboratório de microbiologia no Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM).

3.2.2 Cultura quantitativa

O espécime clínico (aspirado traqueal) foi diluído 1:10 em solução salina, e volumes de 0,1ml destas soluções inoculados em meios Ágar Manitol salgado, Ágar MacConckey, Ágar *Pseudomonas* e Ágar Sangue pela técnica de esgotamento, e incubados a 37°C durante 24-48hs. O número de colônias foi considerado como infecção quando de contagens $\geq 10^6$ UFC/ml e como colonização quando de contagem $< 10^6$ UFC/ml.

Sinais e sintomas

- Piora nas trocas gasosas [dessaturação de oxigênio (oximetria de pulso) < 94%], aumento da necessidade de oxigênio ou demanda aumentada de ventilação.

E **três** dos seguintes:

- Instabilidade térmica sem outra causa reconhecida
- Leucopenia (< 4000 leuc/mm³) ou leucocitose (\geq 15000 leuc/mm³) e desvio à esquerda (\geq 10% de formas jovens)
- Aparecimento de escarro purulento, ou mudança na característica do escarro, ou aumento de secreção respiratória, ou aumento da necessidade de aspiração
- Apnéia, taquipnéia, batimento de asas de nariz com retração da parede torácica, ou gemido
- Sibilos, estertores ou roncos
- Tosse
- Bradicardia (< 100 bpm) ou taquicardia (> 170 bpm)

Raio - X

Pacientes com doença de base e duas ou mais radiografias seriadas com **um** dos seguintes:

- Infiltrado novo ou progressivo e persistente
- Consolidação
- Cavitação
- Pneumatocele

Pacientes sem doença de base e uma ou mais radiografias seriadas com **um** dos seguintes:

- Infiltrado novo ou progressivo e persistente
- Consolidação
- Cavitação
- Pneumatocele



Figura 1: Fluxograma para o diagnóstico de pneumonias em crianças menores de um ano de idade (NHSN, 2008).

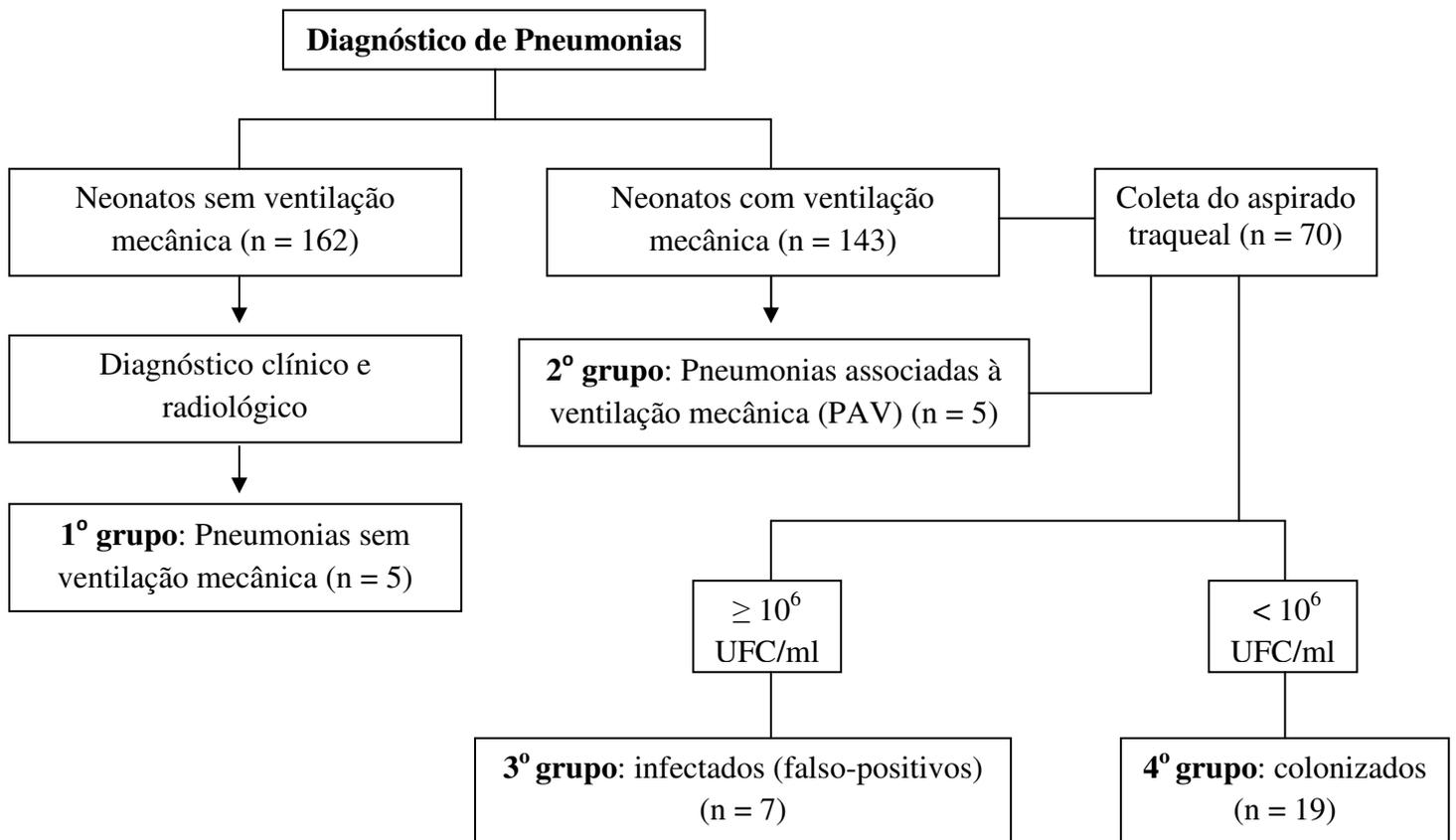


Figura 2: Fluxograma dos grupos de diagnóstico de pneumonias dos neonatos internados no HC-UFU no período de agosto de 2008 à setembro de 2009.

3.2.3 Identificação dos microrganismos

Os microrganismos do gênero *Staphylococcus* foram identificados pelos seguintes testes: fermentação de manitol em meio de Ágar manitol salgado, morfologia celular, através da coloração de Gram, testes de catalase e coagulase em tubo e ligada. Posteriormente, as espécies de *Staphylococcus* foram diferenciadas de *Micrococcus* spp pela resistência a bacitracina e identificados pelos testes de: susceptibilidade a novobiocina, DNase, ornitina, e uréia.

Os representantes da família Enterobacteriaceae, e outros não-fermentadores foram identificados pelos seguintes testes: oxidase-fermentação, indol, utilização do citrato, vermelho de metila, voges proskauer, lisina descarboxilase, motilidade e urease. (KONEMAN, et al., 2001).

Colônias de bactérias representativas de neonatos infectados e colonizados foram armazenadas em caldo *Brain Heart Infusion* (BHI) com 20% de glicerol á -20°C.

3.2.4 Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos “*in vitro*” pela técnica de difusão em gel (CLSI, 2003)

As amostras foram descongeladas e subcultivadas em “*Trypticase Soy Agar*” (TSA) pela técnica de esgotamento e incubadas a 37°C durante 24hs. Posteriormente, cerca de 3 a 5 colônias foram suspensas em solução salina, até atingir a turvação correspondendo a escala, 0,5 de McFarland e aproximadamente concentração de 10^8 UFC/ml. A suspensão foi semeada com auxílio de um “swab” em Ágar Mueller-Hinton seguindo-se a adição de discos contendo os seguintes antimicrobianos: cefepime, ciprofloxacina, cloranfenicol, tetraciclina, gentamicina, vancomicina, clindamicina, eritromicina, oxacilina, rifampicina e sulfazotrim para as amostras de estafilococos e cefepime, ciprofloxacina, imipenem, meropenem, ceftazidima, cloranfenicol, tetraciclina, amoxicilina/ácido clavulânico, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, gentamicina para os bacilos Gram-negativo. As culturas foram incubadas a 37°C durante 24hs e diâmetro dos halos de inibição interpretados como resistentes, moderadamente sensível, e sensíveis de acordo com o manual do CLSI. Foram usadas amostras de *S. aureus* (ATCC-25923), *E. coli* (ATCC-25922), e *P. aeruginosa* (ATCC-27853) como controles.

3.3 Análise estatística

A análise estatística univariada dos fatores de risco de pneumonia com e sem ventilação mecânica foram realizados através dos testes de Qui-quadrado (X^2) e exato de Fischer, considerando os dados estatisticamente significativos quando de um $P \leq 0,05$ utilizando-se o programa Epi- Info Software versão 5.0 (DEAN, 1995). Os fatores de risco significativos estatisticamente avaliados na análise univariada foram reavaliados pelo modelo de regressão logística utilizando-se o programa Biostat 5.0.

3.4 Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da UFU sob o número 538/08 (anexo II). A coleta do aspirado traqueal por fisioterapeutas quanto da higiene matutina da árvore respiratória e os neonatos sob ventilação mecânica foram iniciadas após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido dos pais e/ou responsáveis (anexo III).

4. RESULTADOS

Foram admitidos 305 pacientes na UTI neonatal no período de agosto de 2008 a setembro de 2009, com taxas de infecção hospitalar (56,8%) bem como de pacientes com estas infecções (47,9%), elevadas. Entre os casos, dez (6,9%) foram de pneumonia, sendo cinco (50%) não associadas à ventilação mecânica e cinco (50%) episódios de PAVs. Entre os indicadores epidemiológicos mais tradicionais, a densidade de utilização de ventilação mecânica foi 0,3, a taxa de pneumonia sem ventilação mecânica por 1000 pacientes-dia foi de 1,3 e de PAV por 1000 ventilador-dia foi de 3,7 (Tabela 1).

No total, 143 (46,9%) neonatos foram submetidos à ventilação mecânica, com 129 (42,2%) por tempo superior a 48 horas. A coleta de secreção respiratória foi realizada em 70 destes pacientes (54,2%), submetidos à prótese ventilatória, sobretudo, porque alguns foram classificados pela equipe assistente como “manuseio mínimo”, adicionalmente, outros foram extubados antes da coleta de secreção respiratória planejada. Entre os pacientes submetidos à expiração de secreção respiratória, 29 (41,4%) apresentaram cultura positiva, sendo, 19 considerados como colonizados, e 10 como infectados, neste, incluindo dois recém-nascidos com diagnóstico clínico e radiológico de PAV. Os demais neonatos (três) com critérios clínicos e radiológicos de PAV apresentaram cultura negativa ou não foram coletados, devido considerações descritas anteriormente.

Foram recuperados 32 microrganismos do aspirado traqueal dos neonatos, incluindo os recém-nascidos colonizados e infectados, sendo que, em três pacientes foram isolados mais de um microrganismo (Tabela 2).

Os neonatos foram divididos em quatro grupos distintos quanto ao diagnóstico de pneumonias: Pneumonias sem ventilação mecânica, PAVs, falso-positivos e neonatos colonizados.

O primeiro grupo (pneumonias sem ventilação mecânica) incluem cinco (3,4%) neonatos correspondendo a 50% daqueles com pneumonia. Entre os fatores de risco clássicos, apenas um (20%) paciente tinha peso inferior a 1500g, todos utilizaram dispositivos invasivos e antibióticos, e a maioria (60%) com idade gestacional (IG) acima de 28 semanas. Todos esses recém-nascidos apresentaram comorbidade pulmonar ou cardíaca com exceção de um neonato que não foi avaliado (Tabela 3).

O segundo grupo inclui cinco (3,4%) neonatos com PAV. Entre eles, quatro foram diagnosticados conforme as definições do NHSN (Figura 1) e dados do prontuário, e apenas um paciente com critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos, porém, não confirmado

pela unidade neonatal. Neste grupo com PAV, a coleta foi realizada em três pacientes (60%), sendo que, um deles apresentou cultura negativa. Entre os dois (66,6%) neonatos com cultura positiva, um, apresentou contagem inferior a 10^6 UFC/ml. Entre os microrganismos isolados, destacam-se *S. aureus*, isolado em um paciente e *S. epidermidis* e *Candida* sp. em outro. Os fatores de risco destacam-se três neonatos (60%) com peso inferior a 1500g, todos com comorbidade pulmonar, uso de dispositivos invasivos e antibióticos, mas, todos com IG superior a 28 semanas (Tabela 3). Dois (40%) neonatos apresentaram hemocultura positiva, um com *S. aureus* e outro com *Candida albicans*.

O terceiro grupo inclui sete (10%) neonatos infectados (cultura $\geq 10^6$ UFC/ml), considerados como falso-positivos, pois não apresentaram simultaneamente sinais clínicos e radiológicos de PAV. Cinco (71,4%) recém-nascidos eram sintomáticos respiratórios, mas não tinham diagnóstico radiológico de pneumonia. Entre esses recém-nascidos do terceiro grupo (sete), apenas um (14,2%) era de baixo peso (< 1500g), todos usavam procedimentos invasivos, e uso de antibióticos, e seis (85,8%) apresentavam comorbidade pulmonar e um (14,2) com cardiopatia. Da mesma forma que os demais grupos, todos tinham IG superior a 28 semanas. Os microrganismos observados incluem: *Staphylococcus aureus* (57,1%), *S. epidermidis* (28,5%) e *Enterobacter aerogenes* (14,2%) (Tabela 4). Em apenas um neonato dos sintomáticos respiratórios, o mesmo microrganismo (*S. aureus*) foi isolado do aspirado traqueal e sangue. (Tabela 4).

O quarto grupo inclui dezenove (27,1%) neonatos com resultado de cultura inferior a 10^6 UFC/ml, considerados colonizados. Nestes pacientes, apenas dois (10,5%), eram sintomáticos respiratórios, mas, sem evidências radiológicas de pneumonia assim como os demais. Entre os principais fatores de risco observado nestes recém-nascidos, cinco (26,3%) tinham peso inferior a 1500g, todos apresentaram IG maior que 28 semanas e uso de procedimentos invasivos, e 14 (73,6%) sob o uso de antibiótico. Os microrganismos isolados neste grupo foram identificados como: *S. epidermidis* (84,2%), *S. aureus* (5,2%), *Enterobacter aerogenes* (5,2%), *Klebsiella pneumoniae* (5,2%), *Bordetella parapertussis* (5,2%), *Flavobacterium* sp. (5,2%), *Chryseobacterium* sp. (5,2%). Em apenas um neonato (5,2%), o mesmo microrganismo (*S. epidermidis*) foi isolado do aspirado traqueal e sangue (Tabela 5).

Considerando os cinco neonatos com pneumonia sem ventilação mecânica, os fatores de risco estatisticamente significativos por análise univariada, foram uso de antibióticos e comorbidade pulmonar e/ou cardíaca (Tabela 6), porém, não significativos quando da análise de regressão logística multivariada (Tabela 7). Nos recém-nascidos com PAV, nenhum dos

fatores de risco foi significativa, embora os valores de OR (odds ratio) para uso de antibióticos e comorbidade pulmonar e/ou cardíaca foram elevados (acima de 2.5) (Tabela 8).

Para os testes de susceptibilidade aos antimicrobianos, entre todas as amostras (n = 31) isoladas, incluindo neonatos infectados e colonizados, a maioria (87,0%) foi resistente a pelo menos um antibiótico. Entretanto, apenas uma (16,6%) das seis amostras de *Staphylococcus aureus* comportou-se como ORSA (*S. aureus* resistente a oxacilina) com característica do fenótipo CA-MRSA (*S. aureus* resistente a meticilina associado à comunidade), ou seja, não multiresistente. Por outro lado, 73,6% das amostras de *S. epidermidis* foram resistentes a essa penicilina, com várias (52,6%) apresentando-se multiresistentes, com resistência simultânea a ciprofloxacina, tetraciclina, gentamicina, eritromicina e/ou sulfazotrim. Entre os bacilos Gram-negativos, apenas uma (16,6%) amostra (*Bordetella parapertussis*) foi multiresistente, e um isolado de *Enterobacter aerogenes* resistente a todos os β -lactâmicos testados, excetuando-se os carbapenêmicos (Tabela 9).

Tabela 1: Indicadores epidemiológicos dos neonatos internados na UTIN do HC-UFU, no período de agosto de 2008 à setembro de 2009

Indicadores	Total	≤ 750g	751g - 1000g	1001g - 1500g	1501g - 2500g	> 2500g
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Admissões	305	20 (6,5)	23 (7,5)	70 (22,9)	101 (33,2)	91 (29,8)
Pacientes/dia	3760	224	407	908	1108	1113
Tempo de permanência média (em dias)	11,8	10,2	19,4	12,9	9,6	11,9
Re-internações	19 (6,2)	5 (25)	1 (4,3)	3 (4,2)	4 (3,9)	6 (6,5)
Pacientes submetidos à VM*	143 (46,8)	13 (65)	19 (82,6)	24 (34,2)	28 (27,7)	59 (64,8)
Pacientes submetidos à VM ≥ 48 horas	129 (90,2)	9 (69,2)	18 (94,7)	22 (91,6)	24 (85,7)	56 (94,9)
Nº de ventilador dia Densidade de utilização	1345 (0,3)	108 (0,48)	231 (0,56)	165 (0,18)	375 (0,33)	466 (0,41)
Pacientes submetidos à CPAP†	31 (10,1)	1 (5)	6 (26)	11 (15,7)	10 (9,9)	3 (3,2)
Infecções hospitalares (IH)	173 (56,7)	9 (5,2)	17 (9,8)	47 (27,1)	52 (30)	48 (27,7)
Pacientes com IH	146 (47,8)	7 (4,7)	14 (9,5)	41 (28)	44 (30)	40 (27,3)
PAV‡	5 (3,4)	0	2 (40)	1 (20)	0	2 (40)
Pneumonia	5 (3,4)	1 (20)	0	0	1 (20)	3 (60)
Tx de IH / 100 admissões	56,7	45	73,9	67,1	51,4	52,7
Tx de pacientes com IH / 100 admissões	47,8	35	60,8	58,5	43,5	43,9
PAVs em relação as IHS	2,8	0	11,7	2,1	0	4,1
Pneumonia em relação as IHS	2,8	11,1	0	0	1,9	6,2
Tx de IH / 1000 pacientes dia	46	40,1	41,7	51,7	46,9	43,1
Tx de pacientes com IH / 1000 pacientes dia	38,8	31,2	34,3	45,1	39,7	35,9
Tx de PAV / 1000 ventilador dia	3,7	0	8,6	6	0	4,2
Tx de pneumonia / 1000 pacientes dia	1,3	4,4	0	0	0,9	2,6

*Ventilação mecânica

†Pressão positiva contínua das vias aéreas

‡Pneumonia associada à ventilação mecânica

Tabela 2: Microrganismos recuperados do aspirado traqueal dos neonatos colonizados, infectados, incluindo neonatos com PAV, submetidos à ventilação mecânica ≥ 48 horas internados na UTIN do HC- UFU no período de agosto de 2008 à setembro de 2009

Microrganismo	n = 32 (%)
Cocos Gram positivos	25 (78.1%)
<i>S. epidermidis</i>	19 (76,0)
<i>S. aureus</i>	6 (24,0)
Bacilos Gram negativos	6 (18.7%)
<i>Enterobacteriaceae</i>	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (33.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (16.6)
Não-fermentadores	
<i>Bordetela parapertussis</i>	1 (16.6)
<i>Flavobacterium</i> sp	1 (16.6)
<i>Chryseobacterium</i> sp	1 (16.6)
Leveduras	1 (3.5%)
<i>Candida</i> sp	1 (100,0)

Tabela 3: Características clínicas dos neonatos com pneumonia associada ou não à ventilação mecânica internados na UTIN do HC-UFU, no período de agosto de 2008 à setembro 2009.

Casos	Peso (g)	IG (sem)	Microrganismo	Comorbidade pulmonar/cardíaca	Procedimentos invasivos	Uso de antibióticos
Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV)						
1	856	30	negativo	Congestão pulmonar, insuficiência respiratória	Cateter umbilical PICC	ampicilina amicacina
2	1480	30	NA	Desconforto respiratório	Cateter umbilical PICC	ampicilina amicacina
3	960	34	NA	Desconforto respiratório	Cateter umbilical PICC	Vários‡
4	3325	37	<i>Candida sp.</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Bronquiolite	Sonda gástrica	cefotaxima oxacilina
5	2990	36	<i>S. aureus</i>	Hiperinsulflação pulmonar	Flebotomia Sonda gástrica Sonda vesical	cefotaxima oxacilina ampicilina gentamicina
Pneumonias sem ventilação mecânica						
6	2340	NA	NA	Bronquiolite viral aguda	Sonda gástrica	ampicilina amicacina eritromicina
7	665	NA	NA	NA	Sonda gástrica	Vários§
8	3175	39	NA	Cardiopatia congênita	Vários*	cefotaxime oxacilina vancomicina meropenem
9	2935	36	NA	Desconforto respiratório	Vários†	claforan oxacilina
10	3440	39	NA	Desconforto respiratório	sonda gástrica	ampicilina amicacina

* Cateter umbilical, intracath, sonda gástrica, ventilação mecânica, dreno de tórax; † cateter umbilical, PICC, sonda gástrica, cateter vascular periférico; ‡cefotaxima, oxacilina, vancomicina, amicacina, meropenem
§ cefepime, vancomicina, gentamicina, ampicilina, amicacina, oxacilina; NA não avaliado; IG Idade gestacional

Tabela 4: Características dos neonatos infectados (falso-positivos) internados na UTIN do HC-UFU no período de agosto de 2008 a setembro de 2009.

Caso	Peso (g)	IG (sem)	Microrganismo	Comorbidade pulmonar/cardíaca	Procedimentos invasivos	Uso de antibióticos	Hemocultura
1	2365	32	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Desconforto respiratório	Cateter umbilical; PICC; sonda gástrica	ampicilina amicacina	NA ou negativo
2	3225	37	<i>Staphylococcus aureus</i>	Desconforto respiratório	Cateter umbilical; PICC; sonda gástrica	cefotaxima oxacilina	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>
3	2945	38	<i>Staphylococcus aureus</i>	cardiopatia	Cateter umbilical; PICC; sonda gástrica	coacilina cefotaxima	NA ou negativo
4	3665	39	<i>Staphylococcus aureus</i>	Atresia pulmonar	Cateter umbilical; PICC; sonda gástrica	ampicilina amicacina	NA ou negativo
5	915	31	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Desconforto respiratório DBP [†]	Cateter umbilical; PICC; sonda gástrica	Vários [‡]	NA ou negativo
6	1930	33	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Desconforto respiratório	Cateter umbilical; PICC; sonda gástrica; sonda vesical	claforan oxacilina	NA ou negativo
7	3040	39	<i>Staphylococcus aureus</i>	Hemorragia pulmonar	Cateter umbilical; PICC; sonda gástrica	sem uso	NA ou negativo

[†]Displasia broncopulmonar

[‡]cefotaxima, oxacilina, meropenem, vancomicina, fluconazol

NA não avaliado

Tabela 5: Características clínicas dos neonatos colonizados internados na UTIN do HC-UFU, no período de agosto de 2008 à setembro 2009.

Casos	Peso (g)	IG (sem)	Microrganismo	Comorbidade	Procedimento invasivo	Uso de antibiótico	Hemocultura
1	2330	37	<i>S. epidermidis</i>	Desconforto Respiratório	Cateter umbilical; flebotomia; sonda gátrica	amicacina oxacilina cefepime	NA ou negativo
2	2490	NA	<i>S. epidermidis</i>	Hiperinflação pulmonar	PICC; sonda gátrica; sonda vesical	ampicilina amicacina oxacilina	<i>S. epidermidis</i>
3	3250	39	<i>S. epidermidis</i> ; <i>E. aerogenes</i>	Pneumotórax; PNEUM*	Sonda gátrica	sem uso	NA ou negativo
4	2365	32	<i>S. epidermidis</i> ; <i>K. pneumoniae</i>	Desconforto Respiratório	Cateter umbilical; PICC	ampicilina amicacina	NA ou negativo
5	2365	32	<i>S. epidermidis</i> ; <i>S. aureus</i>	Desconforto Respiratório	Cateter umbilical; PICC	ampicilina amicacina	NA ou negativo
6	1400	32	<i>S. epidermidis</i>	Desconforto. respiratório; hemorragia pulmonar; pneumotórax	Cateter umbilical; PICC; sonda gátrica	Vários [†]	<i>Candida sp</i>
7	2695	37	<i>S. epidermidis</i>	Ausente	Cateter umbilical; PICC	ampicilina amicacina gentamicina	<i>S. agalatae</i>
8	1195	32	<i>Bordetella parapertunssis</i>	Desconforto Respiratório	Cateter umbilical; PICC; sonda gátrica	Ampicilina amicacina oxacilina cefotaxina vancomicina cefotaxima	<i>S. haemolyticus</i>
9	1545	32	<i>S. epidermidis</i>	Desconforto Respiratório; Pneumotórax bilateral	Cateter umbilical; PICC; sonda gátrica	cefotaxima oxacilina meropenem vancomicina	NA ou negativo
10	970	28	<i>S. epidermidis</i>	Desconforto Respiratório	Cateter umbilical; PICC; sonda gátrica	sem uso	NA ou negativo
11	2870	38	<i>S. epidermidis</i>	Desconforto Respiratório	Cateter umbilical; intracath; flebotomia; sonda gátrica	cefotaxima oxacilina vancomicina gentamicina	NA ou negativo
12	610	29	<i>S. epidermidis</i>	Desconforto Respiratório	Cateter umbilical; PICC; sonda gátrica	ampicilina amicacina cefotaxima oxacilina	NA ou negativo

13	1395	NA	<i>S. epidermidis</i>	Desconforto Respiratório; Apnéia	PICC; sonda gástrica	cefotaxima oxacilina	NA ou negativo
14	3110	39	<i>S. epidermidis</i>	Ausente	PICC; sonda gástrica; sonda vesical	penicilina gentamicina metronidazol	NA ou negativo
15	1840	30	<i>S. epidermidis</i>	Desconforto respiratório; apnéia, sopro	PICC; sonda gástrica	cefotaxima oxacilina vancomicina meropenem penicilina gentamicina	NA ou negativo
16	2865	37	<i>S. epidermidis</i>	Desconforto respiratório	Sonda gástrica	sem uso	NA ou negativo
17	2765	NA	<i>Flavobacterium</i>	NA	Flebotomia; sonda gástrica	NA	NA ou negativo
18	1515	37	<i>Chryseobacterium</i>	Apnéia	Cateter umbilical; PICC; intracath; dreno de tórax; sonda gástrica;	vancomicina meropenem ampicilina amicacina cefotaxima oxacilina	<i>E. cloacae</i>
19	3060	NA	<i>S. epidermidis</i>	NA	PICC	NA	NA ou negativo

* Pneumomediastino

† Ampicilina, amicacina, oxacilina, cefotaxina, vancomicina, cefotaxima , anfotericina B

IG idade gestacional

NA não avaliado

Tabela 6: Fatores de risco associados aos neonatos com pneumonia não associada à ventilação mecânica internados na UTIN do HC-UFU no período de agosto de 2008 à setembro de 2009

	Casos n = 5 (%)	Controles n = 176 (%)	P	OR
tempo de hospitalização > 8 dias	2 (40)	44 (25)	0.44	2.00 (<0.23<OR<15.37)
uso de antibiótico	4 (80)	60 (34)	0.03*	7.73 (0.79<OR<185.83)
comorbidade pulmonar ou cardíaca	5 (100)	87 (49,4)	0.02*	Indefinido
IG < 26 semanas	0	4 (2,2)	0.73	0.00 (0.00<OR<73.55)
Peso < 1500g	1 (20)	57 (32,3)	0.55	0.52 (0.02<OR<5.13)

Tabela 7: Regressão logística dos fatores de risco associados aos neonatos com pneumonia sem ventilação mecânica internados na UTIN do HC-UFU no período de agosto de 2008 à setembro de 2009

	OR	95% CI	<i>P</i>
Uso de antibióticos	6.38	0.67 a 61.11	0.10
Comorbidade pulmonar	1.07	0.17 a 6.97	0.93

Tabela 8: Fatores de risco associados aos neonatos com PAV internados na UTIN do HC-UFU no período de agosto de 2008 à setembro de 2009

	casos n = 5 (%)	controles n = 125 (%)	P	OR
tempo de hospitalização > 8 dias	4 (80)	101 (80,9)	0.96	0.95 (0.09<OR<23.37)
uso de antibiótico	4 (80)	77 (61,7)	0.40	2.49 (0.25<OR<60.37)
comorbidade pulmonar ou cardíaca	4 (80)	74 (59,2)	0.35	2.76 (0.28<OR<66.70)
IG < 26 semanas	0	6 (4,8)	0.61	0.00 (0.00<OR<30.46)
Peso < 1500g	2 (40)	53 (42,4)	0.91	0.91 (0.91<OR<6.99)
duração de VM \geq 5 dias	2 (40)	74 (59,2)	0.39	0.46 (0.05<OR<3.54)

Tabela 9: Frequência de resistência e multiresistência a antibióticos de microrganismos isolados dos neonatos colonizados e infectados no período de agosto de 2008 à setembro de 2009

Microrganismo n = 31*	Antibióticos																
	CEPM	CIPRO	IMP	MER	CEFT	CLOR	TETR	AAC	PT	CRO	GENT	VANC	CLI	ERIT	OXA	RIFA	SULF
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cocos gram positivo n = 25																	
<i>S. epidermidis</i> (n = 19)	2 (10,5)	7 (36,8)	NA	NA	NA	3 (15,7)	5 (26,3)	NA	NA	NA	7 (36,8)	0	4 (21,0)	7 (36,8)	14 (73,6)	2 (10,5)	5 (26,3)
<i>S. aureus</i> (n = 6)	0	0	NA	NA	NA	0	1 (16,6)	NA	NA	NA	0	0	0	1 (16,6)	1 (16,6)	0	0
Bacilos gram negativo n = 6																	
<i>E. aerogenes</i> (n = 2)	1 (50)	0	0	0	1 (50)	0	0	2 (100)	0	1 (50)	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Bordetella parapertussis</i> (n = 1)	1 (100)	0	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0	0	NA	1 (100)	1 (100)	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Flavobacterium sp</i> (n = 1)	0	0	0	0	0	1 (100)	0	NA	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Sphingobacterium sp</i> (n = 1)	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	0	NA	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* Não foi avaliado teste de susceptibilidade para a amostra de *Candida sp*.

CEPM cefepime; CIPRO ciprofloxacina; IMP imipenem; MER meropenem; CEFT ceftazidima; CLOR cloranfenicol; TETR tetraciclina; AAC amoxicilina/ácido clavulânico; PT piperacilina/tazobactam; CRO ceftriaxona; GENT gentamicina; VANC vancomicina; CLI clindamicina; ERIT eritromicina; OXA oxacilina; RIFA rifampicina; SULF sulfazotrim. NA não avaliado

5. DISCUSSÃO

Nas últimas décadas o número de recém-nascidos que necessitam de ventilação mecânica tem aumentado nas UTINs (BALTIMORE, 2003). No entanto, o diagnóstico de pneumonia continua difícil (KAMADA, ROCHA, BARBEIRA, 2003), em função da presença de comorbidades pulmonares, tais como, displasia broncopulmonar e doença da membrana hialina, assim como, de infecções de corrente sanguínea e enterocolite necrotizante que podem comprometer a especificidade da utilização de evidências clínicas e radiológicas usualmente realizados no diagnóstico de PAVs (FOGLIA, MEIER, ELWARD, 2007; APISARNTHANARAK, et al., 2003).

O critério de diagnóstico microbiológico de PAVs, definido pelo NHSN, não é exigido para crianças menores de um ano de idade (BALTIMORE, 2003; CORDERO, et al., 2002) como ocorre em pacientes adultos, quanto a cultura quantitativa de microrganismos utilizado em espécimes clínicos como o aspirado traqueal ou minimamente contaminado como o lavado broncoalveolar (BAL) (APISARNTHANARAK, et al., 2003) com altas sensibilidade e especificidade particularmente quando da utilização do BAL (ALP & VOSS, 2006; KOEMAN, et al, 2001; LABENNE, et al., 1999). Entretanto, os poucos estudos que examinaram a sensibilidade e especificidade desse diagnóstico em crianças, relataram sensibilidade e especificidade em torno de 50 a 72% e 80 a 88% respectivamente (ALP & VOSS, 2006; COUTO, et AL., 2007). Embora o aspirado traqueal apresente menor especificidade, ele é bastante utilizado com pontos de corte mais elevados dos que o utilizado para o espécime clínico referido e, muito mais barato (KOEMAN, et AL., 2001), sendo utilizado em nosso estudo.

Em nosso trabalho, procuramos avaliar a incidência de pneumonias com e sem ventilação mecânica em neonatos críticos, com a utilização de critérios microbiológicos na sua definição quando da suspeita de PAV. No total, observamos dez (6,9%) neonatos com pneumonia, sendo a metade, episódios de PAV, nos quais os critérios microbiológicos foram observados em 60% destes pacientes. Adicionalmente, na população submetida ao dispositivo sem evidências clínicas e radiológicas de PAV (10%), porém, com critérios microbiológicos de infecção, foram considerados resultados falso-positivos.

Há poucos dados na literatura sobre diferenças entre colonização e infecção da mucosa de trato respiratório em recém-nascidos. Cordero e colaboradores (2002), nos EUA, utilizando avaliação microbiológica qualitativa de aspirado traqueal relataram uma frequência de 83,8%

de PAV em pacientes colonizados. Ao contrário do observado em nosso trabalho, nenhum dos recém-nascidos considerados colonizados apresentou evidências clínicas e radiológicas de PAV.

A avaliação microbiológica do aspirado traqueal de recém-nascidos com problemas respiratórios nas primeiras doze horas de vida pode auxiliar no diagnóstico de pneumonias (BOOT et al., 2009). Neste caso, é importante avaliar os resultados de culturas qualitativas ou quantitativas de secreção respiratória de recém-nascidos, adicionados a critérios clínicos e radiológicos, importantes no diagnóstico de PAVs (CORDERO, et al., 2002).

Certamente, o pequeno número de neonatos analisados, a realização de coletas de aspirado traqueal após 48 horas de internação, e sobretudo, cerca da metade das crianças ventiladas serem excluídas pela decisão de manuseio mínimo pela equipe clínica, contribuíram para os valores de baixa sensibilidade (20%) e especificidade (41,4%) quanto a análise dos nossos resultados.

Apesar das dificuldades referidas, quanto ao diagnóstico, a pneumonia associada ou não à ventilação mecânica, é considerada a segunda infecção mais frequente nos neonatos, correspondendo a 11% - 20,4% (VAN DER ZWET, et al., 2005) das infecções hospitalares na Alemanha, e 12,3% à 18,9% das infecções hospitalares nos Estados Unidos e 50% na Ásia (APISARNTHANARAK, et al., 2003; CORDERO, et al., 2002; PTDACHAI, 2004; TIAN-MING YUAN, LI-HUA CHEN, HUI-MIN YU, 2007). No nosso estudo, esta proporção foi de apenas 6,9%, semelhante aos dados obtidos em Belo Horizonte (6,8%) (COUTO, et al., 2007), mas bem inferior a outro trabalho realizado em Londrina, PR (40,3%) (NAGATA, BRITO, MATSUO, 2002).

As baixas taxas de pneumonia (1,3 por 1000 pacientes-dia de pneumonia sem ventilação mecânica, e 3,7 por 1000 ventilador-dia de pneumonia associada à ventilação mecânica), observadas em nosso trabalho, são inferiores encontradas em países em desenvolvimento como Argentina, Colômbia, México, Peru e Turquia, onde a média de PAV foi de 10,6 por 1000 ventilador-dia (PITTET, et al., 2008). A justificativa para esta divergência pode ser parcialmente explicada pela utilização de critérios rígidos, definidos pelo NHSN, a partir de 2006, utilizados no presente trabalho.

Baixo peso, IG, tempos de internação na UTIN e de ventilação mecânica, comorbidades pulmonares são os principais fatores de risco de pneumonias em neonatos críticos (APISARNTHANARAK, et al., 2003; PTDACHAI, 2004; TIAN-MING YUAN, LI-HUA CHEN, HUI-MIN YU, 2007). As características dos neonatos em nossa unidade, revelam em sua maioria, pacientes com peso superior a 1500g (86%). Entre os dez recém-

nascidos com pneumonia associada ou não à ventilação mecânica, 40% tinha peso inferior a 1500g, ao contrário da literatura dos Estados Unidos (72%) (APISARNTHANARAK, et al., 2003) e da Europa (85%) (VAN DER ZWET, et al., 2005), e esta significância estatística entre o baixo peso e pneumonias, nem sempre é observada (FOGLIA, MEIER, ELWARD, 2007). Pessoa-Silva e colaboradores relataram maior ocorrência de pneumonias em neonatos com peso superior a 1500g em um estudo multicêntrico realizado no Brasil.

A idade gestacional (prematuridade) é outro fator de risco associado com infecções hospitalares, incluindo as pneumonias (GEFFERS et al., 2008; KOPELMAN et al., 2005; OLIVEIRA, 2005; PESSOA-SILVA et al., 2004; PITTET et al., 2008). A maioria (80%) dos recém-nascidos com pneumonia em nosso trabalho tinham idade gestacional acima de 28 semanas, ao contrário de Apisarnthanarak e colaboradores (2003) que descrevem relação de PAV com prematuridade, porém, sem significância estatística.

Os tempos de internação (ou hospitalização maior que 8 dias), assim como de VM (≥ 5 dias) não foram fatores de risco no nosso estudo. Por outro lado, existem diferenças estatísticas quando de análise univariada entre esses dois fatores em neonatos com PAV quando comparado aos controles (PTDACHAI, 2004, TIAN-MING YUAN, LI-HUA CHEN, HUI-MIN YU, 2007). Enquanto Apisarnthanarak e colaboradores (2003), somente encontraram relação de PAV com o tempo de internação.

A presença de comorbidades pulmonares e/ou cardíaca foi um dos fatores de risco significativos associados com pneumonia sem ventilação mecânica, ao contrário do observado em relação às PAVs, embora, 80% dos neonatos com PAV, apresentassem a comorbidade versus 59,2% no grupo controle, com o valor de OR (odds ratio) de 2,7. Por outro lado, não foram observadas diferenças quanto a este fator de risco em um estudo caso-controle na China (TIAN-MING YUAN, LI-HUA CHEN, HUI-MIN YU, 2007).

A utilização de antibióticos é um dos fatores de risco de PAV em pacientes adultos (VICENT, 2004; TORPY, LYNM, GLASS, 2007), e há poucos dados sobre essa associação em neonatos, bem como em UTIs pediátricas (FOGLIA, MEIER, ELWARD, 2007; ELWARD et al., 2002). Em nosso trabalho, o uso de antibióticos ocorreu na metade dos recém-nascidos (51,1%), incluindo cefalosporinas de amplo espectro e carbapenêmicos, e foi um fator de risco associado a pneumonia sem ventilação mecânica quando da análise estatística univariada, mas não confirmado quando do uso da análise de regressão logística. Nos pacientes com PAV, esse fator de risco também não foi estatisticamente significativo, mas o valor de OR também foi elevado (2,4).

Como referido anteriormente, não há muitos relatos na literatura do uso de critérios microbiológicos no diagnóstico de PAVs em neonatos (BALTIMORE, 2003; GEFTERS, et al., 2008). Relata-se um predomínio de *S. epidermidis* e *S. aureus* (GEFFERS, et al., 2008) na Europa e bacilos Gram-negativos, representados por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Enterobacter* spp. nos Estados Unidos (APISARNTHANARAK, et al., 2003; CORDERO, et al., 2002) e na Ásia (PTDACHAI, 2004; TIAN-MING YUAN, LI-HUA CHEN, HUI-MIN YU, 2007), semelhante ao observado em PAVs em adultos (ALP & VOSS, 2006). No nosso estudo, os três recém-nascidos com diagnóstico clínico e radiológico de PAV, um apresentou cultura negativa e nos demais, foram isolados *S. epidermidis* e *Candida* sp., *S. aureus*, respectivamente. O caso falso-negativo pode ser atribuído a uma terapia antibiótica efetiva considerando a evolução clínica do recém-nascido e o material clínico ser coletado após cinco dias de iniciado o tratamento antibiótico.

No grupo de dezenove (27,1%) neonatos colonizados, os microrganismos isolados incluem o gênero estafilococcus, enterobactérias e outros bacilos Gram-negativos não-fermentadores. Cordero e colaboradores (2002), consideram os recém-nascidos colonizados como um fator de risco para PAV. Em nosso estudo, entre os recém-nascidos submetidos à VM, cerca de 30% estavam colonizados, com apenas dois (10,5%), sintomáticos respiratórios, mas, sem evidências radiológicas de pneumonia. Enquanto que nos sete recém-nascidos, com contagem microbiológica $\geq 10^6$ UFC/ml, cinco (71,4%) eram sintomáticos respiratórios, com clínica sugestiva de doença pulmonar, mas sem diagnóstico radiológico de PAV. Neste grupo de falso-positivos, foram recuperados *S. aureus* (4), *S. epidermidis* (2) e *Enterobacter aerogenes* (1).

De acordo com Norris, Barnes, Roberts, (2009), a pneumonia neonatal é causada principalmente pelo mesmo microrganismo causador da sepse, porém, a relação do diagnóstico de pneumonias/PAVs através de hemocultura em neonatos é ainda menos sensível do que observado em adultos. Os nossos dados também não evidenciaram nenhum recém-nascido com pneumonia e cultura de sangue positiva. Porém, entre todos os neonatos (colonizados, infectados) incluídos no estudo com cultura positiva (41,4%), apenas em dois pacientes (6,9%) foi isolado o mesmo microrganismo do aspirado traqueal e sangue.

O uso de antibióticos na unidade foi em cerca da metade dos pacientes (51,1%) incluindo cefalosporinas de amplo espectro e carbapenêmicos. A utilização desses medicamentos está associada à emergência de microrganismos resistentes e multi-resistentes nessas unidades ((TEIXEIRA et al., 2006; CHLEBICKI & SAFDAR, 2007).

A emergência de microrganismos resistentes a antibióticos representa um problema crescente, particularmente em países em desenvolvimento, (BRUN-BUISSON, 2003; TEIXEIRA, et al., 2006; AARTS et al., 2008) mas, a literatura é praticamente inexistente em relação as pneumonias em neonatos cuidados em UTIs. O nosso estudo documentou a prescrição desses medicamentos na metade da população investigada. Contudo, as amostras isoladas, incluindo de pacientes colonizados, infectados (falso positivos) e com PAV, de *Staphylococcus*, foram susceptíveis a oxacilina, excetuando-se uma de *S. aureus*, e a maioria (73,6%) daquelas de *S. epidermidis*. Por outro lado, várias amostras de *S. epidermidis* apresentaram-se multiresistentes, representando riscos potenciais quando de infecções graves como pneumonias pela sua associação com maior morbidade e mortalidade.

6. CONCLUSÃO

A taxa de incidência de pneumonias bem como a frequência desta infecção em relação ao total de infecções hospitalares detectadas foi de 6,9% e 5,8% respectivamente no nosso estudo, e mais baixa do que a referida na literatura tanto em hospitais em países desenvolvidos e em desenvolvimento. A sensibilidade e a especificidade da utilização de critérios microbiológicos no diagnóstico de PAVs foram baixas, com 20% e 41,4% respectivamente. As justificativas para esses achados foram: a utilização de critérios mais rígidos conforme o NHSN no diagnóstico de pneumonias/PAVs e a impossibilidade de coleta do aspirado traqueal numa proporção expressiva (45,8%) de neonatos classificados pelo corpo clínico como de manuseio mínimo.

Acurácia no diagnóstico de pneumonias em função de sua associação com alto risco de morbidade e mortalidade em neonatos de baixo peso é crítica na avaliação de intervenções clínicas e epidemiológicas. No presente trabalho, a proporção destes neonatos de muito baixo peso foi de apenas 14,1% e bem como a respectiva mortalidade hospitalar (5,5%). Por outro lado, o diagnóstico de PAVs em neonatos críticos, embora mais complexo do que em adultos, é extremamente necessária, mas ainda é dependente de mais investigações microbiológicas e epidemiológicas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AARTS, M.A.; HANCOCK, J.N.; HEYLAND, D. et al. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Critical Care Medicine**, v.36, n.1, p.108-117, 2008.
2. ALMUNEEF, M. MEMISH Z. A.; BALKHY, H. H. et al. Ventilator-associated pneumonia in a pediatric intensive care unit in saudi arabia: a 30-month prospective surveillance. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.25, n.9, p.753-758, 2004.
3. ALP, E.; VOSS, A. Ventilator associated pneumonia and infection control. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v.5, n.7, p.1-11, 2006.
4. ALY, H.; BADAWY, M.; EL-KHOLY, A. et al. Randomized, controlled trial on traqueal colonization of ventilated infants: can gravity prevent ventilator-associated pneumonia? **Pediatrics**, v.22, n. 4, p.770-774, 2008.
5. APISARNTHANARAK, A.; HOLZMANN-PAZGAL, G.; HAMVAS, A. et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Extremely Preterm Neonates in a Neonatal Intensive Care Unit: Characteristics, Risk Factors, and Outcomes. **Pediatrics**, v.112, n. 6, p.1283-1289, 2003.
6. BABCOCK, H. M.; ZACK, T.; GARRISON, E. et al. An Educational intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in an integrated health system. **Chest**, v.125, n.6, p.2224-2231, 2004.
7. BAI-HORNG SU.; HSIN-YANG HSIEH.; HSIAO-YU CHIU.; et al. Nosocomial infection in a neonatal intensive care unit: A prospective study in Taiwan. **American Journal of Infection Control**, v.35, p.190-195, 2007.
8. BALTIMORE, R. S. The difficult of diagnosing ventilator-associated pneumonia. **Pediatrics**, v.112, p.1420-1421, 2003.
9. BERCAULT, N.; BOULAIN, T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: A prospective case-control study. **Critical Care Medicine**, v.29, n. 12, p.2303-2309, 2001.
10. BONTEN, M. J. M.; KOLLEF, M. H.; HALL, J. B. Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia: From Epidemiology to Patient Management. **Clinical Infectious Diseases**, v.38, p.1141-1149, 2005.
11. BORGUESI, A.; STRONATI, M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. **The Journal of Hospital Infection**, v.68, p. 293-300, 2008.
12. BURGNER, D.; DALTON, D.; HANLON, M. et al. Repeated prevalence surveys of paediatric hospital-acquired infection. **The Journal of Hospital Infection**, v.34, p.163-170, 1996.

13. BRUN-BUISSON. Antibiotic therapy ventilator-associated pneumonia. **Chest**, v.123, n.3, p.670-673, 2003.
14. CARVALHO, M. V. C. F.; WINKELER, G. F. P.; COSTA, F. A. M. et al. Concordância entre o aspirado traqueal e o lavado broncoalveolar no diagnóstico das pneumonias associadas à ventilação mecânica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.30, n.1, p. 26-38, 2004.
15. Centers for Disease Control and Prevention. The National Healthcare Safety Network (NHSN) manual. Ventilator-Associated Pneumonia (VAP). Available at: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf> Acesso 10/11/2009.
16. CHASTRE, J.; WOLFF, M.; FAGON, J. Y. et al. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults. **Jama**, v.290, n.19, p.2588-2598, 2003.
17. CHLEBICKI, M. P.; SAFDAR, N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. **Critical Care Medicine**, v.35, n.2, p.595-602, 2007.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 8th ed. Approved M2-A8, **CLSI**, v.23, n.1, p.1-173, 2003.
19. CONSOLO, L. C.; PALHARES, D. B.; CONSOLO, L. Z. Avaliação da função pulmonar de recém-nascidos com síndrome do desconforto respiratório em diferentes pressões finais expiratórias positivas. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n.5, p. 403-408, 2002.
20. CORDERO, L.; AYERS, L. W.; MILLER, R. R. et al. Surveillance of ventilator-associated pneumonia in very-lowbirth-weight infants. **American Journal of Infection Control**, v. 30, n.1, p.32-39, 2002.
21. COUTO, R. C.; CARVALHO, E. A.; PEDROSA, T. M. et al. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. **American Journal of Infection Control**, v. 35, n.3, p.183-189, 2007.
22. DEAN, A. G. Epi info, versão 5.0: A Word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Stone Montain, G. A:USD, Ins; 1995.
23. ELWARD, A. M.; WARREN, D. K.; FRASER, V. J. Ventilator-Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit Patients: Risk Factors and Outcomes. **Pediatrics**, v.109, n.5, p.758-764, 2002.
24. FOGLIA, E.; MEIER, M.; ELWARD, A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. **Clinical Microbiology Reviews**, v.20, n.3, p. 409-425, 2007.

25. GAUVIN F.; DASSA, C.; CHAÏBOU, M. et al. Ventilator-associated pneumonia in intubated children: comparison of different diagnostic methods. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.4, p.437-43, 2003.
26. GEFFERS, C.; BAERWOLFF, S.; SCHWAB, F. et al. Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. **The Journal of Hospital Infection**, v.68, p.214-221, 2008.
27. HELLING. T. S. VAN WAY, C.; KRANTS, S. et al. The value of clinical judgment in the diagnosis of nosocomial pneumonia. **American Journal Surgery**, v.171, n.6, p.570-575, 1996.
28. HEYLAND, D. K.; DODEK, P.; MUSCEDERE, J. et al. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. **Critical Care Medicine**, v.36, n.3, p.737-744, 2008.
29. HOTCHKISS, R.S.; KARL, I. E. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. **The New England Journal of Medicine**, v.348, n.2, p.138-150, 2001.
30. JEONG, I.; JEONG, J.; CHOI, E. O. Epidemiological characteristics of nosocomial infection in a newborn intensive care unit (NICU), South Korea. **Boston Medical Center Infectious Disease**, v.6, p.103, 2006.
31. JOBE, A. H.; BANCALARI, E. Bronchopulmonary Dysplasia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.163, p.1723-1729, 2001.
32. KAMADA, I.; ROCHA, S.; BARBEIRA, C. Hospitalização em unidade de terapia intensiva neonatal em Brasil - 1998-2001. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.11, n.4, p.436-443, 2003.
33. KIRSCHENBAUM, L.; AZZI, E.; SFEIR, T. et al. Effect of continuous lateral rotational therapy on the prevalence of ventilator-associated pneumonia in patients requiring long-term ventilatory care. **Critical Care Medicine**, v.30, n.9, p.1983-1986, 2002.
34. KOEMAN, M.; VAN DER VEN, A. J.; RAMSAY, G. et al. Ventilator-associated pneumonia: recent issues on pathogenesis, prevention and diagnosis. **The Journal of Hospital Infection**, v.49, p.155-162, 2001.
35. KLOMPAS, Michael. Does This Patient Have Ventilator-Associated Pneumonia? **Jama**, v.297, n.14, p.1583-1593, 2007.
36. KONEMAN, E. W.; STHEPEN, D. A.; JANDA, W. M. **Diagnóstico Microbiológico: Texto e Atlas colorido**. 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 434p, 2001.
37. KOPELMAN, B. I.; AME. **Diagnóstico e Tratamento em Neonatologia**. 1^a ed. São Paulo: Atheneu, 694p. 2001.

38. LABENNE M.; POYART, C.; RAMBAUD, C.; et al. Blind protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in ventilated children. **Critical Care Medicine**, v.27, p.2537-2543, 1999.
39. LEVY, I.; OVADIA, B.; ERE, E. et al. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors. **The Journal of Hospital Infection**, v.53, p.111-116, 2003.
40. MALIK, A.; HASANI, S. E.; KHAN, H. M. et al. Nosocomial infections in newborns. **Indian Pediatrics**, v. 8, p.68-71, 2001.
41. MALIK, R. K.; GUPTA, R. K. Two Year Experience in Continuous Positive Airway Pressure Ventilation Using Nasal Prongs and Pulse Oximetry. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 59, n.1, p. 36-39, 2003.
42. NAGATA, E.; BRITO, A. S.; MATSUO, T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: Incidence and risk factors. **American Journal of Infection Control**, v. 30, p. 26-31, 2002.
43. NORRIS, S. C.; BARNES, A. K.; ROBERTS, T. D. When ventilator-associated pneumonias haunt your NICU – one unit’s story. **Neonatal Network**, v.28, n.1, p.59-66, 2009.
44. OLIVEIRA, Adriana Cristina. **Infecções Hospitalares**. Rio de Janeiro: Guanabara, 710p., 2005
45. PATRA, P. K.; JAYASHREE, M.; SINGHI, S. et al. Nosocomial Pneumonia in a Pediatric Intensive Care Unit. **Indian Pediatrics**, v.44, p.511-518, 2007.
46. PEA, F.; VIALE, P. Should the Currently Recommended Twice-Daily Dosing Still be Considered the Most Appropriate Regimen for Treating MRSA Ventilator-Associated Pneumonia with Vancomycin? **Clinical Pharmacokinetics**, v.47, n.3, p.147-152, 2008.
47. PESSOA-SILVA, C.L.; RICHTMANN, R.; CALIL, R. et al. Healthcare-associated infections among neonates in Brasil. **Infection Control Hospital Epidemiology**, v.25, n.9, p.772-777, 2004.
48. PETDACHAI, W. Ventilator-associated pneumonia in a newborn intensive care unit. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine Public Health**, v.35, n.3, p.724-729, 2004.
49. PHILLIPS, P.; CORTINA-BORJA, M.; MILLAR, M.; GILBERT, R. Risk-adjusted surveillance of hospital-acquired infections in neonatal intensive care units: a systematic review. **The Journal of Hospital Infection**, v.70, p.203-211, 2008.
50. PITTET, D.; ALLEGRANZI, B.; STORR, J. et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. **The Journal of Hospital Infection**, v. 68, n.4, p.285-292, 2008.

51. POSFAY-BARBE, K. M.; ZERR, D. M.; PITTET, D. Infection control in paediatrics. **The Lancet Infectious Disease**, v. 8, p.19-31, 2008.
52. SCHWAB, F.; GEFFERS, C.; BÄRWOLFF, S. et al. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. **The Journal of Hospital Infection**, v.65, p.319-325, 2007.
53. SENOL, G.; KIRAKLI, C.; HALILÇOLAR, H. In vitro antibacterial activities of oral care products against ventilator-associated pneumonia pathogens. **American Journal of Infection Control**, v. 35, n.8, p. 531-535, 2007.
54. SIVASTRAVA, S.; SHETTY, N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. **The Journal of Hospital Infection**, v.65, p.292-306, 2007.
55. STOVER, B. H.; SHULMAN, S. T.; BRATCHER, D. F. et al. Nosocomial infection rates in US children's hospital's neonatal and pediatric intensive care units. **American Journal of Infection Control**, v.29, p,152-157, 2001.
56. SUD, S.; SUD, M.; FRIEDRICH, J. O. et al. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Medical Association Journal**, v.178, n.9, p.1153-1159, 2008.
57. TEIXEIRA, P.; SELIGMAN, R.; HERTZ, F. et al. Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. **The Journal of Hospital Infection**, v. 65, p. 361-367, march 2007.
58. TIAN MING YUAN, LI-HUA CHEN, HUI-MIN YU. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. **Journal of Perinatology Medicine**, v.35, p.334-338, 2007.
59. TOMMISKA, V.; HEINONEN, K.; LEHTONEN, L. et al. No Improvement in Outcome of Nationwide Extremely Low Birth Weight Infant Populations Between 1996–1997 and 1999–2000. **Pediatrics**, v. 119, n. 1, p.29-36, 2007.
60. TORPY, J. M.; LYNN, C.; GLASS, R. M. Ventilator-Associated Pneumonia. **Jama**. v. 297, n. 14, p.1-1, 2007.
61. Hospital de Clínicas de Uberlândia. Unidade de Internações/Setor de estatísticas e Informações Hospitalares, **Indicadores de atividades do HCU**, janeiro 2008.
62. USUKURA, Y.; IGARASHI, T. Examination of severe, hospital acquired infections affecting extremely low birthweight (ELBW) infants. **Pediatrics International**, v.45, p.230-232, 2003.

63. VAN DER ZWET, W.C.; KAISER, A. M.; VAN ELBURG, R. M. et al., Nosomial infections in a dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. **The Journal of Hospital Infection**, v.61, p.300-311, 2005.
64. VICENT, J. L. Ventilator-associated pneumonia. **The Journal of Hospital Infection**, v.57, p.272–280, 2004.
65. WATERS, V.; LARSON, E.; WU, F. et al. Molecular epidemiology of gram-negative bacilli from infected neonates and health care workers' hands in neonatal intensive care units. **Clinical Infectious Diseases**, v.38, p.1682-1687, 2004.
66. WEBBER, S.; WILKINSON, D.; HOPE, P. et al. Neonatal pneumonia. **Archives of Disease Childhood**, v.65, p.207-211, 1990.

Anexo II



Universidade Federal de Uberlândia
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
 Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –
 CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4531/4173; e-mail: cep@propp.ufu.br;
www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 538/08 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO
 REGISTRO CEP/UFU 215/08

Projeto Pesquisa: Pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes internados em UTI neonatal em um hospital universitário brasileiro: Aspectos epidemiológicos, clínicos e microbiológicos.

Pesquisador Responsável: Paulo Pinto Gontijo Filho

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data para entrega do relatório final: setembro de 2009.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

OBS: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 24 de outubro de 2008.

Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
 Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma da Res. 196/96 CNS.

Anexo III**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Seu filho é convidado para participar da pesquisa “Pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes internados em UTI neonatal em um Hospital Universitário Brasileiro: aspectos epidemiológicos, clínicos e microbiológicos”, sob a responsabilidade dos pesquisadores: Jacqueline Moreira do Ó, e prof. Dr.(a) Paulo Pinto Gontijo Filho. Nesta pesquisa nós estamos buscando entender a incidência e etiologia de pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes internados em UTI neonatal e seus aspectos clínicos e epidemiológicos, avaliando os principais fatores de risco de pneumonia entre esses pacientes submetidos à ventilação mecânica. Para a pesquisa, será necessário a coleta do aspirado traqueal dos pacientes através de uma sonda, que será realizado pelos enfermeiros/fisioterapeutas responsáveis por esses pacientes.

Em nenhum momento você e/ou seu filho serão identificados. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim, a identidade de vocês será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa e é livre para optar se seu filho deve parar de participar a qualquer momento sem nenhum prejuízo para o senhor(a).

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor(a). Qualquer dúvida a respeito da pesquisa o senhor(a) poderá entrar em contato com os pesquisadores: Jacqueline Moreira do Ó e Prof.(a). Dr.(a) Paulo Pinto Gontijo Filho.

Jacqueline Moreira do Ó

- Jacqueline Moreira do Ó (Mestranda, COIPA – UFU)
Telefone: 3218-2236 (Laboratório de Microbiologia - UFU)
- Prof.(a). Dr.(a) Paulo Pinto Gontijo Filho (Professor, ARIMP, UFU)
Telefone: 3218-2236 (Laboratório de Microbiologia - UFU)
- CEP/UFU: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco J, Campus Santa Mônica – Uberlândia MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394531

Uberlândia, _____ de _____ de _____

Eu autorizo meu filho a participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa (pais e/ou responsáveis)

