

MARCELO COUTO LUNA DE ALMEIDA

**Sepse de origem hospitalar por *Klebsiella spp.*
em unidades neonatais: evolução clínica**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs

São Paulo

2005

Trago dentro do meu coração,
Como num cofre que se não pode fechar de cheio,
Todos os lugares onde estive,
Todos os portos a que cheguei,
Todas as paisagens que vi através de janelas ou vigias,
Ou de tombadilhos, sonhando,
E tudo isso, que é tanto, é pouco para o que eu quero."

Fernando Pessoa

Não sejas o de hoje.
Não suspires por ontens...
não queiras ser o de amanhã.
Faze-te sem limites no tempo.
Vê a tua vida em todas as origens.
Em todas as existências.
Em todas as mortes.
E sabes que serás assim para sempre.
Não queiras marcar a tua passagem.
Ela prossegue: É a passagem que se continua.
É a tua eternidade.
És tu.

Cecília Meirelles

DEDICATÓRIA

A meu pai e professor, Hildegardo Luna, com quem aprendi os primeiros passos na Pediatria.

À minha mãe, Célida, pelo incentivo aos estudos.

À minha esposa, Tatiana, pelo carinho, respeito e compreensão nas horas ausentes.

A meus filhos, Felipe e Maria, no anseio de um futuro próspero.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs, pelo apoio e dedicação, demonstrando conhecimento, profissionalismo e amizade.

Aos professores da pós-graduação, em especial aqueles com quem cursei as disciplinas.

Ao Prof. Dr. José Lauro de Araújo Ramos, pela capacidade profissional, incansável na busca de aperfeiçoamento.

Às secretárias da pós-graduação; informações fundamentais para a conclusão do curso transmitidas com presteza.

À bibliotecária Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, pelo apoio nas pesquisas.

Ao microbiologista João Marcelo de Almeida Mattozo, pela realização das culturas.

Ao Hospital das Clínicas Samuel Libânio, pelo apoio para desenvolver a pesquisa.

Ao Instituto da Criança pela estrutura oferecida.

SUMÁRIO

	página
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
LISTA DE SÍMBOLOS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE GRÁFICOS	xii
RESUMO	xiii
<i>SUMMARY</i>	xv
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	7
CASUÍSTICA E MÉTODOS	9
CASUÍSTICA	10
MÉTODOS	13
ANÁLISE ESTATÍSTICA	16
RESULTADOS	17
DISCUSSÃO	30
CONCLUSÕES	40
ANEXOS	43
REFERÊNCIAS	52

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC	Center for Disease Control
Comp	Comprimento
d	Dias
DP	Desvio-padrão
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
h	Horas
H₂	Histamina ₂
LCR	Líquido cefaloraquidiano
MS	Microsoft
n	Número de pacientes
PC	Perímetro cefálico
PCR	Proteína C Reativa
sem	Semanas

sp.	Espécie
spp.	Espécies
T	Temperatura
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE SÍMBOLOS

g	grama
>	maior que
<	menor que
ml	mililitro
mg/l	miligramas por litro
mm³	milímetro cúbico
p	índice de probabilidade

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 Estatística descritiva das variáveis quantitativas: peso de nascimento, Idade gestacional, Idade na Internação, Idade à infecção e tempo de Permanência, em 45 recém nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i> ...	18
Tabela 2 Distribuição amostral segundo o peso do nascimento categorizado em 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	19
Tabela 3 Distribuição amostral segundo o sexo dos 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	19
Tabela 4 Diagnóstico à internação em 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	20
Tabela 5 Fatores de risco em 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	20
Tabela 6 Estatística descritiva da duração do uso de antibióticos antes da infecção em 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	21
Tabela 7 Duração do catéter venoso, nutrição parenteral e intubação em 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	21
Tabela 8 Sinais e sintomas em 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	22
Tabela 9 Espécies identificadas nas hemoculturas	23
Tabela 10 Complicações clínicas em 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	24
Tabela 11 Antibióticos utilizados no tratamento de 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	25
Tabela 12 Evolução clínica de acordo com o perfil de sensibilidade das cepas de <i>Klebsiella spp.</i> no antibiograma	25

Tabela 13	Alterações do número de plaquetas, leucócitos e valores de PCR em 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	26
Tabela 14	Evolução clínica dos 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	26
Tabela 15	Comparação entre óbito e espécie de <i>Klebsiella</i> em 45 recém-nascidos	26
Tabela 16	Comparação entre óbito e peso de nascimento dos 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	27
Tabela 17	Distribuição anual da frequência geral de infecção hospitalar e da taxa de sepse por <i>Klebsiella spp.</i> nas unidades neonatais	28
Tabela 18	Distribuição anual da taxa de infecção hospitalar nas unidades neonatais	29

LISTA DE GRÁFICOS

	página
Gráfico 1 Distribuição de freqüência segundo a espécie	23
Gráfico 2 Distribuição de freqüência segundo complicações dos 45 recém-nascidos com sepse por <i>Klebsiella spp</i>	24
Gráfico 3 Distribuição do número de internações por ano nas unidades neonatais	27
Gráfico 4 Distribuição anual da taxa de Infecção Hospitalar nas unidades neonatais	28

RESUMO

Almeida MCL. *Sepse de origem hospitalar por Klebsiella spp. em unidades neonatais: evolução clínica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 61 p.

A *Klebsiella sp.* é freqüentemente associada com infecções adquiridas nos hospitais, sendo um dos principais microorganismos envolvidos na gênese da infecção hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva neonatal. Objetivo: Descrever a incidência das diferentes espécies de *Klebsiella* causadoras de sepsis de origem hospitalar em recém-nascidos, os fatores de risco possivelmente relacionados à doença e a evolução clínica de acordo com o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Métodos: Estudo retrospectivo e prospectivo em 45 recém-nascidos com sepsis de origem hospitalar por *Klebsiella sp.* internados de janeiro de 2002 a dezembro de 2004 em três unidades neonatais. Foi realizada a análise de prontuário de todos os recém-nascidos com o diagnóstico de sepsis de origem hospitalar e hemocultura positiva para *Klebsiella spp.* Resultados: A taxa geral de infecção hospitalar foi 32,7% e de sepsis hospitalar por *Klebsiella spp.* foi de 3,7%, com valores de 4,3% (2002), 3,4% (2003) e 3,5% (2004). Foram identificadas *Klebsiella pneumoniae* (91%) e *Klebsiella oxytoca* (9%). Fatores de risco: uso prévio de antibióticos (95,6%), prematuridade (84,4%), catéter venoso central (48,9%). Sinais e sintomas: letargia (91%), taquipnéia (75,6%), icterícia (75,6%), distensão abdominal (66,7%), hepatomegalia (46,7%) e crises de apnéia (44,4%). Alterações hematológicas: plaquetopenia (82,2%), leucocitose (37,8%), leucopenia (31,1%) e PCR elevada (100%). As complicações infecciosas multissistêmicas ocorreram em 37(82,2%) neonatos, principalmente plaquetopenia (82,2%), pneumonia e enterocolite necrosante (8,9%), com mortalidade de 11%, sendo todos os neonatos que faleceram portadores de infecção por cepas multiresistentes. O teste exato de Fisher mostrou $p=0,999$ e $p=0,387$, respectivamente, na análise da mortalidade versus peso de nascimento <1500 g ou versus espécie de *Klebsiella*. Conclusões: A taxa geral de infecção hospitalar foi alta, superior a 30%, com identificação de *Klebsiella* no sangue de cerca de 10% dos neonatos, confirmando a importância desta bactéria como agente de infecção hospitalar em unidades neonatais. Houve predomínio de *Klebsiella pneumoniae* (91%), concordando com os estudos na literatura, sendo identificada *Klebsiella oxytoca* em 9% dos casos. O uso prévio de antibióticos foi o principal fator de risco possivelmente relacionado à sepsis hospitalar por *Klebsiella spp.*, mostrando a importância do controle rigoroso da administração destes medicamentos em unidades neonatais. As complicações multissistêmicas foram freqüentes, principalmente plaquetopenia, pneumonia e enterocolite necrosante. A mortalidade foi

elevada (11%), não havendo associação entre peso de nascimento inferior a 1500g ou espécie de *Klebsiella*. Todos os neonatos que faleceram eram portadores de cepas multiresistentes, indicando serem estas infecções de maior gravidade.

Descritores: 1.*Klebsiella* 2.Recém-nascido 3.Sepse 4.Infecção Hospitalar

SUMMARY

Almeida MCL. *Hospital-acquired sepsis by Klebsiella spp. in neonatal units: clinical evolution* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 61 p.

Klebsiella sp. is often associated with hospital-acquired infections, being one of the main microorganisms involved in the genesis of nosocomial infections in Neonatal Intensive Care Units (NICU). Objectives: To describe the incidence of different species of *Klebsiella* causing sepsis of hospital origin in newborns, the risk factors that are possibly related to sepsis of hospital origin by *Klebsiella sp.* and the clinical evolution according to the sensitivity profile to antimicrobial drugs. Methods: Retrospective and prospective study in 45 newborns with hospital-acquired sepsis by *Klebsiella sp.* admitted between January 2002 and December 2004 at three Neonatal Units. The analysis of the medical files of all newborns with a diagnosis of sepsis of hospital origin by *Klebsiella sp.* and positive hemoculture for *Klebsiella spp.* was carried out. Results: The general rate of sepsis of hospital origin was 32.7%, and hospital-acquired sepsis by *Klebsiella spp.* was 3.7% with yearly values corresponding to 4.3% (2002), 3.4% (2003) and 3.5% (2004). *Klebsiella pneumoniae* (91%) and *Klebsiella oxytoca* (9%) were identified. Risk factors were: previous use of antibiotics (95.6%), prematurity (84.4%), central venous catheter (48.9%). Signs and symptoms: lethargy (91%), tachypnea (75.6%), jaundice (75.6%), abdominal distension (66.7%), hepatomegaly and apnea crises (44.4%). Hematological alterations: thrombocytopenia (82.2%), leukocytosis (37.8%), leukopenia (31.1%) and PCR > 10 mg/L: 45 (100%).

Multisystemic infectious complications were observed in 37 (82,2%) of the newborns, especially thrombocytopenia (82.2%), pneumonia and necrotizing enterocolitis (8,9%), with 11% of mortality; all the newborns who died harbored multi-resistant strain infections. Fisher's exact test showed $p=0.999$ and $p=0.387$, respectively, in the analysis of mortality vs. birthweight < 1,500 g: or vs. *Klebsiella* species. Conclusions: The general rate of sepsis of hospital origin was high, over 30%, with *Klebsiella spp.* being identified in around 10% of the newborns, confirming the importance of this bacterium as an infection agent in neonatal units. There was a predominance of *Klebsiella pneumoniae* (91%), which is in accordance with literature data, with *Klebsiella oxytoca* also identified in 9% of cases. The previous antibiotic use was the main risk factor possibly related to sepsis of hospital origin by *Klebsiella spp.* showing the importance of a strict control in the administration of such drugs in neonatal units. The multisystemic complications were frequent, especially thrombocytopenia, pneumonia and necrotizing

enterocolitis. Mortality was elevated (11%) with no association between birthweight below 1,500 g or *Klebsiella* species. All newborns who died harbored multi-resistant *Klebsiella* strains, indicating that such infections were the most severe

Key words: 1.*Klebsiella* 2.Newborn infant 3.Sepsis 4.Cross infection

INTRODUÇÃO

A sepse por bacilos gram-negativos é freqüente nas unidades neonatais com altas taxas de mortalidade (Martinez-Aguilar *et al.*, 2001). A colonização por bactérias gram-negativas multirresistentes pode ser proveniente da própria flora endógena, geralmente em adultos e relacionada ao uso de antimicrobianos, que selecionam a flora. Estes pacientes tornam-se importantes reservatórios bacterianos, podendo ocorrer surtos de infecção mediados por profissionais de saúde.

Os fatores de risco para a aquisição de bacilos gram-negativos multiresistentes em recém-nascidos podem ser classificados em dois grupos: intrínsecos e extrínsecos. Entre os fatores intrínsecos, destaca-se a imaturidade do sistema imunológico, principalmente em recém-nascidos de muito baixo peso, que apresentam concentrações plasmáticas baixas de imunoglobulinas (Fanaroff *et al.*, 1998) e diminuição da capacidade de fagocitose dos neutrófilos. Os fatores extrínsecos relacionam-se diretamente com o tempo de internação hospitalar, com os procedimentos invasivos necessários para o tratamento destes recém-nascidos como catéteres venosos, com o uso de nutrição parenteral e com o uso de medicamentos (aminofilina, corticóides e bloqueadores de H₂) e antibióticos de largo espectro, como as cefalosporinas (Asensio *et al.*, 2000; Li *et al.*, 2002; Saimon, 2002; Pessoa-Silva *et al.*, 2003; Oral *et al.*, 1998; Saimon, 2002).

A sepsé é uma das causas mais comuns de mortalidade neonatal e pode ser identificada sob duas apresentações clínicas: precoce, com início nas primeiras 72 horas de vida, relacionada a fatores de risco perinatais, e tardia, adquirida após 72 h de vida e geralmente relacionada à contaminação no ambiente hospitalar (Aggarwal *et al.*, 2002; Stoll *et al.*, 1996; Klein, 2001).

Entre os patógenos mais freqüentes causadores de sepsé neonatal destaca-se a *Klebsiella pneumoniae* (Aggarwal *et al.*, 2002). Sastre *et al* (2002), em estudo multicêntrico na Espanha, em hospitais de nível terciário, relataram incidência significativamente elevada de sepsé por patógenos gram-negativos entre recém-nascidos de muito baixo peso, sendo a *Klebsiella spp.* e a *Escherichia coli*, as bactérias mais freqüentemente identificadas, ocorrendo em um terço dos casos.

Miranov *et al.* (2002) relataram que a taxa de colonização bacteriana em unidades neonatais, após três dias de internação foi de 48,2%, sendo os microorganismos mais freqüentemente identificados a *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.* e *Enterobacter sp.* Os fatores de risco mais importantes foram ventilação mecânica e escores clínicos iniciais de gravidade superiores a cinco. Royle *et al* (1999) destacaram as afecções e isquemias gastrointestinais, bem como cirurgias cardíacas como fatores importantes para o desenvolvimento de sepsé por *Klebsiella sp.* em neonatos. Em estudo comparativo de infecções em recém-nascidos, Waters *et al* (2004), demonstraram a importância da infecção por *Klebsiella pneumoniae*, patógeno gram-negativo mais encontrado nos neonatos (31%) e nas mãos das enfermeiras (37%). Estes autores sugeriram a adoção de

práticas de higiene das mãos como forma de prevenção da transmissão horizontal de bactérias gram-negativas em unidades de terapia intensiva neonatais.

O *habitat* mais comum da *Klebsiella sp.* é o ambiente natural (solo, água, etc) e a superfície mucosa dos mamíferos. Nos seres humanos, os locais freqüentes de colonização são o trato gastrointestinal, os olhos, as vias respiratórias e o sistema genito-urinário. O desenvolvimento deste microorganismo aumenta drasticamente no ambiente hospitalar na razão direta com o tempo de internação do paciente (Gupta, 2002). Classicamente descrita por Friëdlander como causa de pneumonia, a *Klebsiella* é uma enterobactéria que pode causar infecção em diferentes órgãos e sistemas, como o trato urinário e sistema nervoso central, especialmente em recém-nascidos de alto risco.

As características das diferentes espécies de *Klebsiella* incluem a ausência de motilidade e a presença de cápsula polissacarídea. As quatro espécies mais comumente descritas são: *Klebsiella pneumoniae* (patógeno humano mais comum), *Klebsiella oxytoca* (patógeno humano menos comum), *Klebsiella terrigena* e *Klebsiella planticola* (espécies do solo e ambientes aquáticos). Os organismos são definidos sorologicamente pelas cápsulas de polissacarídeos (antígenos K) e lipossacarídeos (antígenos O) (Lee 1987).

Em unidades neonatais, o risco de colonização do trato gastrointestinal por bactérias gram-negativas (*Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* e *Citrobacter sp.*) nos recém-nascidos em uso de antibióticos, tem sido

descrito em média três dias após a internação. Naqueles que permanecem internados até 15 dias de vida, a freqüência de colonização pode chegar a 60%, aumentando para 90% se a internação for mantida até 30 dias (Goldmann *et al.*, 1978; Royle *et al.*, 1999).

As enterobactérias, principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Proteus mirabilis*, são capazes de produzir enzimas plasmidiais denominadas beta-lactamases de espectro estendido. Por esta razão, estes microorganismos podem ser, até certo grau, inativados por agentes inibidores de beta-lactamase, como ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam. Nessa situação, os testes de sensibilidade indicam que as amostras de microorganismos produtores dessas enzimas são sensíveis às cefalosporinas, às penicilinas de amplo espectro e aos monobactâmicos (aztreonam). O aparecimento de resistência à beta-lactamase mediada por plasmídeo pode ser responsável pela disseminação de organismos multiresistentes em unidades de terapia intensiva neonatal (Gruber, Fischer, 1998).

A *Klebsiella sp.* é freqüentemente associada com infecções adquiridas nos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal, onde constitui agente importante de sepse, meningite, infecção urinária, pneumonia e infecção articular (Gupta, 2002; Roilides *et al.*, 2000). Apesar da importância da infecção hospitalar neonatal por esta bactéria, há poucos estudos realizados no Brasil sobre o tema. Consideramos que o maior conhecimento dos aspectos clínicos da sepse por *Klebsiella spp.* em unidades neonatais poderia contribuir para melhorar a prevenção e controle

desta grave infecção. Devido à presença de fatores de risco inerentes ao atendimento cada vez mais sofisticado nas unidades neonatais, nossa hipótese é que a presença de complicações e mortalidade entre os recém-nascidos com infecção por *Klebsiella spp.* sejam elevadas em nosso meio, principalmente no caso de infecção por cepas multiresistentes.

OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo são:

- Descrever a incidência das diferentes espécies de *Klebsiella* causadoras de sepse de origem hospitalar em recém-nascidos.
- Descrever os fatores de risco possivelmente relacionados à sepse de origem hospitalar por *Klebsiella spp.*
- Descrever a evolução clínica dos recém-nascidos com sepse de origem hospitalar por *Klebsiella spp.* de acordo com o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

1 CASUÍSTICA

Foi realizado um estudo retrospectivo e prospectivo em todos os recém-nascidos com sepse de origem hospitalar por *Klebsiella spp.* internados no período de 01 de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2004 nas unidades neonatais do Hospital das Clínicas Samuel Libânio em Pouso Alegre, Minas Gerais: berçário de recém-nascidos prematuros, berçário de recém-nascidos patológicos e UTI neonatal.

O Hospital das Clínicas Samuel Libânio é um hospital geral de referência da rede pública na região sul do estado de Minas Gerais. Na sua maternidade nascem em média 1578 recém-nascidos/ano. O número de neonatos admitidos nas unidades neonatais onde foi realizado o estudo é de cerca de 390 pacientes/ano. As unidades neonatais onde foi realizado o presente estudo apresentam as seguintes características:

- berçário de recém-nascidos prematuros, com 8 leitos, onde são admitidos recém-nascidos com idade gestacional inferior a 37 semanas, com necessidade de ganho de peso ou tratamento clínico de patologias de média complexidade;
- berçário de recém-nascidos patológicos, com 6 leitos, onde são admitidos os recém-nascidos externos provenientes de outros

hospitais ou domicílio, para tratamento clínico de patologias de média complexidade;

- UTI neonatal, com 9 leitos, onde são admitidos os recém-nascidos criticamente doentes procedentes do próprio hospital ou externos, para tratamento clínico de patologias de média e alta complexidade.

A taxa anual média de infecção hospitalar nestes setores é de 30%.

Definição de infecção hospitalar

O diagnóstico de infecção hospitalar foi definido de acordo com o *Center for Diseases Control* (CDC), de Atlanta (EUA), referendadas pela Portaria 196/83 do Ministério da Saúde e pela Portaria 2616 de 12 de maio de 1998 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Caracteriza-se como infecção hospitalar qualquer infecção adquirida após a internação do paciente, que se manifesta durante a internação ou mesmo após a alta, quando puder ser relacionada com a hospitalização. Quando se desconhece o período de incubação do microorganismo e não houver evidências clínicas e/ou laboratoriais de infecção no momento da admissão, considera-se infecção hospitalar toda manifestação clínica de infecção 72 horas após a admissão. Se os pacientes forem submetidos a procedimentos diagnósticos e terapêuticos, também são consideradas como hospitalares as infecções manifestadas antes de 72 horas.

Definição de sepse neonatal

O termo sepse neonatal foi utilizado para descrever a síndrome clínica caracterizada por sinais e sintomas de infecção, acompanhada de bacteremia no primeiro mês de vida (Hickey, McCracken Jr, 1997; Klein, 2001).

Foram considerados sinais e sintomas sugestivos de infecção: febre, hipotermia, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, crises de apnéia, taquipnéia, taquicardia, bradicardia, letargia, distensão abdominal, vômitos, sangramento digestivo, convulsões, petéquias, plaquetopenia, leucocitose, leucopenia e neutropenia.

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os recém-nascidos com diagnóstico de sepse de origem hospitalar e hemocultura positiva para *Klebsiella spp.*

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os recém-nascidos com sinais e sintomas sugestivos de infecção de origem hospitalar, com hemocultura negativa ou mostrando o crescimento de outros microorganismos, sem identificação de *Klebsiella spp.*

2 MÉTODOS

Foi realizada a análise retrospectiva de prontuário de todos os recém-nascidos com o diagnóstico de sepse de origem hospitalar e hemocultura positiva para *Klebsiella spp.* no período de janeiro de 2002 a março de 2004.

Foram estudados prospectivamente todos os neonatos admitidos no período de abril até dezembro de 2004.

No período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004, houve 45 casos de infecção hospitalar por *Klebsiella spp.* com hemoculturas positivas.

Foi preenchido um protocolo com os dados clínicos e resultados dos exames laboratoriais. As variáveis analisadas foram:

- peso de nascimento
- idade gestacional
- tipo de parto
- presença de malformações congênitas
- antibióticos utilizados na internação
- catéter vascular
- nutrição parenteral
- intubação traqueal
- drenos
- procedimentos cirúrgicos
- sensibilidade da *Klebsiella spp.* no antibiograma.

Exames de sangue

a) Hemocultura

A hemocultura foi obtida de todos os neonatos com suspeita clínica de sepse, conforme orientação médica, de acordo com a rotina do serviço. Para a realização da hemocultura, procedeu-se a coleta de 1 ml de sangue, correspondendo a 10% do frasco próprio Probac®. Em seguida, a amostra foi semeada em meios convencionais (ágar - chocolate) e enriquecida com biovitalex® .

A Identificação do microorganismo e antibiograma foram realizados por método automatizado, através do “Micro Scan Walk Away 96”.

Definição de resistência bacteriana

Foram consideradas cepas multirresistentes aquelas com sensibilidade *in vitro* apenas para carbapenens e ciprofloxacina. Também foram consideradas multirresistentes todas as cepas produtoras de beta-lactamase.

b) Hemograma

O hemograma foi realizado por método automatizado volume, condutividade e dispersão laser por STKS Coulter.

Os critérios para definição das alterações hematológicas utilizados foram:

- leucopenia (<5000 leucócitos/mm³)

- leucocitose (>20000 leucócitos/ mm^3)
- plaquetopenia (<100000 plaquetas/ mm^3)
- valores de Proteína C reativa (PCR) superiores a 10 mg%
- neutropenia (<1740 neutrófilos/ mm^3).

Considerou-se sugestivo de sepse o índice neutrofílico (formas jovens/total de neutrófilos) igual ou superior a 0,2 (Klein 2001).

c) Proteína C reativa (PCR)

A proteína C reativa foi dosada através do método de nefelometria, considerando-se os valores máximos de normalidade 10 mg/l no período neonatal, independentemente da idade gestacional (Weinberg *et al.*, 2001).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Com o objetivo de caracterizar a amostra estudada apresentamos em forma de tabelas as freqüências relativas (%) e absolutas (n) das classes de cada variável qualitativa. Para as variáveis quantitativas foram utilizadas médias para resumir as informações, e desvios-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados.

Utilizou-se o teste do qui-quadrado para verificar a possível associação entre o peso de nascimento e óbito e o teste exato de Fisher quando os valores esperados foram inferiores a cinco.

Foram utilizados os softwares: MSOffice Excel versão 2000 para o gerenciamento do banco de dados e formatação de tabelas, MSOffice Word versão 2000 para o relatório final e SPSS for Windows versão 10.0 para a execução dos cálculos estatísticos, elaboração e edição de tabelas.

Aprovação por Comissão de Ética

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do Hospital das Clínicas Samuel Libânio em 16 de fevereiro de 2004 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 20 de maio de 2004 (projeto de pesquisa nº 392/04).

Para o estudo prospectivo foi obtido o consentimento livre e esclarecido dos pais ou responsáveis pelo recém-nascido.

RESULTADOS

Os resultados são apresentados a seguir sob a forma de tabelas e gráficos.

Tabela 1- Estatística descritiva das variáveis quantitativas: peso de nascimento, idade gestacional, idade na Internação, idade à infecção e tempo de permanência em 45 recém nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

VARIÁVEIS	N	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Peso de Nascimento (g)	45	1832,5	1700,0	729,8	850,0	3670,0
Idade Gestacional (sem.)	45	33,0	33,0	3,7	26,0	41,0
Idade à internação (d)	45	1,3	0,0	4,9	0,0	30,0
Idade à infecção (d)	45	11,2	8,0	9,3	3,0	45,0
Tempo de permanência (d)	45	45,8	40,0	24,5	5,0	99,0

Tabela 2 - Distribuição amostral segundo o peso do nascimento categorizado em 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

PESO DE NASCIMENTO	N	%
< 1000 g	5	11,1
1001-1499 g	12	26,7
1500-2499 g	19	42,2
≥2500 g	9	20,0
TOTAL	45	100

Tabela 3- Distribuição amostral segundo o sexo dos 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

SEXO	N	%
Masculino	24	53,3
Feminino	21	46,7
TOTAL	45	100

Tabela 4- Diagnóstico à internação em 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

DIAGNÓSTICO	N	%
Prematuridade	38	84,5
Sepse precoce	31	68,9
Desconforto respiratório	13	28,9
Doença da membrana hialina	12	26,7
Meningomielocele	1	2,2
Asfixia perinatal	1	2,2
Icterícia	1	2,2

Tabela 5- Fatores de risco em 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

FATORES DE RISCO	N	%
Uso prévio de antibióticos	43	95,6
Prematuridade	38	84,4
Baixo peso ao nascimento	36	80,0
Idade gestacional <34 sem.	24	53,3
Catéter venoso central	22	48,9
Peso < 1500 g	17	37,8
Intubação traqueal	12	26,7
Nutrição parenteral	9	20,0
Meningomielocele	1	2,2

Tabela 6 - Estatística descritiva da duração do uso de antibióticos antes da infecção em 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

ANTIBIÓTICOS	N	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Penicilina cristalina/Ampicilina	39	6,7	6,0	3,2	1	15
Aminoglicosídeo	41	8,0	8,5	3,7	1	15
Cefalosporinas	15	9,7	7,0	6,0	3	21

Tabela 7 – Duração do catéter venoso, nutrição parenteral e intubação traqueal em 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

FATORES DE RISCO	DURAÇÃO	N	%
Catéter Venoso central	≤ 7 dias	15	33,3
	> 7 dias	7	15,6
Nutrição Parenteral	≤ 7 dias	3	6,7
	> 7 dias	6	13,3
Intubação traqueal	≤ 7 dias	8	17,8
	> 7 dias	4	8,9

Tabela 8 - Sinais e sintomas em 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

SINAIS E SINTOMAS	N	%
Letargia	41	91,1
Taquipnéia	34	75,6
Icterícia	34	75,6
Distensão abdominal	30	66,7
Hepatomegalia	21	46,7
Apnéia	20	44,4
Bradycardia	10	22,2
Febre	9	20,0
Vômitos	7	15,6
Sangramento digestivo	3	6,7
Petéquias	3	6,7
Convulsões	2	4,4
Hipotermia	1	2,2

Tabela 9 - Espécies identificadas nas hemoculturas

CULTURA	N	%
<i>K. oxytoca</i>	4	8,9
<i>K. pneumoniae</i>	41	91,1
TOTAL	45	100

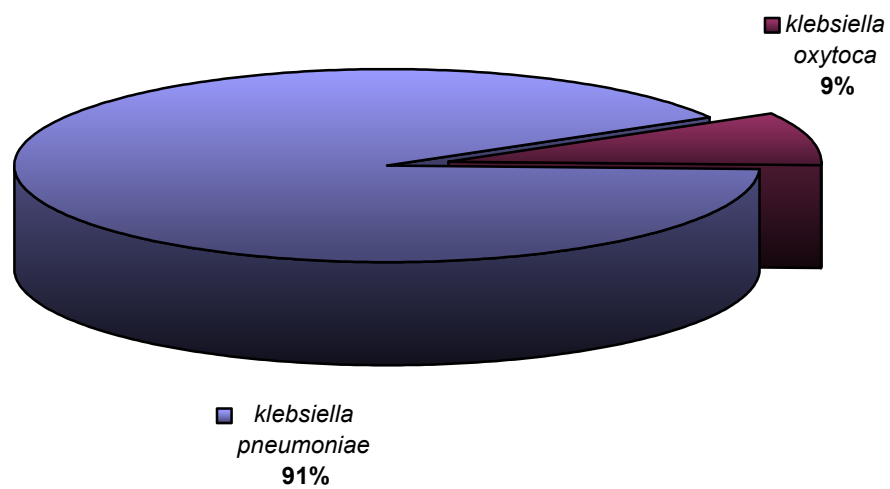
Gráfico 1- Distribuição de freqüência segundo a espécie

Tabela 10 - Complicações clínicas em 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

COMPLICAÇÕES*	N	%
Plaquetopenia	37	82,2
Pneumonia	4	8,9
Enterocolite necrosante**	4	8,9
Infecção urinária	1	2,2
Meningite	1	2,2
Derrame pleural	1	2,2
Abscesso cutâneo	1	2,2

* Em 82,2% dos casos ocorreram uma ou mais complicações

**Um neonato apresentou apendicite

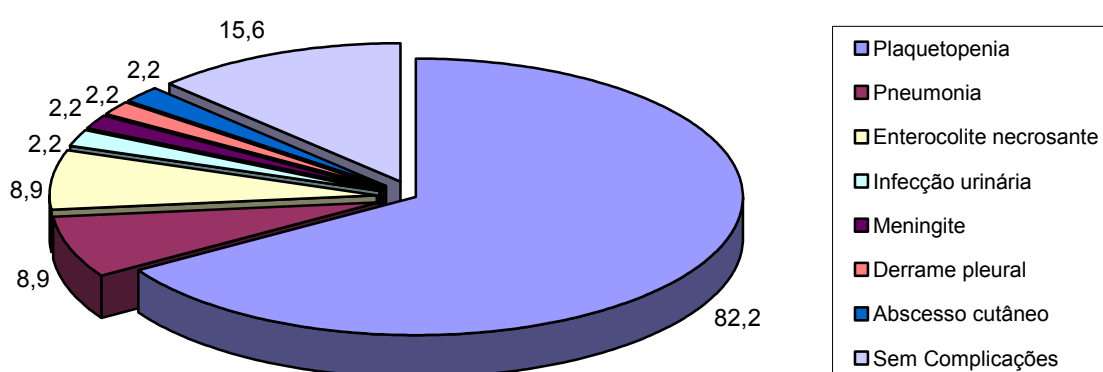
Gráfico 2 - Distribuição de frequência (%) de complicações dos 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

Tabela 11 - Antibióticos utilizados no tratamento de 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

TRATAMENTO	N	%
Meropenem	19	42,2
Imipenem	17	37,8
Amicacina	12	26,7
Cefepime	7	15,6
Cefotaxima	6	13,3
Ceftazidima	4	8,9
Ciprofloxacina	3	6,7

Tabela 12 - Evolução clínica de acordo com o perfil de sensibilidade das cepas de *Klebsiella spp.* no antibiograma

PERFIL DE SENSIBILIDADE*	ALTA N (%)	ÓBITO N (%)	p
Sensível (n=20)	20 (44)	0 (0)	0,0562
Multiresistente (n=25)**	20 (44)	5 (11)	

* Entre 10 recém-nascidos testados, 6 (60%) mostraram produção de beta-lactamase

** 55,6% dos casos

Tabela 13 - Alterações do número de plaquetas, leucócitos e valores de PCR em 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

ALTERAÇÃO	N	%
Índice neutrofílico > 0,2	12	26,7
Plaquetopenia	37	82,2
Leucopenia	14	31,1
Neutropenia	7	15,6
Leucocitose	17	37,8
PCR >10 mg/l	45	100

Tabela 14 - Evolução clínica de 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

EVOLUÇÃO CLÍNICA	N	%
Alta	40	89
Óbito	5	11
TOTAL	45	100

Tabela 15 - Comparação entre óbito e espécie de *Klebsiella* em 45 recém-nascidos

HEMOCULTURA	ALTA N(%)	ÓBITO N(%)	TOTAL	P*
<i>K. oxytoca</i>	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100,0)	
<i>K. pneumoniae</i>	37 (90,2)	4 (9,8)	41 (100,0)	0,387
TOTAL	40 (88,9)	5 (11,1)	45 (100,0)	

* teste Exato de Fisher

Tabela 16 - Comparação entre óbito e peso de nascimento dos 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

PESO DE NASCIMENTO	ALTA N(%)	ÓBITO N(%)	TOTAL	P*
< 1500 g	15 (88,2%)	2 (11,8%)	17 (100%)	> 0,999
≥1500 g	25 (89,3%)	3 (10,7%)	28 (100%)	
TOTAL	40(88,9%)	5 (11,1%)	45 (100%)	

* teste Exato de Fisher

Gráfico 3 - Distribuição do número de internações por ano nas unidades neonatais

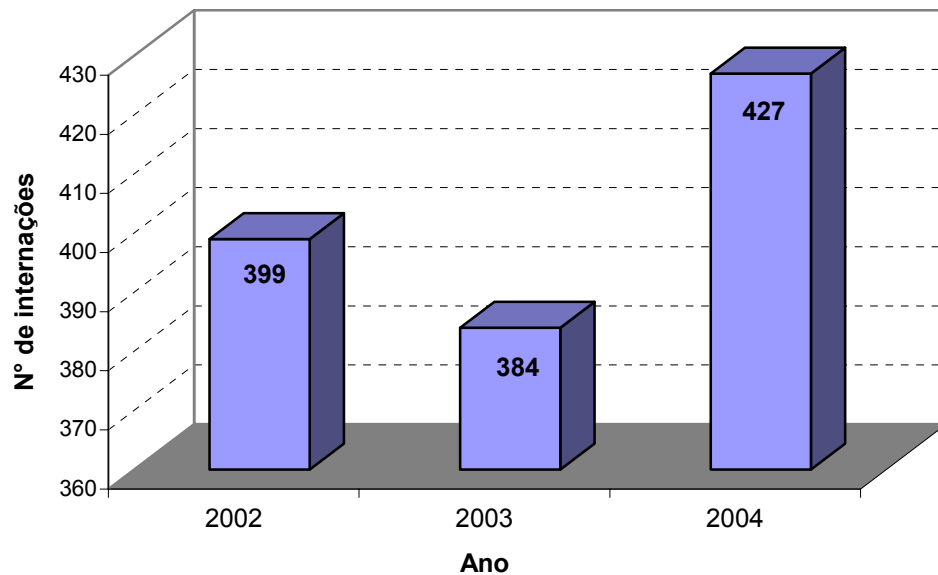


Tabela 17- Distribuição anual da taxa geral de infecção hospitalar e da taxa de sepse por *Klebsiella spp.* nas unidades neonatais

ANO	TAXA GERAL DE IH (%)	TAXA DE SEPSE POR <i>Klebsiella spp.</i> (%)
2002	34,9	4,3
2003	31,8	3,4
2004	31,3	3,5
Média	32,7	3,7

Gráfico 4 - Distribuição anual da taxa de Infecção Hospitalar nas unidades neonatais

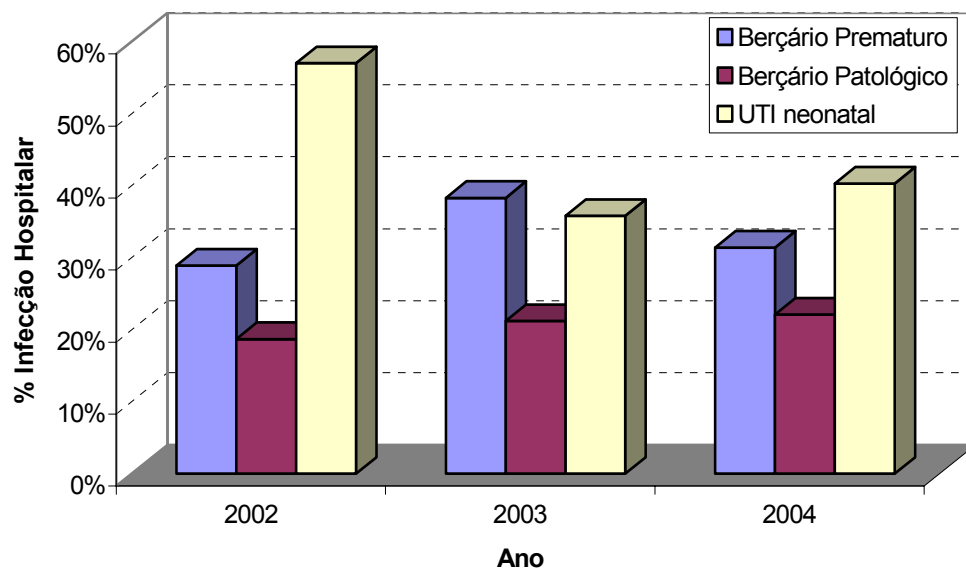


Tabela 18 - Distribuição anual da taxa de infecção hospitalar nas unidades neonatais

Infecção Hospitalar	2002	2003	2004
Berçário de prematuros	28,9%	38,3%	31,4%
Berçário de patológicos	18,7%	21,2%	22,1%
UTI neonatal	57,0%	35,8%	40,3%

DISCUSSÃO

Durante o período de três anos, 45 neonatos apresentaram hemoculturas positivas para *Klebsiella*, com taxa geral de sepse hospitalar por esta enterobactéria de 3,7%. Analisando as taxas anuais, observamos que foram semelhantes, ocorrendo 17 casos em 399 admissões no ano de 2002 (4,3%), 13 casos em 384 admissões no ano de 2003 (3,4%) e 15 casos em 427 admissões (3,5%) no ano de 2004. Observamos que a taxa geral de infecção hospitalar nas unidades neonatais foi alta, superior a 30%, com identificação de *Klebsiella* no sangue em cerca de 10% destes neonatos. Este comportamento confirma a importância desta bactéria como agente de infecção hospitalar nas unidades neonatais estudadas por nós. Estes achados são semelhantes aos de Tseng *et al.* (2002), que, em estudo retrospectivo de três anos, em Taiwan, no período de 1997 a 1999, incluindo 135 neonatos com infecção nosocomial da corrente sanguínea em UTI neonatal, relataram *Klebsiella pneumoniae* em 11,9% dos casos.

Foram identificadas duas espécies de *Klebsiella* entre os recém-nascidos de nossa casuística: *Klebsiella pneumoniae* (91%) e *Klebsiella oxytoca* (9%). Este resultado está de acordo com os estudos da literatura, que mostram a *Klebsiella pneumoniae* como a espécie de *Klebsiella* mais freqüentemente identificada na sepse de origem hospitalar em UTI neonatal (Macrae *et al.*, 2001; Stoll *et al.*, 1996; Sohn *et al.*, 2001). Gupta (2002),

relatou a *Klebsiella pneumoniae* como agente etiológico em 4% na sepse tardia em recém-nascidos de muito baixo peso e de 6% entre todos os recém-nascidos. Gaynes *et al.* (1996) identificaram a bactéria em 2,9% dos neonatos com infecção da corrente sanguínea, 9,8% naqueles com infecção gastrointestinal, 5,7% nos casos de pneumonia e 6,3% nas infecções cirúrgicas em UTI neonatal. Sohn *et al.* (2001), em estudo multicêntrico de vigilância epidemiológica em UTI neonatal relatam *Klebsiella pneumoniae* em 1,7% das infecções da corrente sanguínea, 8,3% de infecções do trato urinário e 5,6% em outras infecções.

Embora a *Klebsiella pneumoniae* seja a espécie mais freqüentemente observada, a *Klebsiella oxytoca*, identificada em 9% dos neonatos de nossa casuística, tem sido relatada em surtos de infecção hospitalar em UTI neonatal. Reiss *et al.* (2000) descreveram um surto de sepse por *Klebsiella oxytoca* em uma UTI neonatal e pediátrica, entre outubro de 1996 a março de 1999, com 28 neonatos afetados, tendo como fonte de infecção os desinfetantes contaminados. Ayan *et al.* (2003) em três surtos de infecção causada por *Klebsiella spp.* em UTI neonatal na Turquia durante três anos, incluindo 43 neonatos, identificaram 33 culturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* e 20 culturas positivas para *Klebsiella oxytoca*.

Os principais fatores de risco possivelmente relacionados à sepse de origem hospitalar por *Klebsiella spp.* foram o uso prévio de antibióticos, a prematuridade, o baixo peso ao nascimento e o uso de catéter venoso central, que ocorreram concomitantemente na maioria dos neonatos. Outros fatores observados foram o uso de nutrição parenteral, a intubação traqueal

e a presença de meningomielocele. O uso prévio de antibióticos esteve presente em quase todos os pacientes (95,6%), mostrando a importância do controle rigoroso da administração destes medicamentos em unidades neonatais. Vários autores (Asensio *et al.*, 2000; Li *et al.*, 2002; Pessoa-Silva *et al.*, 2003; Oral *et al.*, 1998; Saimon *et al.* 2002), citam este procedimento como fator de risco importante para a sepse neonatal por bacilos gram-negativos. Sabe-se que antibióticos de amplo espectro em UTI neonatal favorece a seleção de bactérias multiresistentes sendo este o fator de risco mais importante para a aquisição de sepse por espécies de *Klebsiella* produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em recém-nascido (Jain *et al.*, 2003). Este aspecto do tratamento das infecções hospitalares por *Klebsiella spp.* representa um desafio para o médico. A *Klebsiella spp.* de espectro estendido, produtora de beta-lactamase, tem sido identificada com frequência crescente nos últimos anos, constituindo um grave problema para o controle de infecção hospitalar nas Unidades de Terapia Intensiva neonatais (Ariffin *et al.*, 2000; Hernandez *et al.*, 2003; Khaneja *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 2002; Otman *et al.*, 2002; Pillay *et al.*, 1998; Gupta, 2002). Jain *et al.* (2003), em recém-nascidos com sepse por bactérias gram-negativas em um hospital terciário, na Índia, demonstraram positividade para beta-lactamase de espectro estendido em 86,6% das espécies de *Klebsiella*, sendo destacado o uso indiscriminado de cefalosporinas de terceira geração como o fator de risco mais importante. Em nossa casuística, embora somente 10 amostras tenham sido testadas para verificar a produção de beta-lactamase, observou-se positividade na maioria dos casos (60%),

mostrando a existência destas cepas nos neonatos das unidades estudadas e indicando a necessidade de otimização de medidas controle de Infecção Hospitalar, visando o combate a este tipo de infecção. Todos os neonatos que faleceram foram portadores de cepas de *Klebsiella* multiresistentes, confirmando a gravidade das infecções causadas por estas bactérias.

A inespecificidade dos sinais e sintomas de sepse no recém-nascido contribui para o uso indiscriminado de antibióticos nas unidades neonatais. O resultado da hemocultura freqüentemente é obtido somente após alguns dias da coleta de sangue, prolongando o tempo de administração de antimicrobianos nas crianças com suspeita clínica de sepse.

A prematuridade, presente em 84,4% dos neonatos do nosso estudo, é reconhecidamente um fator de risco muito importante para a aquisição de infecção neonatal, sendo a incidência de infecção inversamente proporcional à idade gestacional do recém-nascido (Stoll *et al.*, 1996). Observamos que entre os recém-nascidos pré-termo a maioria (53,3%) apresentava idade gestacional inferior a 34 semanas, confirmando este comportamento. Sastre *et al.* (2002), em um estudo multicêntrico na Espanha, em hospitais de nível terciário relataram incidência significativamente mais alta de sepse por patógenos gram-negativos entre recém-nascidos de muito baixo peso.

O uso do catéter venoso central em 48,9% dos neonatos, é destacado por vários autores como fator de risco importante para a aquisição de bacilos gram-negativos multiresistentes (Saimon, 2002). Sua importância, em pacientes imunologicamente imaturos, como é o caso dos recém-nascidos,

está diretamente relacionada ao tempo de permanência do catéter, que aumenta o risco de colonização e desenvolvimento de sepse.

Embora esses fatores já sejam bem conhecidos e descritos em várias publicações (Benjamin Jr *et al.*, 2004; Saimon, 2002), torna-se difícil eliminá-los, devido à complexidade do atendimento de neonatos prematuros ou portadores de patologias graves.

O achado clínico mais freqüente foi letargia, presente em 91% dos neonatos, concordando com a maioria dos estudos que destacam a inespecificidade dos sinais e sintomas de sepse em recém-nascidos. Outros achados freqüentes foram os sintomas respiratórios, icterícia, distensão abdominal e hepatomegalia.

As complicações multissistêmicas da sepse foram freqüentes (82,2% dos casos), principalmente plaquetopenia, pneumonia e enterocolite necrosante. Estes achados são semelhantes aos relatados por Cordero *et al.*, (2004), que descreveram sua experiência de 17 anos na sepse por enterobactérias em uma unidade de terapia intensiva e relacionaram a *Klebsiella pneumoniae* a complicações como pneumonia e trombocitopenia prolongada. Guida *et al.* (2003), demonstraram que em recém-nascidos de muito baixo peso a infecção por fungos ou bactérias gram-negativas frequentemente se relaciona à diminuição do número de plaquetas por tempo prolongado, quando comparada à infecção por bactérias gram-positivas.

A enterocolite necrosante esteve presente em 8,9% dos casos, sendo que um destes recém-nascidos apresentou também apendicite. A

associação entre sepse por *Klebsiella spp.* e enterocolite tem sido descrita por alguns autores. Gregersen *et al.* (1999) relataram seis casos de enterocolite necrosante no período de dois meses, todos com hemocultura positiva para *Klebsiella pneumoniae*. Outros estudos chamam a atenção para a elevada taxa de colonização por enterobactérias em neonatos com enterocolite necrosante, porém sem evidenciar relação entre o tipo de microorganismo e o desenvolvimento da doença (Hoy *et al.*, 2000).

Embora a meningite tenha ocorrido em frequência baixa entre os neonatos de nosso estudo, trata-se de uma complicação grave e relativamente freqüente na sepse neonatal por *Klebsiella spp.* Em nosso meio esta bactéria é relatada em cerca de 12,5% dos neonatos com meningite bacteriana (Krebs *et al.*, 2005). Basu *et al.* (2001), na Índia, descreveram um recém-nascido com abscesso cerebral, como complicação de sepse por *Klebsiella pneumoniae*, com suspeita de transmissão vertical, pelo fato da mãe ter apresentado infecção urinária assintomática no período antenatal.

Na avaliação laboratorial, além da plaquetopenia, os achados observados por nós concordam com outros estudos que descrevem leucocitose, leucopenia, índice neutrofílico aumentado e neutropenia (15,6%) em neonatos com sepse (Klein, 2001). Todos os recém-nascidos apresentaram valores plasmáticos de PCR elevados no momento do diagnóstico de sepse por *Klebsiella spp.*, mostrando que esta proteína é um marcador útil de sepse, embora sua sensibilidade e valor preditivo positivo

não sejam suficientemente elevados para sua utilização isolada como teste diagnóstico de sepse neonatal (Weinberg *et al.*, 2001; Vaz *et al.*, 1998).

A mortalidade foi elevada (11%), concordando com estudos recentes que chamam a atenção para a gravidade da infecção hospitalar por *Klebsiella sp.* em UTI neonatal. Benjamin *et al.* (2004) entre 437 neonatos que apresentaram bacteremia por bactérias gram-negativas, relataram taxa de mortalidade nas infecções por *Klebsiella sp.* entre 10 e 20%. Rodriguez-Weber *et al.* (2003), entre recém-nascidos com sepse, demonstraram ser a hemocultura positiva para *Klebsiella pneumoniae* um fator de risco significativo para óbito.

Lebessi *et al.* (2002), relataram elevada incidência de sepse por *Klebsiella sp.* multiresistente em uma unidade neonatal, com taxa de mortalidade de 43%, tendo a maioria dos óbitos ocorrido entre os neonatos de muito baixo peso. Todas as espécies isoladas eram resistentes a aminoglicosídeos, cefalosporinas de terceira geração e aztreonam e susceptíveis a imipenem e ciprofloxacina. Em nossa casuística, não observamos associação estatística entre mortalidade e espécie de *Klebsiella* ou entre mortalidade e peso de nascimento inferior a 1500 g. Entretanto, todos os neonatos que faleceram eram portadores de infecção por cepas de *Klebsiella spp.* multiresistentes, indicando que estas cepas causaram infecções de maior gravidade. Ayan *et al.* (2003) estudaram aspectos clínicos, epidemiológicos e microbiológicos de três surtos de infecção causados por *Klebsiella* em UTI neonatal, incluindo 30 recém-nascidos. Aproximadamente 75% dos recém-nascidos faleceram, sendo a maioria das

espécies sensíveis somente a meropenem, ciprofloxacina e cefoxitina, e resistentes aos betalactâmicos e aminoglicosídeos. Macrae *et al.* (2001), em Londres, demonstraram a ocorrência de duas espécies de *Klebsiella pneumoniae* multiresistentes em uma unidade neonatal, com 22 casos, sendo 18 deles causados por cepas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido, com controle após o fechamento de uma ala. Este comportamento mostra que o combate ao aparecimento de resistência bacteriana em unidades neonatais constitui medida prioritária para diminuir a mortalidade. É necessário a implementação de uma política de controle rigoroso do uso de antimicrobianos, procurando sempre utilizá-los de acordo com o resultado das culturas e do antibiograma, evitando associações desnecessárias de antibióticos quando há bactéria identificada em cultura. Sabe-se que a administração prévia de cefalosporinas de terceira geração predispõe à colonização e infecção por bactérias multiresistentes do gênero *Enterobacter*. A implantação de medidas racionais no controle de infecção hospitalar e a supressão do uso de cefalosporinas de terceira geração são medidas efetivas para a diminuição das taxas de infecção hospitalar por estas bactérias (Calil *et al.*, 2001).

Gastmeier *et al.* (2003) descreveram um surto de infecção por *Klebsiella pneumoniae* e demonstraram que foi difícil erradicar completamente a infecção, mesmo após a informação sobre a existência do surto e instalação de medidas de controle. Richard *et al.* (2004), estudaram um surto de *Klebsiella pneumoniae* em neonatos internados em unidades de alto risco, na Colômbia, concluindo que o mesmo provavelmente ocorreu

devido à colonização, sub-otimização de medidas de controle das infecções e à prática de terapia endovenosa. Gupta *et al.* (2004), descreveram um surto de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em uma UTI neonatal relacionado com o uso de unhas artificiais pelas enfermeiras, mostrando que as unhas podem ser fator determinante para a aquisição do microorganismo por contato direto com o paciente.

Frente aos resultados obtidos constatamos que a sepse por *Klebsiella spp.* nas unidades neonatais foi freqüente, com predomínio de *Klebsiella pneumoniae*, sendo o uso prévio de antibióticos o principal fator de risco possivelmente relacionado à doença. As complicações clínicas foram observadas em uma porcentagem expressiva de pacientes, principalmente plaquetopenia, pneumonia e enterocolite necrosante, com mortalidade elevada. Todos os neonatos que faleceram eram portadores de cepas multiresistentes, indicando serem estas infecções de maior gravidade. Consideramos fundamental a implantação de uma política rigorosa de controle do uso de antimicrobianos em unidades neonatais para prevenir a sepse por *Klebsiella spp.* em recém-nascidos de alto risco.

CONCLUSÕES

O presente estudo nos permitiu chegar às seguintes conclusões:

- A taxa geral de infecção hospitalar foi alta, superior a 30%, com identificação de *Klebsiella* no sangue em cerca de 10% dos neonatos, confirmando a importância desta bactéria como agente de infecção hospitalar em unidades neonatais.
- Houve predomínio de *Klebsiella pneumoniae* (91%), concordando com os estudos na literatura, sendo identificada a *Klebsiella oxytoca* em 9% dos casos.
- O uso prévio de antibióticos esteve presente em quase todos os neonatos (95,6%), sendo o principal fator de risco possivelmente relacionado à sepse hospitalar por *Klebsiella spp.*, mostrando a importância do controle rigoroso da administração destes medicamentos em unidades neonatais.
- Os principais sinais e sintomas de sepse de origem hospitalar por *Klebsiella spp.* foram letargia, taquipnéia, icterícia, distensão abdominal, hepatomegalia e crises de apnéia, concordando com

os achados descritos na literatura em recém-nascidos com sepse bacteriana.

- As complicações multissistêmicas foram freqüentes, principalmente plaquetopenia, pneumonia e enterocolite necrosante.
- A mortalidade entre os recém-nascidos com sepse de origem hospitalar por *Klebsiella spp.* foi elevada (11%), não havendo associação entre peso de nascimento inferior a 1500g ou espécie de *Klebsiella* identificada na hemocultura. Todos os neonatos que faleceram eram portadores de cepas multiresistentes, indicando serem estas infecções de maior gravidade.

ANEXOS

INVESTIGAÇÃO DE SEPSE POR *Klebsiella spp.* EM RECÉM-NASCIDOS INTERNADOS EM UNIDADES NEONATAIS

Pesquisador responsável: Marcelo Couto Luna de Almeida

Orientador: Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs

Nome: RG: Sexo:

Data Nascimento: Idade à internação:

Procedência: Domicílio Hospitalar:

Idade gestacional: Pré-natal: Tipo de parto: Local de nascimento:

Peso nascimento: Comprimento PC:

Ápgar: Risco para infecção:

Tempo de permanência: Intercorrências perinatais:

Motivo da internação:

Exame físico à admissão:

Peso: Comp: PC: T: FC: FR:

Exame físico especial:

Presença de malformações:

Diagnósticos à admissão:

Fatores de risco

FATORES DE RISCO	DATA DE INÍCIO	DURAÇÃO
Catéter central		
Nutrição parenteral		
Intubação traqueal		
Dreno torácico		
Gastrostomia		
Colostomia		
Vesicostomia/ureterostomia		
Derivação peritonial		
Cirurgia		
Antibióticos (tipo)		
Peso menor 1500g		
Tipo de parto		
Idade gestacional		

Data e local da infecção por *Klebsiella spp.*

Sinais e sintomas	Início	Término
Febre (grau de febre)		
Hipotermia		
Letargia		
Apnéia		
Bradycardia		
Recusa alimentar		
Vômitos		
Diarréia		
Distensão abdominal		
Hepatomegalia		
Sangramento digestivo		
Lesões cutâneo-mucosas		
Icterícia		
Sufusões hemorrágicas		
Petéquias		
Taquipnéia		
Estertores pulmonares		
Piora radiológica pulmonar		
Sopro cardíaco		
Irritabilidade		
Tremores		
Convulsões		

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1.Responsável:

2.Título do Trabalho:

Sepse de origem hospitalar por *Klebsiella spp.* em unidades neonatais:evolução clínica.

3. Nome do paciente:

Eu compreendo que fui convidado para participar como voluntário(a) nesta pesquisa.

O objetivo deste estudo é: descrever a incidência, fatores de risco e evolução clínica da sepse neonatal hospitalar por *Klebsiella spp.*

Eu compreendo que as informações obtidas nesta pesquisa poderão ser utilizadas para o melhor tratamento de meu filho(a) e de outros pacientes em condições semelhantes.

A minha participação neste estudo não é remunerada, assim como também os pesquisadores não terão qualquer benefício financeiro com ele.

4. Riscos para o paciente:

O estudo do caso não acarreta risco para o paciente, visto que a triagem será feita com o resultado das hemoculturas.

5. Direito de privacidade:

Estou ciente de que a identidade de meu filho(a) será preservada e que as informações obtidas com a pesquisa serão divulgadas, de forma que os resultados não poderão ser relacionados à criança.

6. Declaração de danos:

Caso ocorra algum dano à pessoa de meu filho(a), ainda que improvável, resultante diretamente da participação nesta pesquisa, o pesquisador e a Instituição serão responsáveis. Terei também, gratuitamente, todo o tratamento para recuperar algum dano decorrente da pesquisa.

7. Recusa ou Retirada:

Eu compreendo que minha participação é voluntária e eu posso recusar ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso prejudique o tratamento atual de meu filho(a) ou futuro nesta Instituição.

Eu confirmo que o Dr. Marcelo Couto Luna de Almeida explicou-me os objetivos desta pesquisa e os procedimentos a que meu filho(a) será submetido(a) e que li e compreendi este formulário de consentimento. Portanto, concordo em participar desta pesquisa e uma cópia deste formulário ficará em meu poder.

Pouso Alegre, / /

Paciente ou Responsável:

Pesquisador: Marcelo Couto Luna de Almeida – Tel (Res): 35 – 3423 4196

Orientadora: Professora Dra Vera Lúcia Jornada Krebs – Tel: 11-3069 8000

REFERÊNCIAS ¹

¹ De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Aggarwal R, Sarkar N, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in new Born. *Indian J Pediatr.* 2001;68:1143-7.

Ariffin H, Navaratnam P, Mohamed M, Arasu A, Abdullah WA, Lee Peng LH. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis.* 2000;4:21-5.

Asensio A, Oliver A, Gonzalez-Diego P, Baquero F, Perez-Diaz JC, R Cobo J, Palacios M, Lasheras D, Canton R. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis.* 2000;30:55-60.

Ayan M, Kuzucu C, Durmaz R, Aktas E, Cizmeci Z. Analysis of three outbreaks due to *Klebsiella* species in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:495-500

Basu S, Mukherjee KK, Poddar B, Goraya JS, Chwla K, Parmar VR. An unusual case of neonatal brain abscess following *Klebsiella pneumoniae* septicemia. *Infection.* 2001;29:283-5.

Benjamin Jr DK, De Long ER, Cotten CM, Garges HP, Clark RH. Postconception age and other risk factors associated with mortality following gram-negative rod bacteremia. *J Perinatol*. 2004;24:169-74.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 2616 de 12 de Maio de 1998. Disponível em: [http:// www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

Calil R, Marba STM, Nowakonski AV, Tresoldi AT. Universidade de Campinas. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control*. 2001;29:133-8.

Cordero L, Rau R, Taylor D, Ayers LW. Enteric gram-negative bacilli Bloodstream infections: 17 years experience in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2004;32:189-95.

Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, Tyson JE, Philips JB 3rd, Edwards W, Lucey JF, Catz CS, Shankaran S, Oh W. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very w birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*.1998;17:593-8.

Flidel-Rimon O, Leibovitz E, Juster-Reicher A, Amitay M, Miskin A, Barak Y, Mogilner B.. An outbreak of antibiotic multiresistant *Klebsiella* at the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*.1996;13:99-102.

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control*. 1988;15:128-40.

Gastmeier P, Groneberg K, Weist K, Ruden H. A cluster of nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a neonatal intensive care department : Identification of transmission and intervention. *Am J Infect Control*. 2003;31:424-30.

Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. I. Nosocomial infections among neonates in high risk nurseries in the United States. *Pediatrics*. 1996;93:357-61.

Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J Pediatr*. 1978;93:288-93.

Gregersen N, Van Nierop W, Von Gottberg A, Duse A, Davies B, Cooper P. *Klebsiella pneumoniae* with extended spectrum beta-lactamase activity associated with a necrotizing enterocolitis outbreak. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:963-7

Guida JD, Kunig AM, Leef KH, Mckenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism specific response? *Pediatrics*. 2003;111:1411-5.

Gupta A. Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit *Klebsiella pneumoniae*. *Semin Perinatol*. 2002;26:340-5.

Gupta A, Della-Latta P, Todd B, San Gagriel P, Hass J, Wu F, Rubenstein D, Saiman L. Outbreak of extended-spectrum betalactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:210-5.

Hernandez JR, Pascual A, Canton R, Martinez-Martinez L; Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria. GEIH. Extended-spectrum beta lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:77-82.

Hickey SM, McCracken Jr GH. Postnatal Bacterial Infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal perinatal medicine. disease of the fetus and infant*. 6th ed. St Louis: Mosby; 1997. p.717-59.

Hoy CM, Wood CM, Hawkey PM and Puntis J. Duodenal microflora in very low birth weight neonates and necrotizing enterocolitis. *J Clin Microbiol*. 2000;38:4539-47.

Jain A, Roy I, Gupta MK, Kumar M, Agarwal SK. Prevalence of extended-spectrum betalactamase-producing Gram-negative bacteria in septicemic neonates in a tertiary care hospital. *J Med Microbiol*. 2003;52:421-5.

Khaneja M, Naprawa J, Kumar A, Piecuch S. Successful treatment of late-onset infection due to resistant *Klebsiella pneumoniae* in an extremely low birth weight infants using ciprofloxacin. *J Perinatol*. 1999;19:311-4.

Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, Kim JH, Kim EC. Bloodstream infections by extended- spectrum betalactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1481-91.

Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 5th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2001. p.943-98.

Krebs VLJ, Okay T, Okay Y, Vaz FAC. Tumor necrosis factor- α , Interleukin-1 β and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of newborns with gram-positive and gram-negative bacterial meningitis. *Neonatal Intensive Care* 2005;18(2):51-5.

Lebessi E, Dellagramaticas H, Tassios PT, Tzouvelekis LS, Loannidou S, Foustoukou M, Legakis NJ. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal care unit in the high-prevalence area of Athens, Greece. *J Clin Microbiol.* 2002;40:799-804.

Lee CJ. Bacterial capsular polysaccharides: Biochemistry, immunity and vaccine. *Mol immunol.* 1987;24:1005-19.

Li J, Ma Y, Wang Z, Yu X. *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains. *Chin Med J (Engl).* 2002;11:51158-62.

Macrae MB, Shannon KP, Rayner DM, Kaiser AM, Hoffman PN, French GL. A Simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable only by ward closure. *J Hosp Infect.* 2001;49:183-92.

Martinez-Aguilar G, Alpuche-Aranda CM, Anaya C, Alcantar-Curie Gayosso C, Daza C, Mijares C, Tinoco JC, Santos JI. Outbreak of nosocomial sepsis and pneumoniae in a newborn in intensive care unit by multiresistant extended-spectrum beta lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: high impact on mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:725-8.

Miranov PI, Khussamova NR, Nurtdinova NM. Character and risk factors of bacterial colonization of newborn intensive care units. *Anesteziol Reanimatol.* 2002;1:40-2.

Oral R, Akisu M, Kultursy N, Vardar F, Tansung N. Neonatal *Klebsiella pneumoniae* sepsis and imipenem/cilastina. *Indian J Pediatr.* 1998;65:121-9.

Otman J, Cavassin ED, Perugini ME, Vidotto MC. An outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella species* in a neonatal intensive care unit in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23:8-9.

Pessoa-Silva CL, Moreira BM, Almeida VC, Flannery B, Lins MCA, Sampaio JLM, Teixeira LM, Miranda LEV, Riley LW and Gerberding JL. Extended-spectrum betalactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal

intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *J Hosp Infect.* 2003;53:198-206.

Pillay T, Pillay DG, Adhikari M, Sturm AW. Piperacillin/Tazobactam in the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections in neonates. *Am J Perinatol.* 1998;15:47-51.

Reiss I, Borkhardt A, Fussle R, Sziegoleit A, Gortner L. Disinfectant contaminated with *Klebsiella oxitoca* as a source of sepsis in babies. *Lancet.* 2000;356:310.

Richards C, Alonso-Echanove J, Caicedo Y, Jarvis WR. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections among neonates in a high-risk nursery in Cali, Colômbia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:221-5.

Rodriguez-Weber MA, Lopez-Candiani C, Arredondo-Garcia JL, Gutierrez-Castrellon P, Sanchez-Arriaga F. Neonatal sepsis morbidity and mortality in a tertiary care hospital. *Salud Publica Mex.* 2003;45:90-5.

Roilides E, Kyriakides G, Kadiltsoglou I, Farmaki E, Venzon D, Katsaveli A, Kremepoulos G. Septicemia due to multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: a case control study. *Am J Perinatol.* 2000;17:35-9.

Royle J, Halasz S, Eagles G, Gilbert G, Dalton D, Jelfs P, Isaacs D. Outbreaks of extended spectrum betalactamase producing *Klebsiella*

pneumoniae in a neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999;80:64-68.

Saimon L. Risk factors for Hospital-acquired infections in the NICU. *Semin Perinatol*. 2002;26:315-21.

Sastre JBL, Cotallo DC, Colomer BF and Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med*. 2002;30:149-57.

Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz- Cochran RI, Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, Siegel JD, Jarvis WR; Pediatric Prevention Network. Prevalence of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*. 2001;139:821-7.

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile LA, Verter J, Wright LL. Early onset sepsis in very low birth weights neonates. A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129:72-80.

Subba A, Ananthan S, Alavandi SV. Extended spectrum betalactamase production & multidrug resistance in *Klebsiella species* isolated from children

under five with intestinal & extraintestinal infections. *Indian J Med Res.* 2001;113:181-5.

Tseng YC, Chiu YC, Wang JH, Lin HC, Su BH, Chiu HH. Nosocomial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit of a medical center: a three year review. *J Microbiol Immunol Infect.* 2002;35:168-72.

Vaz FAC, Ceccon MEJ, Diniz EMA, Valdetaro F. Immunological indicators (IGM and C-reactive protein) in neonatal infections. *Rev Assoc Med Bras.* 1998;44:185-95.

Waggoner LA, Donowitz LG. Infection in newborns. In: Wenzel RP. *Prevention and control of nosocomial infections.* 3rd ed. Baltimore: MD. Williams and Wilkins; 1997. p.1019-38.

Waters V, Larson E, Wu F, San Gabriel P, Haas J, Cimiotti J, Della-Latta P, Saiman L. Molecular epidemiology of gram negative bacilli from infected neonates and health care workers hands in a neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1682-7

Weinberg GA, Powell KR. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. In: Remington JS, Klein JO. *Infectious diseases of fetus and newborn infant.* 4 th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p.1327-44.