



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Caterine Patia

Prevalência e perfil de sensibilidade de microrganismos isolados em hemoculturas de recém-nascidos de um hospital de alta complexidade do município de Florianópolis-SC e a importância do farmacêutico clínico

Florianópolis
2022

Caterine Patia

Prevalência e perfil de sensibilidade de microrganismos isolados em hemoculturas de recém-nascidos de um hospital de alta complexidade do município de Florianópolis-SC e a importância do farmacêutico clínico

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde - CCS da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientadora: Prof^ª. Dra. Cleonice Maria Michelon

Florianópolis
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Patia, Caterine

Prevalência e perfil de sensibilidade de microrganismos isolados em hemoculturas de recém-nascidos de um hospital de alta complexidade do município de Florianópolis-SC e a importância do farmacêutico clínico / Caterine Patia ; orientador, Cleonice Maria Michelin, 2022.

67 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Neonatos. 3. Hemocultura. 4. Resistência aos antimicrobianos. I. Michelin, Cleonice Maria. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Caterine Patia

Prevalência e perfil de sensibilidade de microrganismos isolados em hemoculturas de recém-nascidos de um hospital de alta complexidade do município de Florianópolis-SC e a importância do farmacêutico clínico

Este Trabalho de Conclusão foi julgado adequado para obtenção do Título de “Bacharel em Farmácia” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 06 de dezembro de 2022.

Prof^ª. Dra. Liliete Canes Souza Cordeiro
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof^ª. Dra. Cleonice Maria Michelin
Orientadora

Prof^ª. Dra. Jussara Kasuko Palmeiro
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Dra. Iara Fabricia Kretzer
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico esse trabalho a minha família, especialmente aos meus pais, minha irmã e meu namorado, que estiveram ao meu lado nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Durante todo esse caminho de graduação fui diversas vezes amparada com a bondade de Deus, que me presenteou com pessoas imensamente generosas.

Aos meus pais, Renato e Alice, pelo incansável apoio, esforço e oração que dedicaram a mim ao longo de todos esses anos. Sou imensamente abençoada por ter vocês como pais.

À minha irmã, Camila, por ser minha maior incentivadora, que me encoraja a correr atrás dos sonhos e por sempre mostrar que consigo ir mais longe do que posso imaginar.

Ao meu namorado, Arthur, por sempre estar ao meu lado, pelo cuidado e carinho nesses anos de estudo, me amparando, incentivando e me fazendo forte para que eu pudesse dar o meu melhor.

Aos meus amigos, que são presentes de Deus, por trilharem comigo esse caminho de estudo e também de conversão nesse tempo de graduação, por sempre estarem ao meu lado e dividirem comigo momentos de imensa alegria.

Aos meus professores, que me inspiram e que compartilharam de seus conhecimentos com imensa alegria e dedicação ao longo de todos esses anos. Em especial, a minha orientadora, Cleonice, por sempre estar disposta a ajudar durante toda a elaboração desse trabalho e por confiar em mim.

Às professoras Iara e Jussara, por serem grandes inspirações na minha caminhada profissional, pelo amor que possuem em ensinar e por todas considerações nesse trabalho.

A todos farmacêuticos que tive a oportunidade de conhecer ao longo dos estágios da graduação, por compartilharem de suas experiências, pelo apoio e incentivo na profissão.

A todos aqueles que de uma forma ou outra, me auxiliaram durante a graduação, com apoio, carinho, oração e imensa generosidade. Esse caminho seria impossível sem o auxílio de cada um de vocês.

Com a certeza de que sempre os planos de Deus são imensamente melhores que os meus maiores sonhos.

*“Fazei tudo por Amor.
- Assim não há coisas pequenas:
tudo é grande. - A perseverança nas
pequenas coisas, por Amor, é heroísmo.”
(São Josemaria Escrivá, 1939)*

RESUMO

Introdução: As infecções neonatais ocasionam quadros patológicos graves, sendo responsáveis por um elevado número de mortes em recém-nascidos. Os sinais e sintomas indicativos de infecção neonatal mostram-se muitas vezes inespecíficos e de difícil identificação no meio clínico, o que dificulta a abordagem terapêutica. Os quadros de bacteremia podem evoluir rapidamente de forma desfavorável, dificultando a abordagem clínica e necessitando a introdução da terapia antimicrobiana empírica rapidamente. Com isso, mostra-se fundamental a caracterização dos microrganismos que possuem maior prevalência nessa população, possibilitando um tratamento seguro e eficaz com base na avaliação da suscetibilidade das bactérias isoladas. A presença de uma equipe multidisciplinar no ambiente hospitalar possibilita uma maior segurança nas abordagens clínicas, garantindo um tratamento eficaz e individualizado, fundamental em recém-nascidos que apresentam infecções hospitalares. **Objetivo:** Verificar os microrganismos prevalentes em infecções de corrente sanguínea em neonatos do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago – HU/UFSC/EBSERH durante o período de junho de 2020 a junho de 2022 e realizar a avaliação do perfil de suscetibilidade frente aos antimicrobianos além de sugerir a importância do farmacêutico clínico no contexto das infecções neonatais. **Metodologia:** Estudo transversal, retrospectivo com abordagem quantitativa referente à análise dos resultados das hemoculturas dos pacientes recém-nascidos, com base nas informações do banco de dados do sistema eletrônico hospitalar. Foram analisadas as características como microrganismo isolado na hemocultura, resistência associada ao patógeno isolado, provável mecanismo de resistência, idade (dias), setor de admissão e sexo dos recém-nascidos. **Resultados:** Durante o período avaliado, 69 (16,3%) das hemoculturas colhidas de recém-nascidos apresentaram crescimento bacteriano com maior prevalência de *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus capitis* e *Staphylococcus aureus*. Das hemoculturas positivas, 61 (88,4%) foram identificadas em pacientes com mais de 48 horas de vida, caracterizando infecções tardias. Durante a análise foram identificados 19 microrganismos classificados como multidroga resistente (MDR) e 10 microrganismos classificados como multidroga sensível (MDS). Dentre as bactérias MDR 2 isolados foram identificados como MRSA e 4 como produtores de ESBL. As maiores taxas de resistência estiveram relacionadas a penicilina, oxacilina e a eritromicina. A presença do farmacêutico clínico é fundamental para uma maior segurança na recuperação dos pacientes, promovendo intervenções que garantem o uso adequado e eficaz dos medicamentos. **Conclusão:** Acreditamos que os resultados da pesquisa poderão contribuir para a redução nos índices de morbimortalidade relacionados às infecções de corrente sanguínea nos recém-nascidos atendidos na instituição.

Palavras-chave: neonatos; hemocultura; resistência aos antimicrobianos.

ABSTRACT

Introduction: Newborn infections cause a serious pathological situation, being responsible for a high number of newborn deaths. The signs and symptoms present in a neonatal infection are very unspecific and are difficult to identify in the clinical environment, which complicates the therapeutic approach. Bacteremia can rapidly progress unfavorably, making the clinical approach difficult and requiring the rapid introduction of empirical antimicrobial therapy. Thus, it is essential to characterize the microorganisms that have a higher prevalence in this population, enabling a safe and effective treatment based on the assessment of the susceptibility of the isolated bacteria. The presence of a multidisciplinary team in the hospital environment allows for greater safety in clinical approaches, ensuring effective and individualized treatment, which is essential for newborns with nosocomial infections. **Objectives:** Verify the most prevalent microorganisms in neonates bloodstream infections at the University Hospital Polydoro Ernani de São Thiago - HU/UFSC/EBSERH during the period from June 2020 to June 2022 and carry out an evaluation of the susceptibility profile against antimicrobials, in addition to suggesting the importance of the clinical pharmacist in the context of infections in neonates. **Methodology:** Cross-sectional, retrospective study with a quantitative approach referring to the analysis of the results of blood cultures of newborn patients, based on information from the hospital's database. Characteristics such as microorganism isolated in blood culture, resistance associated with the isolated pathogen, probable mechanism of resistance, ages (days), sector of admission and sex of the newborns were analyzed. **Results:** During the evaluated period, 69 (16,3%) of the blood cultures collected from the newborn showed bacterial growth with a higher prevalence of isolates *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus capitis* and *Staphylococcus aureus*. Of the positive blood cultures, 61 (88,4%) were identified in patients with more than 48 hours of life, referring to late infections. During the analysis, 19 microorganisms classified as multidrug resistant (MDR) and 10 microorganisms classified as multidrug sensitive (MDS) were identified. Among the isolated MDR bacteria, 2 were identified as MRSA and 4 as ESBL producers. The highest resistance rates were related to penicillin, oxacillin and erythromycin. The presence of clinical pharmacist is essential for greater safety in the recovery of patients, promoting interventions that ensure the proper and effective use of medicines. **Conclusion:** We believe that the research results may contribute to a reduction in morbidity and mortality rates related to bloodstream infections in newborns treated at the institution.

Keywords: newborn; hemoculture; antimicrobial resistance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenho referente a linha do tempo do projeto que expressa a idade dos recém-nascidos em dias e o período de coleta de dados	29
Figura 2 – Fluxograma referente à análise de dados do estudo	31
Figura 3 – Fluxograma referente à classificação dos recém-nascidos para análise de dados	32
Figura 4 – Distribuição dos microrganismos encontrados nas infecções precoce e tardia	35
Figura 5 – Distribuição dos microrganismos classificados como MDR	37
Figura 6 – Frequência relativa de bacilos gram-negativos classificados como resistentes aos agentes antimicrobianos testados	38
Figura 7 – Frequência relativa de cocos gram-positivos classificados como resistentes aos agentes antimicrobianos testados	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais microrganismos presentes em infecções neonatais segundo o início da manifestação clínica	19
Quadro 2 – Fatores de riscos para infecções bacterianas em recém-nascidos	20
Quadro 3 – Condições de risco elevado para sepse	21
Quadro 4 – Sugestão de tratamento empírico para diferentes condições clínicas em casos de sepse comunitária	24
Quadro 5 – Sugestão de terapia antimicrobiana para sepse em caso de infecção associada à assistência à saúde	25
Quadro 6 – Protocolo com sugestão de tempo de tratamento após confirmação de bacteremia	26
Quadro 7 – Solicitações de hemoculturas de recém-nascidos por setores no hospital HU-UFSC-EBSERH	33
Quadro 8 – Caracterização dos recém-nascidos com hemoculturas positivas no período de jun/2020 a jun/22	34
Quadro 9 – Isolados bacterianos em hemoculturas de recém-nascidos durante o período de jun/20 a jun/22	35
Quadro 10 – Classificação dos microrganismos isolados em hemoculturas positivas dos recém-nascidos	36
Quadro 11 – Mecanismos de resistência presentes nos isolados de hemoculturas de recém-nascidos	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BGN	Bacilos gram-negativos
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EMG-Ped	Emergência Pediátria
ESBL	Beta-lactamase de Espectro Estendido
HU	Hospital Universitário
ICS	Infecção de corrente sanguínea
ILAS	Instituto Latino Americano de Sepsis
IPCS	Infecções Primárias de Corrente Sanguínea
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência a Saúde
MDR	Multidroga resistente
MDS	Multidroga sensível
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBP	Proteína ligadora de penicilina
PDR	Pandroga resistente
PRM	Problema Relacionado a Medicamento
SSC	Surviving Sepsis Campaign
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UIP	Unidade de Internação Pediátrica
ULAC	Unidade de Laboratório de Análises Clínicas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTI-Neo	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VRE	<i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina
XDR	Extensivamente droga resistente

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	JUSTIFICATIVA	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVO GERAL	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1	ICS EM RECÉM-NASCIDOS	18
3.2	ANTIBIÓTICOS INDICADOS PARA O TRATAMENTO DE ICS	22
3.3	PAPEL DO FARMACÊUTICO NO ÂMBITO HOSPITALAR	27
4	METODOLOGIA	29
4.1	DESENHO DO ESTUDO	29
4.2	LOCAL DO ESTUDO E AMOSTRAGEM	29
4.3	ASPECTOS ÉTICOS	30
4.4	ANÁLISE DE DADOS	31
5	RESULTADOS	33
5.1	PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES BACTERIANAS EM RECÉM-NASCIDOS	33
5.2	PERFIL DE RESISTÊNCIA DAS BACTÉRIAS ISOLADAS	36
5.3	PARTICIPAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA FARMACOTERAPIA	39
6	DISCUSSÃO	42
7	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS	51
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	62

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que mais de 5 milhões de crianças morreram no ano de 2019 antes de completarem cinco anos de vida, sendo dessas, 2,4 milhões de recém-nascidos com idade entre 0 a 28 dias de vida. Ainda, seguindo as tendências atuais, para o ano de 2030 estão previstos 48 milhões de óbitos de crianças, metade sendo recém-nascidos (UNICEF *et al.*, 2020).

Das mortes anuais de recém-nascidos registradas, no ano de 2015, um quinto foi decorrente de infecções, das quais cerca de 400.000 mortes foram atribuídas a sepse e meningite, além de 160.000 mortes devido à pneumonia (WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.*, 2017). A sepse neonatal é considerada a terceira principal causa de morte de recém-nascidos, estando apenas atrás da prematuridade e de complicações relacionadas ao parto (LIU *et al.*, 2012). No Brasil, um quarto das mortes infantis ocorrem no primeiro dia de vida, evidenciando a importância da conduta hospitalar, uma vez que os partos realizados no país ocorrem predominantemente em ambiente hospitalar, com exceção de poucas localidades (LANSKY *et al.*, 2009).

Somado a essa causa, a sepse possui uma alta incidência e prevalência, levando a altos índices de mortalidade em unidades de terapia intensiva brasileira (MACHADO; CAVALCANTI *et al.*, 2017). Além disso, um estudo realizado na região Nordeste do Brasil, evidenciou um elevado número de óbitos de neonatos pré-termos, principalmente nas primeiras vinte e quatro horas de vida, estando relacionado a quadros mais graves em hospitais com pior infraestrutura de suporte assistencial (CASTRO; LEITE; GUINSBURG, 2016). Esses dados sugerem a necessidade de cuidados específicos a esse grupo de indivíduos, visto sua vulnerabilidade, garantindo um reconhecimento rápido das situações de risco, de modo a promover uma assistência apropriada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Essa problemática se agrava em virtude dos neonatos mostrarem-se mais suscetíveis a infecções bacterianas, apresentando uma imaturidade no sistema imunológico nos primeiros anos de vida, possibilitando a evolução para quadros patogênicos mais complicados (CAMACHO-GONZALEZ; SPEARMAN; STOLL, 2013). Em razão disso, quando comparado o sistema imune inato dos recém-nascidos com adultos, é possível verificar uma alteração na produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-12 (IL-12p70), interferon alfa (IFN- α) e o fator de necrose tumoral (TNF- α), promovendo uma resposta inflamatória distinta a de outros indivíduos frente a um agente patogênico (KOLLMANN *et al.*, 2009).

Os principais sinais presentes em casos de infecções neonatais são evidenciados pela hipoatividade, temperatura corpórea menor que 36.0°C ou maior do que 37.5°C, intolerância à glicose, desconforto respiratório, apneia, bradicardia, histórico de dificuldade alimentar, sangramento e instabilidade hemodinâmica (CALIL *et al.*, 2017). A análise desses sinais e sintomas de infecção neonatal, quando realizada de forma apropriada,

possibilitam um diagnóstico ágil, sendo crucial para que o tratamento seja imediatamente realizado.

A realização de hemoculturas considera-se como padrão ouro para o isolamento do microrganismo na corrente sanguínea e para o diagnóstico de sepse neonatal (ZEAVERA; OCHOA, 2015). É reconhecida a importância do isolamento bacteriano através da hemocultura por auxiliar na identificação de infecções graves, sendo uma forte evidência aos clínicos, juntamente com a realização do antibiograma (ARAUJO, 2012). Em razão disso, idealmente é recomendado pelo Ministério da Saúde a obtenção de hemocultura de todos os recém-nascidos com presença de sinais clínicos ou suspeita de sepse, realizando a coleta de sangue anteriormente ao início da terapia empírica, devido a uma maior chance de isolamento do patógeno (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Os riscos de recém-nascidos apresentarem infecções nosocomiais se elevam ainda mais em indivíduos com baixo peso ao nascer ou que estejam em tratamento com antibioticoterapia. Além disso, o uso de ventilação mecânica, nutrição parenteral, sondas e cateter venoso central, representam uma maior exposição à infecção, por serem dispositivos passíveis de contaminação e disseminação bacteriana ao neonato, agravando ainda mais o quadro patológico (BRITO *et al.*, 2010).

As Infecção de corrente sanguínea (ICS) ou também conhecidas como bacteremias, ocorrem devido a presença de microrganismos na circulação sendo comumente isoladas a partir da hemocultura de pacientes com sinais ou sintomas clínicos de infecção. Quanto ao tipo, as infecções podem ser classificadas como sendo de origem primária, onde não há um foco de infecção, ou secundária, quando está associada a uma infecção já previamente identificada no paciente, havendo passagem do microrganismo para a corrente sanguínea. Ainda, quanto a origem, podem ser classificadas como sendo adquiridas em ambiente hospitalar ou comunitário (LAUPLAND, 2013). Esses microrganismos presentes na circulação, podem gerar uma inflamação sistêmica, causando uma disfunção orgânica, levando a quadro de sepse ou ainda, um choque séptico (RELLO *et al.*, 2017).

As infecções de início precoce são adquiridas antes ou durante o parto e geralmente representam transmissão vertical. Os patógenos mais comumente associados a sepse precoce são os *Streptococcus* do grupo B e a *Escherichia coli*. Já as infecções de início tardio, são atribuídas a interação com o ambiente, hospitalar ou comunitário. Nessas infecções os patógenos mais frequentemente isolados são os cocos gram-positivos, especialmente os *Staphylococcus* coagulase negativos, mas também podem ser atribuídas a bactérias Gram negativas, fungos e vírus, dependendo da instituição (GLASER *et al.*, 2021).

Na prática clínica, o uso da antibioticoterapia empírica costuma ser amplamente realizada nas primeiras 24 a 48 horas de suspeita de sepse, sendo relevante na redução da mortalidade quando realizada de forma apropriada. Em um estudo realizado no ano de 2010, pode-se evidenciar que 46,5% dos pacientes receberam a antibioticoterapia empírica de forma inadequada, apresentando uma mortalidade de 35% entre os indivíduos estudados

(PAUL *et al.*, 2010). Esses dados demonstram a necessidade de uma avaliação segura dos principais microrganismos presentes no ambiente hospitalar bem como uma análise da suscetibilidade que apresentam, de forma a propiciar um tratamento empírico eficiente e capaz de reduzir a mortalidade neonatal.

A escolha da terapia empírica na suspeita de sepse ocorre com base na prevalência de microrganismos isolados no local onde ocorreu a infecção e na suscetibilidade que apresentam frente ao uso de antimicrobianos (RHODES *et al.*, 2017). Outra problemática relacionada a esse contexto mostra que, uma antibioticoterapia empírica prolongada em recém-nascidos prematuros está associada a elevados índices de mortalidade hospitalar, sendo associada a riscos de sepse tardia e enterocolite necrosante (KUPPALA *et al.*, 2011). Diante disso, para a escolha da terapia empírica eficaz é fundamental o monitoramento da incidência de infecções neonatais, além da duração do tratamento, de modo a garantir a sobrevivência do recém-nascido (MUKHOPADHYAY; WADE; PUOPOLO, 2019).

A identificação local dos microrganismos presentes no ambiente hospitalar, bem como a resistência bacteriana, são fundamentais na prática clínica uma vez que garantem um tratamento individualizado com a utilização medicamentosa apropriada, sendo uma referência para a própria instituição nos tratamentos empíricos, crucial para a recuperação dos pacientes (PEREIRA *et al.*, 2013). Nesse contexto, o presente projeto objetiva contribuir fazendo um levantamento da prevalência e perfil de sensibilidade das bactérias relacionadas a ICS nos recém-natos atendidos no Hospital Universitário (HU) Polydoro Ernani de São Thiago - Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

1.1 Justificativa

Dado os desafios a respeito das infecções hospitalares em recém-nascidos e a vulnerabilidade que apresentam frente à exposição aos microrganismos, torna-se necessária a caracterização dos patógenos que frequentemente são isolados nessa população em ambiente hospitalar, sendo imprescindível a avaliação da suscetibilidade aos antimicrobianos utilizados nesse meio a fim de garantir segurança e eficácia no tratamento realizado.

Dentre os meios de caracterização dos microrganismos, as hemoculturas são muitas vezes solicitadas em hospitais devido às consequências graves que os patógenos podem ocasionar quando presentes na corrente sanguínea, podendo levar a septicemia e quadros clínicos complicados, sendo uma cultura de grande importância clínica (ALVES *et al.*, 2012).

O estudo voltado à população dos recém-nascidos representa uma necessidade de pesquisa no contexto atual, tanto em nível mundial como no contexto brasileiro, devido a baixa quantidade de estudos realizados com crianças, índices ainda mais baixos envolvendo crianças e medicamentos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Estimativas realizadas em 2009 evidenciaram a mortalidade neonatal como a prin-

principal causa de morte infantil, representando de 60 % a 70% das mortes em todas as regiões do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Assim, é possível estimar a importância do grupo de interesse desse projeto de trabalho de conclusão de curso, evidenciando a necessidade de medidas que garantam a redução na taxa de mortalidade neonatal.

Apesar da busca por novos tratamentos, vista nos últimos anos, as taxas de infecção na corrente sanguínea apresentam-se como um grande desafio no ambiente hospitalar, devido a sua alta incidência. Considerando a emergência de diversas bactérias multirresistentes, sendo um fator extremamente limitante na sobrevivência de recém-nascidos, torna-se fundamental o acompanhamento das hemoculturas positivas no ambiente hospitalar, monitorando a resistência e realizando o ajuste de medicamentos quando necessário, para que se possa proporcionar um tratamento eficaz (ZHANG *et al.*, 2022).

A disseminação de bactérias multirresistentes é uma grande preocupação devido à redução do arsenal farmacoterapêutico para o tratamento de infecções bacterianas, além dos limitados estudos envolvendo recém-nascidos e dosagens terapêuticas de fármacos eficazes (GARNER *et al.*, 2015). Índices mostram que 20% a 50% dos antibióticos usados em unidades neonatais são utilizados de forma inadequada, sendo um grave fator para o aumento da resistência aos antibióticos (PATEL *et al.*, 2009).

Uma vez que os recém-nascidos apresentam alterações diárias em seu peso após o nascimento, faz-se necessário diversos ajustes para controle da manutenção da janela terapêutica e garantia de sucesso ao tratamento. Os ajustes devem ser criteriosos uma vez que podem levar a uma maior suscetibilidade e problemas relacionados aos medicamentos quando não verificados corretamente (NUNES; XAVIER; MARTINS, 2017). Tais parâmetros, têm importante papel no controle neonatal designado também ao farmacêutico.

Nesse sentido, é fundamental que os serviços de saúde compreendam a microbiota presente no meio hospitalar e realizem a identificação do perfil de resistência nos casos de infecção para que dessa forma, seja possível um maior controle e prevenção das Infecção Relacionada à Assistência a Saúde (IRAS) em neonatologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O farmacêutico ao integrar a equipe clínica de neonatologia, mostra-se um profissional capaz de contribuir na tomada de decisões da farmacoterapia, possibilitando uma maior segurança ao tratamento realizado. Sendo capaz de prevenir falhas terapêuticas, promover o uso racional de antimicrobianos, viabilizar a recuperação do paciente e seu sucesso terapêutico.

A proposta deste trabalho de conclusão de curso é contribuir com o reconhecimento dos agentes causadores de infecções em recém-nascidos, tomando como base um hospital de alta complexidade. Será possível, com isso, ter um maior conhecimento da presença de bactérias no meio hospitalar, identificando os possíveis meios para controle dos patógenos e reduzindo a mortalidade em recém-nascidos que façam uso de antimicrobianos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Esse trabalho de conclusão de curso possui como finalidade avaliar a prevalência e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados a partir de hemoculturas de recém-nascidos provenientes do HU-UFSC-EBSERH durante o período de junho de 2020 a junho de 2022.

2.2 Objetivos Específicos

1. Identificar a prevalência dos casos de sepse precoce e sepse tardia durante o período de estudo.
2. Verificar a distribuição dos microrganismos nos casos de infecção precoce e tardia.
3. Verificar os possíveis mecanismos de resistência das bactérias isoladas.
4. Elencar os antimicrobianos para os quais houve maior resistência.
5. Sugerir as possíveis contribuições do farmacêutico clínico no cuidado a essa população.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ICS EM RECÉM-NASCIDOS

As infecções na corrente sanguínea, são ocasionadas pela presença de um microrganismo potencialmente patogênico no sangue. A presença de uma determinada bactéria na corrente sanguínea, denomina-se bacteremia (HUERTA; RICE, 2019). A identificação dos microrganismos na corrente sanguínea é comumente realizada por meio de hemoculturas, onde há suspeita da presença do microrganismo, associando-se juntamente com a clínica do paciente (LAUPLAND, 2013). As bactérias presentes no sangue são capazes de se multiplicar e gerar uma resposta inflamatória intensa, podendo levar a quadros clínicos graves, acometendo vários órgãos e iniciando assim uma septicemia (ALVES *et al.*, 2012).

Um estudo brasileiro, realizado em sete unidades neonatais, identificou a corrente sanguínea como o sítio com maior ocorrência de infecções nesse grupo de indivíduos, sendo ainda mais frequente em recém-nascidos com baixo peso ao nascer (PESSOA-SILVA *et al.*, 2004). As infecções em neonatologia podem apresentar-se como sendo de origem precoce ou tardia, uma vez que os microrganismos associados se diferem ao momento em que houve a infecção (KUCOVA *et al.*, 2021).

A infecção neonatal precoce refere-se a presença de microrganismos nas primeiras 48 horas de vida do recém-nascido (ALCÂNTARA *et al.*, 2013). Sendo considerada decorrente de transmissão materna, onde o microrganismo pode ser adquirido após passagem pelo canal do parto, passagem transplacentária de bactérias ou por meio de uma infecção ascendente do trato genital inferior (SCHRAG; SCHUCHAT, 2005). As bactérias frequentemente associados às infecções neonatais precoce são *Streptococcus agalactiae* (estreptococo β -hemolítico do grupo B), *Listeria monocytogenes* e *Escherichia coli*, conforme o quadro 1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Nas infecções precoces de recém-nascidos, incluindo indivíduos termos e pré-termos, cerca de 70% dos quadros patogênicos são ocasionados por *Streptococcus* do grupo B e por *Escherichia coli*. Ainda, as infecções por *Escherichia coli* são relacionadas como a principal causa de morbidade e mortalidade nesse grupo de indivíduos. Patógenos como *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.* e *Haemophilus influenzae* também são isolados nos casos de sepsis precoce, porém com uma menor frequência (SIMONSEN *et al.*, 2014).

Já as infecções neonatais tardias são designadas como a presença da infecção após às 48 horas do nascimento (ALCÂNTARA *et al.*, 2013). São geralmente associadas à exposição do recém-nascido aos microrganismos presentes no ambiente hospitalar, havendo com maior frequência a presença de bactérias multirresistentes (KUCOVA *et al.*, 2021).

As infecções neonatais tardias são frequentemente associadas a bactérias gram-negativas, *Staphylococcus aureus*, fungos como *Candida spp.* e *Staphylococcus coagulase negativa*, uma vez que possuem alta prevalência no ambiente hospitalar, conforme o

quadro 1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). O principal patógeno isolado em casos de sepse tardia, são *Staphylococcus coagulase negativa*, representando 52,3% dos casos. As bactérias gram-negativas comumente associadas à sepse tardia incluem *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.* e *Citrobacter spp.* (BERLAK *et al.*, 2018).

Quadro 1 – Principais microrganismos presentes em infecções neonatais segundo o início da manifestação clínica

Infecções precoces (48h)	Bactérias do canal de parto Bacteremias maternas	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Listeria monocitogenes</i> <i>Escherichia coli</i>
Infecções tardias (>48h)	Microrganismos hospitalares	Bactérias Gram-negativas <i>Staphylococcus aureus</i> Estafilococo coagulase-negativa Fungos

Fonte: SAS/MS (2014).

As Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) ocorrem quando não há um foco primário de infecção relacionado ao paciente, referindo-se a infecções sistêmicas graves, presença de sepse ou bacteremias. Já as Infecções Secundárias de Corrente Sanguínea correspondem a presença de um microrganismo infeccioso decorrente de outro sítio patológico conhecido (ARAÚJO, 2012).

Para que uma IPCS seja laboratorialmente confirmada é necessário a presença de pelo menos um sintoma relacionado a cada critério pré-estabelecido: (ALCÂNTARA *et al.*, 2013)

- **PRIMEIRO CRITÉRIO:** presença de uma ou mais hemocultura(s) positiva(s), não sendo correlacionado a microrganismos presentes na pele e não podendo haver a presença do microrganismo relacionado a outras infecções em sítios distintos.
- **SEGUNDO CRITÉRIO:** presença de sinais e sintomas não atrelados a outras causas de infecção. Como por exemplo, instabilidade térmica, bradicardia, apneia e intolerância alimentar.

O reconhecimento precoce da bacteremia mostra-se fundamental a fim de evitar uma evolução do quadro clínico para um choque séptico, visto os altos índices de morbimortalidade associado ao agravamento do quadro clínico (PAI; ENOCH; ALIYU, 2015). Para que uma infecção neonatal seja devidamente diagnosticada é fundamental que a avaliação clínica ocorra com o apoio laboratorial, além da realização de hemograma completo, proteína C reativa e com a devida coleta de sangue para realização da hemocultura (ANVISA, 2005).

A hemocultura é o método mais usado para identificação de bacteremias devido a possibilidade de detectar os microrganismos presentes na corrente sanguínea, impactando diretamente na escolha da antibioticoterapia além de possibilitar a verificação da resistência ou sensibilidade dos patógenos aos antimicrobianos (MCMULLAN *et al.*, 2016). Segundo a última diretriz publicada pela Surviving Sepsis Campaign (SSC), as hemoculturas devem ser obtidas antes de iniciar a antibioticoterapia dos recém-nascidos com sinais e sintomas de ICS exceto em casos que possam levar a atrasos na sua administração (WEISS *et al.*, 2020).

Somada a realização de culturas, são realizados testes hematológicos como leucograma, avaliação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e plaquetas. Ainda, são comumente realizados testes imunológicos, proteína C reativa, presença de citocinas pró-inflamatórias e a procalcitonina, parâmetros fundamentais para compor a análise do quadro clínico do recém-nascido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Os principais sintomas indicativos de infecções em recém-nascidos são representados pela hipoatividade, instabilidade térmica, hiperglicemia, apneia, aumento da frequência respiratória, intolerância alimentar, sangramento e instabilidade hemodinâmica (CALIL *et al.*, 2017). O reconhecimento dos primeiros sintomas indicativos de uma infecção neonatal devem ser rapidamente identificados para que os indivíduos possam ser submetidos a tratamento emergencial (YOUNG INFANTS CLINICAL SIGNS STUDY GROUP *et al.*, 2008).

Os fatores de risco maternos, que indicam a possibilidade de ICS em neonatos, ocorrem quando há presença de febre materna, com temperatura corpórea acima de 37,5°C, infecção urinária no parto, cultura com crescimento de *Streptococcus agalactiae*, ruptura da bolsa rota acima de 18 horas e infecções do trato genital. A presença de taquicardia fetal, prematuridade, escala de apgar menor que 7 nos primeiros cinco minutos de vida, além do primeiro gemelar e de recém-nascidos do sexo masculino são considerados fatores de riscos para infecções bacterianas neonatais, conforme mostra o quadro 2 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Quadro 2 – Fatores de riscos para infecções bacterianas em recém-nascidos

Maternos	RN
<ul style="list-style-type: none"> • Febre materna (>37,5°C) • Infecção urinária no parto • Colonização por <i>Streptococcus agalactiae</i> • Ruptura das membranas (>18 horas) • Infecção do trato genital (coriamnionite, líquido fétido, leucorreia, herpes etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia fetal (>180 bpm) • Prematuridade • Apgar 5 min <7 • Sexo masculino • Primeiro gemelar

Fonte: SAS/MS (2013).

Os recém-nascidos podem apresentar agravantes como baixo peso ao nascer, defesa imunológica diminuída, procedimentos hospitalares invasivos e alteração da microbiota

comensal por bactérias presentes no ambiente hospitalar que os predispõe a adquirir infecções (CALIL *et al.*, 2017). Além dessa problemática, as infecções em recém-nascidos costumam ser de difícil diagnóstico uma vez que na prática clínica os sintomas presentes são muitas vezes inespecíficos e compatíveis com outras doenças (STOLL; HANSEN, 2003).

No caso dos recém-nascidos, estudos relatam que o sistema imune apresenta uma redução na capacidade da resposta imune frente a infecções, uma vez que esses indivíduos possuem uma menor quantidade de células progenitoras de granulócitos e monócitos que conseqüentemente, levam a uma redução nos neutrófilos em condições de estresse ao organismo, como na sepse neonatal. Devido a redução dos neutrófilos, a produção de citocinas e fatores quimiotáticos encontram-se diminuídos, tornando os recém-nascidos uma população suscetível a infecções (LEVY, 2007).

Somado a esse quadro desfavorável, neonatos de baixo peso ao nascer associados com a presença de hemoculturas positiva, apresentaram um aumento nos efeitos adversos relacionados ao desenvolvimento neurológico, como atraso mental e psicomotor, incapacidade a longo prazo, deficiência visual e auditiva (STOLL; HANSEN *et al.*, 2004).

O recém-nascido apresentando sinais de sepse requer cuidados de suporte, podendo necessitar de fluido intravenoso, nutrição parenteral, medicamentos vasopressores, fototerapia, suporte respiratório além de esteroides sistêmicos (KIM; POLIN; HOOVEN, 2020).

Como apresentado no quadro 3, são caracterizados como fatores de risco elevado para sepse pacientes que apresentam doença oncológica, asplenia, lactentes jovens (< 1 ano), recém-nascidos, prematuros com extremo baixo peso, paciente com uso de cateter venoso central, histórico de transplantes de medula óssea além da presença de imunodeficiência, imunossupressão ou imunocomprometidos. Ainda, pacientes com patologias crônicas podem não apresentar sinais clássicos da síndrome, necessitando uma avaliação multidisciplinar cuidadosa (ILAS, 2019).

Quadro 3 – Condições de risco elevado para sepse

Lactentes jovens (<1 ano) e recém-nascidos (principalmente prematuros de muito baixo peso)
Doença oncológica
Asplenia
Transplante de medula óssea
Presença de cateter venoso central
Transplante de órgão sólido
Imunodeficiência / Imunossupressão / Imunocomprometidos

Fonte: ILAS (2019).

3.2 ANTIBIÓTICOS INDICADOS PARA O TRATAMENTO DE ICS

Após o nascimento, os recém-nascidos apresentam uma série de mudanças que levam a maturação funcional de todo organismo, ocasionando alterações na absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos. As alterações que ocorrem nesse período levam a mudanças tanto na farmacocinética como na farmacodinâmica dos compostos, necessitando ajustes de doses para garantia da eficácia terapêutica sem ocasionar efeitos tóxicos (ALCORN; MCNAMARA, 2003).

O início da antibioticoterapia pressupõe uma avaliação criteriosa dos sinais e sintomas apresentados pelo recém-nascido devido ao quadro clínico apresentar-se de forma inespecífica e em menor quantidade, porém existente, de forma assintomática (GERDES, 2004). Devido aos recém-nascidos serem mais propensos às infecções hospitalares e muitas vezes evoluírem rapidamente para um quadro clínico desfavorável, o tratamento é realizado a partir dos primeiros sinais de suspeita da infecção bacteriana. Isso ocorre por conta da gravidade da sepse neonatal, sendo comum na prática clínica o uso da antibioticoterapia empírica em recém-nascidos com alto risco de desenvolvimento de infecções e sem hemoculturas positivas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Dessa forma, a decisão de iniciar um tratamento empírico com antimicrobianos parte de um julgamento clínico, que impacta diretamente na sobrevivência dos recém-nascidos (GERDES, 2004). Partindo da gravidade em que a patologia pode se manifestar, é fundamental uma avaliação ágil e cuidadosa da equipe clínica. Em casos de bacteremia agravada, com sinais de sepse, a terapia antimicrobiana deve ser realizada o mais breve possível uma vez que um menor tempo até a administração da antibioticoterapia reduz a mortalidade de crianças. Ainda, é recomendado que a dosagem de antimicrobianos seja realizada de modo individual para esse grupo de pacientes de forma a impedir que efeitos adversos ocorram ao longo do tratamento (WEISS *et al.*, 2020).

A terapia empírica em recém-nascidos é realizada levando em conta a epidemiologia populacional e os microrganismos frequentemente isolados nas infecções precoce, enquanto a terapia definitiva deve ser baseada após cultivo e realização de antibiograma (MUKHOPADHYAY; WADE; PUOPOLO, 2019). O Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) preconiza preferencialmente que a administração da antibioticoterapia de amplo espectro seja realizada em até 1 hora após suspeita de sepse. A partir do resultado da cultura e do antibiograma deve-se realizar uma nova avaliação clínica, indicando a terapia definitiva na presença de infecção ou suspensão da antibioticoterapia, realizando o descalonamento do antimicrobiano quando as evidências de infecção forem descartadas (ILAS, 2021).

O principal motivo relacionado a morte de crianças com sepse associa-se ao choque refratário e/ou a presença da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, ocorrendo em sua maioria entre 48 a 72 horas após o estabelecimento do quadro clínico (MORIN *et al.*, 2016). Visto a rapidez com que ocorre o agravamento dos sintomas, com o alto risco de mortalidade, torna-se fundamental o reconhecimento precoce do quadro séptico para que o

tratamento adequado e a ressuscitação possam ser imediatamente realizados, possibilitando assim uma maior sobrevida aos pacientes (WEISS *et al.*, 2020).

Segundo a última SSC em pediatria, o uso da terapia empírica deve ser realizada nos casos em que se aguarda o resultado microbiológico do paciente, sendo necessário o uso de antimicrobianos de amplo espectro com a finalidade de abranger todos os possíveis patógenos causadores da infecção. Para isso, a escolha do(s) antimicrobiano(s) deve ser realizado com base no histórico clínico de cada paciente, levando em conta a idade, o local de ocorrência da infecção -hospitalar ou comunitário-, comorbidades e uso de dispositivos invasivos. Diante disso, recomenda-se que as instituições identifiquem o antimicrobiano de primeira linha recomendado para o tratamento com base nos microrganismos frequentemente isolados na instituição ou região, levando em conta os fatores individuais de cada paciente e a presença de possíveis bactérias multirresistentes isoladas no ambiente (WEISS *et al.*, 2020).

Ainda, o ILAS recomenda o uso de terapia empírica combinada apenas em crianças com comprometimento imunológico ou que possam apresentar um elevado risco para infecção por patógenos multirresistentes. Sugere-se contra o uso rotineiro de antimicrobianos de forma empírica múltipla para um mesmo patógeno com a finalidade de sinergia em crianças sem evidências de comprometimento imunológico e/ou risco de infecção por microrganismos resistentes (ILAS, 2022). Somado a essa questão, apresenta-se como uma forte recomendação o uso de programas de desempenho para sepse com o acompanhamento à pacientes de alto risco que apresentem doenças agudas (EVANS; RHODES, 2021).

Tanto nos casos de infecção comunitária ou nosocomial, o uso de uma terapia empírica antimicrobiana requerer uma análise clínica. Nesses casos, torna-se fundamental a identificação do provável local de infecção, perfil de suscetibilidade do possível agente infeccioso, probabilidade infecciosa do ambiente, gravidade dos sintomas, presença ou ausência de comorbidades, hospitalizações recentes e uso de antimicrobianos recentes (MAU; BAIN, 2022).

Nos casos de sepse comunitária em crianças anteriormente saudáveis, o uso de uma cefalosporina de terceira geração como a ceftriaxona, pode ser usada como terapia empírica (WEISS *et al.*, 2020). Em casos de países com alta frequência de isolamento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), uso de cateter venoso central e em pacientes com comprometimento do sistema nervoso central com suspeita de meningite, e/ou de pneumococo resistente à ceftriaxona indica-se também o uso de vancomicina. Já nos casos de prevalência de resistência à ceftriaxona em bactérias gram-negativas, recomenda-se combinação com aminoglicosídeo, uma vez que não é recomendada sua utilização como monoterapia, ou ainda, um carbapenêmico. (IROH TAM *et al.*, 2019).

Pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia, possuem um maior risco de neutropenia febril e infecção por *Pseudomonas Aeroginosa*, sendo indicado o uso de cefepime 150 mg/kg/dia dividido a cada 8 horas ou Piperacilina/Tazobactam 300 mg/kg/dia divi-

dido a cada 6 horas, com a finalidade de cobertura empírica para *Pseudomonas Aeruginosa*. Já nos casos de suspeita de infecção abdominal, a antibioticoterapia empírica deve cobrir bactérias gram-negativas e anaeróbicas, sendo sugerido o uso de ceftriaxona e metronidazol. E, nos casos de envolvimento biliar ou após cirurgia biliar, recomenda-se a cobertura para *Enterococcus*, indicando-se o uso de ceftriaxona e ampicilina. A associação da clindamicina nos casos de choque tóxico é recomendada devido a sua ação contra toxinas estafilocócicas e estreptocócicas, como representado na quadro 4 (MAU; BAIN, 2022).

Quadro 4 – Sugestão de tratamento empírico para diferentes condições clínicas em casos de sepse comunitária

Condição clínica	Sugestão de tratamento para infecção adquirida na comunidade
Sepse sem foco infeccioso	Ceftriaxona 100 mg/kg/dia
Sistema nervoso central	Ceftriaxona 100 mg/kg/dia + Vancomicina dividida a cada 6 horas (se houver possibilidade de resistência ao <i>Streptococcus pneumoniae</i>)
Febre neutropênica em pacientes com câncer durante quimioterapia	Cefepima 150 mg/kg/dia dividido a cada 8 horas ou Piperacilina/Tazobactam 300 mg/kg/dia dividido a cada 6 horas para cobrir <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Pacientes com cateter venoso central	Adicionar Vancomicina 40 mg/kg/dia dividido a cada 6 horas para cobrir <i>Staphylococcus aureus</i>
Infecção abdominal	Ceftriaxona 50 mg/kg/dia + Metronidazol 40 mg/kg/dia dividido a cada 6 horas
Envolvimento Biliar	Ceftriaxona 50 mg/kg/dia + Ampicilina 200 mg/kg/dia dividido a cada 6 horas
Choque tóxico	Oxacilina 200 mg/kg/dia dividido a cada 6 horas ou Meticilina + Clindamicina 40 mg/kg/dia dividido a cada 6-8 horas

Fonte: Mau; Bain (2022).

Em situações de pacientes pediátricos com a presença de patologias crônicas, imunocomprometidos ou com sepse adquirida no hospital, recomenda-se que a terapia empírica comece com uma cefalosporina anti-pseudomonas de terceira geração ou superior, como cefepime, uma carbapenemase de amplo espectro, como meropenem ou imipenem ou uma combinação de inibidor de beta-lactamase/penicilina de alcance prolongado como piperacilina/tazobactam (LEHRNBECHER *et al.*, 2017).

Para pacientes que apresentarem maior risco para infecção por patógenos multirresistentes em decorrência da epidemiologia local ou que fizeram uso de antimicrobianos de amplo espectro recentemente deve ser estabelecido uma antibioticoterapia personalizada e individual para cada caso (GOODMAN *et al.*, 2016). Nos casos de infecção nosocomial o

reconhecimento da resistência hospitalar de cada unidade é fundamental, sendo essa, responsável pela implementação do guia terapêutico para administração de antimicrobianos na sepse associada a assistência em saúde do local.

A avaliação clínica do paciente somará a decisão da escolha terapêutica, avaliando-se uso de antibiótico prévio, comorbidades e o grau de severidade do paciente. Além disso, torna-se fundamental a participação e conhecimento das informações emitidas pelo Comitê de Controle de Infecção de cada hospital (SINGHAL, 2020). O quadro 5 demonstra um guia de sugestão de protocolo clínico, elaborado pelo ILAS, para infecções associadas a assistência em saúde, no entanto, é fundamental que as escolhas dos medicamentos sejam realizadas de acordo com a instituição (ILAS, 2016).

Quadro 5 – Sugestão de terapia antimicrobiana para sepse em caso de infecção associada à assistência à saúde

Foco Infecioso	Infecção associada à assistência à saúde
Pulmonar	Cefalosporina de 4 ^a geração Se alta prevalência de estafilococos resistente a oxacilina na instituição associar glicopeptídeo (vancomicina ou teicoplanina) ou linezolida. Se uso prévio de cefalosporinas trocar cefalosporina de 4 ^a geração por carbapenêmicos (imipenem ou meropenem). Se alta prevalência de germes multirresistentes avaliar associação empírica de polimixinas.
Urinário	Cefalosporinas de 4 ^a geração ou carbapenêmicos (imipenem ou meropenem)
Abdominal	Cefalosporinas de 4 ^a geração ou carbapenêmicos (imipenem ou meropenem). Se opção pela cefalosporina, associar metronidazol) + vancomicina.
Pele e partes moles	Glicopeptídeos (vancomicina ou teicoplanina) + cefalosporinas de 4 ^a geração
Corrente sanguínea associada a cateter	Carbapenêmicos (imipenem ou meropenem) ou piperacilina tazobactam + glicopeptídeos (vancomicina ou teicoplanina).
Meningite	Se dispositivo invasivo (DVP): vancomicina (ou linezolida) e ceftriaxone
Sem foco definido	Carbapenêmicos (imipenem ou meropenem) + Glicopeptídeos (vancomicina ou teicoplanina) ou linezolida.

Fonte: ILAS (2016).

Nos casos de infecção neonatal precoce e tardia o início da antibioticoterapia empírica ocorre após a suspeita clínica de infecção e realização da triagem infecciosa (CALIL, 2011). Os recém-nascidos devem ser submetidos a reavaliação após 48 a 72 horas, sendo o tempo estimado para liberação do resultado das culturas. Em casos de cultura negativa, porém quadro clínico sugestivo de infecção precoce ou tardia, as organizações recomendam a permanência da antibioticoterapia. Na presença de cultura positiva deve

ser realizada sua adequação conforme o resultado do antibiograma (CALIL *et al.*, 2017).

O tratamento antimicrobiano com duração de 7-10 dias é considerado adequado para os casos mais sérios de infecção relacionado à sepse. Segundo a SSC, em casos de resposta clínica mais lenta, presença de focos de infecção não drenáveis, bacteremia em decorrência de *Staphylococcus aureus* ou em algumas infecções fúngicas e virais há possibilidade do uso de antimicrobianos por um maior período de tempo. Nos casos de pacientes com evolução clínica rápida e recuperação favorável é possível um tratamento de menor duração (RHODES *et al.*, 2017). O quadro 6, apresenta uma sugestão de tempo de tratamento segundo o isolamento bacteriano (CLOHERTY; EICHENWALD; STARK, 2008).

Quadro 6 – Protocolo com sugestão de tempo de tratamento após confirmação de bacteremia

Microrganismo	Antibiótico	Tempo de tratamento (dias)
<i>Streptococcus</i> do grupo B	Ampicilina ou Penicilina G	10
<i>Escherichia coli</i>	Cefotaxima ou Ampicilina e Gentamicina	10 - 14
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	Vancomicina	7
<i>Klebsiella e Serratia</i>	Cefotaxima ou Meropenem e Gentamicina	10 - 14
<i>Enterobacter e Citrobacter</i>	Cefotaxima ou Meropenem e Gentamicina	10 - 14
<i>Enterococcus</i>	Ampicilina ou Vancomicina e Gentamicina	10
<i>Listeria</i>	Ampicilina e Gentamicina	10 - 14
<i>Pseudomonas</i>	Ceftazidime ou Piperacilina/Tazobactam e Gentamicina ou Tobramicina	14
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nafcilina	10 - 14
MRSA	Vancomicina	10 -14

Fonte: CLOHERTY; EICHENWALD; STARK (2008).

A escolha da terapia adequada para pacientes pediátricos e o uso prolongado de antimicrobianos nos primeiros anos de vida mostra-se como uma evidente preocupação, uma vez que o uso desses medicamentos está relacionado a alterações na microbiota comensal infantil, impactando no funcionamento metabólico e imunológico desses indivíduos (COX *et al.*, 2014). Ainda, a presença de genes de resistência em uma microbiota comensal e a interação das bactérias causadoras de infecção, proporciona a transferência de material genético carregando a resistência, podendo surgir assim, as bactérias resistentes a antimicrobianos (SOMMER; CHURCH; DANTAS, 2010).

Nesse sentido, um estudo evidenciou a presença de genes resistentes a antibióticos

no mecônio e nas fezes de recém-nascidos com uma semana de vida. Sendo caracterizado a presença do gene *mecA* no mecônio desses indivíduos, frequentemente associado a MRSA, bactéria comumente isolada em ambiente hospitalar. Tais resultados implicam em um cuidado ainda mais essencial ao se administrar antibióticos em recém-nascidos, uma vez que, por vezes, já podem carregar uma resistência, sendo esses, transferidos por elementos genéticos móveis, induzindo a resistência em bactérias patogênicas (GOSALBES *et al.*, 2016). Assim, fica evidente a necessidade de uma equipe clínica multidisciplinar no acompanhamento dos neonatos, visto os diversos parâmetros a serem monitorados e avaliados.

Por um lado, o uso da terapia empírica na neonatologia ocorre a fim de evitar o agravamento no quadro clínico, uma vez que se trata de uma população de risco. Por outro lado, a prática clínica inadequada pode predispor a uma exposição frequente e prolongada à antimicrobianos nesses indivíduos, aumentando o risco do surgimento de bactérias resistentes. Ainda, observou-se o aumento nos casos de cepas resistentes como MRSA, *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE) e bastonetes gram-negativos multirresistentes em recém-nascidos presentes em uma unidade hospitalar. Esses achados sugerem um agravo ao paciente, uma vez que o arsenal farmacêutico torna-se limitado, também elevando a mortalidade neonatal (BIZZARRO; GALLAGHER, 2007).

A resistência antimicrobiana atinge de modo preocupante o mundo inteiro, não havendo tratamentos capazes de serem realizados com o arsenal terapêutico já disponível. Os dados demonstram que cerca de 700.000 mortes no mundo são atribuídas a doenças com resistência medicamentosa todo ano (UNITED, 2019). Diante disso, é fundamental que todos os cuidados sejam realizados ao utilizar antimicrobianos, principalmente em indivíduos que apresentam uma maior susceptibilidade no desenvolvimento de complicações, como os recém-nascidos. O uso racional de medicamentos vem sendo discutido no mundo inteiro, evidenciando a importância de garantir seu uso de forma adequada conforme a clínica do paciente, com suas doses apropriadas, em um período de tempo correto além de possuir um menor custo possível, propiciando um acesso eficaz (WHO, 2001).

Além do uso dos antibióticos indicados é fundamental os cuidados voltados a todo suporte neonatal, a fim de reverter a disfunção orgânica estabelecida em casos de resposta inflamatória intensa causada pela infecção bacteriana (KORANG *et al.*, 2021). Alguns cuidados necessários aos recém-nascidos estão voltados ao suporte respiratório, administração de fluido intravenoso, fototerapia, temperatura corpórea e regulação da glicose ao longo do tratamento (SEALE; OBIERO; BERKLEY, 2015).

3.3 PAPEL DO FARMACÊUTICO NO ÂMBITO HOSPITALAR

O uso de antimicrobianos na prática clínica tem sido motivo de grandes discussões nas últimas décadas visto o surgimento das superbactérias em decorrência da prática de prescrição inadequada (MUKHOPADHYAY; WADE; PUOPOLO, 2019).

A exposição ao uso prolongado de antibióticos em recém-nascidos mostrou estar relacionada com o aumento da mortalidade, presença de doença pulmonar crônica, retinopatia, problemas em canais arteriais e lesão neurológica grave (TING *et al.*, 2019). Os riscos atribuídos ao uso incorreto de antibióticos em recém-nascidos evidenciam a necessidade de um controle rígido, sendo indispensável um acompanhamento por parte de toda equipe clínica.

O farmacêutico integrado a equipe clínica hospitalar, possui a capacidade de desenvolver medidas que auxiliem no controle de propagação de microrganismos resistentes, auxiliando no uso adequado de antibióticos, reduzindo as taxas de infecção hospitalar e conseqüentemente, diminuindo o número de mortes (FRANCO *et al.*, 2015).

As intervenções realizadas por farmacêuticos integrados ao programa de administração de antibióticos em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pediátrica evidenciam a responsabilidade do profissional no ajuste de doses das medicações prescritas, auxiliando na escolha de antibióticos, realizando o acompanhamento na duração e finalização do tratamento, monitorando e avaliando as interações medicamentosas (HAQUE *et al.*, 2018). Ainda, é possível identificar uma redução na mortalidade hospitalar em pacientes fazendo uso de antimicrobianos além de uma menor taxa de bactérias multirresistentes quando há presença do farmacêutico clínico integrando a equipe hospitalar (LI *et al.*, 2017).

Um estudo realizado no Brasil evidenciou o uso dos antibióticos, ampicilina e gentamicina, sendo os medicamentos mais utilizados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI-Neo) além de apresentarem os maiores índices de erros de prescrição em pré-termos. Os erros encontrados foram relacionados ao uso de diluentes, dose e intervalos incorretos (MACHADO; TOMICH *et al.*, 2015). Assim, expõe ainda mais a necessidade de cuidados intensificados na neonatologia.

O farmacêutico ao integrar aos cuidados dos recém-nascidos é capaz de auxiliar toda equipe hospitalar por apresentar conhecimentos multidisciplinares, garantindo uma maior segurança nas decisões clínicas além de impedir interpretações errôneas a respeito do uso das medicações ao longo de todo tratamento. Um estudo verificou que a participação do farmacêutico clínico poderia reduzir 58% de todos os erros no uso de medicações hospitalares além de reduzir 72% dos erros potencialmente graves (FORTESCUE *et al.*, 2003).

O uso inadequado de antibióticos apresenta-se como um dos grandes problemas mundiais, visto o aparecimento de bactérias multirresistentes além de sua associação com uma alteração da microbiota comensal, capaz promover quadros disbióticos, estando relacionado ao aparecimento de inúmeras doenças como asma, obesidade e diabetes. Essa problemática evidencia a importância de uma decisão clínica segura no tratamento da antibioticoterapia, necessitando ser realizada com cautela e com o auxílio de uma equipe multidisciplinar capaz de indicar, intervir e assegurar o uso adequado de medicamentos (SOLA, 2020).

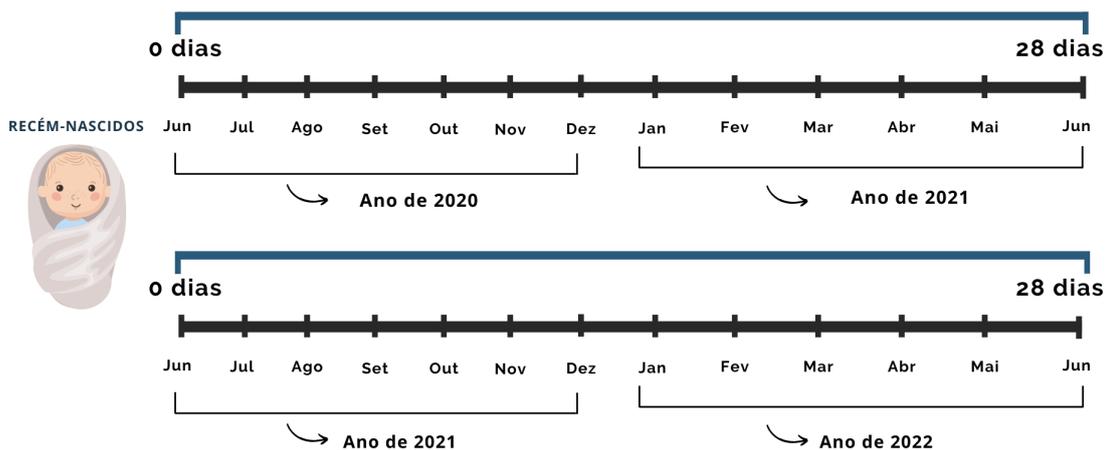
4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo com abordagem quantitativa referente à análise dos resultados das hemoculturas dos pacientes recém-nascidos, obtidos do banco de dados da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) do HU-UFSC-EBSERH.

A figura 1 ilustra a linha do tempo da pesquisa, demonstrando a idade dos recém-nascidos que foram avaliados durante o projeto bem como a duração da análise de obtenção de dados. Para a elaboração desse trabalho de conclusão de curso, foram analisados dois anos de solicitações de hemoculturas.

Figura 1 – Desenho referente a linha do tempo do projeto que expressa a idade dos recém-nascidos em dias e o período de coleta de dados



Fonte: De autoria própria.

4.2 LOCAL DO ESTUDO E AMOSTRAGEM

A população do estudo foi composta pelos recém-nascidos submetidos a coleta de hemocultura, atendidos no HU-UFSC -EBSERH, localizado no Campus Universitário, Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/nº, Trindade, Florianópolis – SC.

A instituição presta serviços à sociedade há 42 anos, sendo um hospital de alta complexidade voltado a um atendimento humanizado e interdisciplinar, atendendo pacientes de todo o estado de Santa Catarina. Ainda, o hospital é reconhecido como um centro de referência nacional no Método Canguru, destacado por realizar partos humanizados e por apresentar o selo de Hospital Amigo da Criança (EBSERH, 2021).

O hospital universitário é dirigido atualmente pela EBSEERH, sendo registrado mensalmente em torno de 200 partos no hospital (HU-UFSC/EBSEERH, 2021). Até o momento o hospital conta com 15 leitos na unidade pediátrica e 8 leitos na UTI-Neo, além de quatro leitos de risco intermediário. A maternidade hospitalar é composta pelos setores/unidades: ambulatório pré-natal de alto risco, centro obstétrico, alojamento conjunto, unidade de cuidados intensivos neonatal, unidade de cuidados semi intensivos neonatais, central de incentivo ao aleitamento, núcleo de medicina fetal e emergência obstétrica (EBSEERH, 2021).

A amostra foi composta pelo total de hemoculturas recebidas na ULAC coletadas de neonatos - provenientes dos setores: Unidade de Internação Pediátrica (UIP), Emergência Pediátria (EMG-Ped) e UTI-Neo, incluindo as amostras de hemoculturas positivas acompanhadas de antibiograma.

Os dados foram obtidos por consulta ao banco de dados eletrônico da ULAC do HU-UFSC e os registros analisados foram divididos em hemoculturas positivas e negativas. Para as culturas positivas, foram classificados os pacientes com suspeita de infecção bacteriana nas primeiras 48 horas de vida e após às 48 horas de vida, referente a ICS precoce ou tardia, respectivamente. Sendo possível assim, classificar a prevalência dos microrganismos isolados nesse grupo de indivíduos, a fim de possibilitar uma melhor compreensão das bactérias frequentemente isoladas bem como seu perfil de sensibilidade ou resistência no hospital.

Os critérios de inclusão consistiram em hemoculturas com antibiograma de recém-nascidos de 0 a 28 dias de vida, atendidos no hospital durante o período de realização do estudo. Os dados dos recém-nascidos foram plotados em tabela do *Microsoft Excel* para posterior análise dos dados e elaboração de quadros e gráficos através da linguagem de programação Python (ROSSUM, 2022).

Foram adotados como critérios de exclusão os registros que apresentaram dados insuficientes e/ou incompletos. Para a avaliação do perfil de resistência, foram excluídos os microrganismos classificados como contaminação pelo setor de microbiologia do hospital, considerando o tempo de positividade da amostra e a relevância clínica do isolado, segundo contato com médico responsável.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC, seguindo os critérios da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/12 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013), onde obteve aprovação sob através do CAAE: 61238422.7.0000.0121. Após sua aprovação, deu-se início a coleta de dados no hospital com a análise dos relatórios de cada ano.

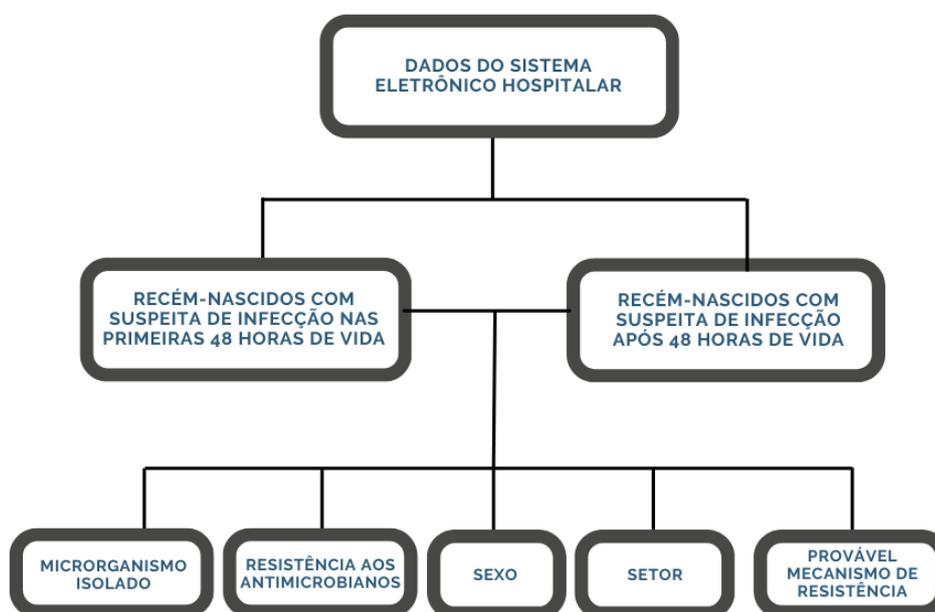
4.4 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram provenientes do Sistema Eletrônico do HU-UFSC-EBSERH onde foram direcionadas a uma ficha de cadastro em uma planilha do *Microsoft Excel*, sendo tratados de forma anonimizada para análise dos dados, conforme a Lei Geral de Proteção de Dados.

Para compor a planilha de dados do estudo, as seguintes informações foram obtidas do sistema de registro de dados da ULAC, seguindo o fluxograma presente na figura 2:

- Microrganismo isolado na hemocultura
- Resistência associada ao patógeno isolado
- Provável mecanismo de resistência
- Setor de admissão do neonato
- Sexo dos recém-nascidos
- Idade dos pacientes

Figura 2 – Fluxograma referente à análise de dados do estudo

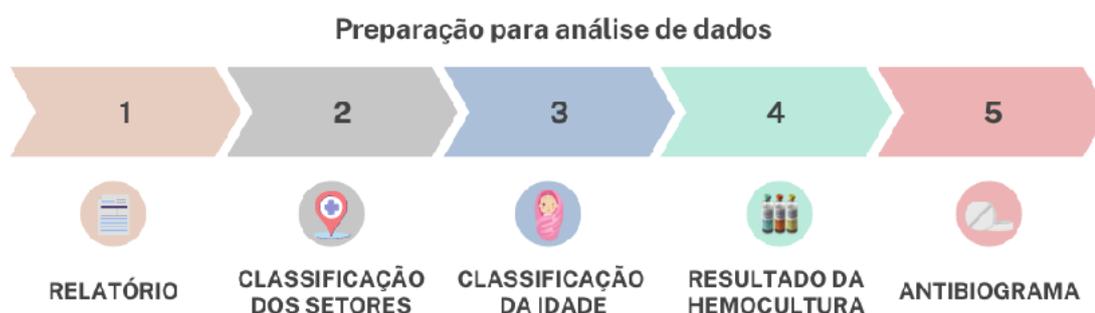


Fonte: De autoria própria.

Como demonstra a figura 3, para classificação das hemoculturas dos recém-nascidos e avaliação do antibiograma, foram coletados os relatórios contendo os dados das hemoculturas solicitadas no hospital durante o período de Jun 2020 a Jun de 2022, por meio do

sistema eletrônico hospitalar. A partir dos relatórios, foram classificadas em uma planilha do *Microsoft Excel* todas hemoculturas dos setores da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI-Neo), Emergência Pediátrica (EMG-Ped) e Unidade de Internação Pediátrica (UIP), locais pelos quais haviam possibilidades de entrada de recém-nascidos no hospital. Após separação das hemoculturas pelos setores, foram identificados todos os pacientes que apresentavam entre 0 e 28 dias de vida, classificados como recém-nascidos. Após a avaliação da idade dos pacientes, deu-se a análise do resultado das hemoculturas, avaliando o crescimento ou não de microrganismos, por meio da requisição de cada paciente. Por fim, nas hemoculturas com crescimento bacteriano, foram também reunidos os dados referentes ao antibiograma.

Figura 3 – Fluxograma referente à classificação dos recém-nascidos para análise de dados



Fonte: De autoria própria.

As hemoculturas foram realizadas no setor de Microbiologia da ULAC – HU/EBSERH/UFSC. O protocolo de hemocultura do setor preconiza a incubação das garrafas por até 5 dias em equipamento BACT/ALERT 3D 120/240 (BIOMERIEUX, 2022a), que detecta a produção de dióxido de carbono (CO₂) bacteriano através de sistema colorimétrico. Uma vez detectada a produção de CO₂, procede-se a identificação do microrganismo e a realização do antibiograma utilizando sistema automatizado Vitek 2 Compact (BIOMERIEUX, 2022b).

A interpretação das hemoculturas positivas quanto ao significado clínico é baseada principalmente no microrganismo isolado, entretanto, quando o isolado raramente representa bacteremia verdadeira e o significado clínico não é claro, outros fatores como o número de amostras positivas, tempo de positividade dos frascos e informações clínicas podem auxiliar na diferenciação entre bacteremia verdadeira e crescimento de contaminante. Esses critérios são utilizados no setor de microbiologia da ULAC/UFSC para interpretação dos resultados das hemoculturas.

5 RESULTADOS

5.1 PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES BACTERIANAS EM RECÉM-NASCIDOS

Durante o período avaliado, foram realizadas 11.975 hemoculturas, destas 424 foram coletadas de recém-nascidos, com idade entre 0 a 28 dias de vida. Das 424 solicitações de hemoculturas em neonatos durante o período analisado, pode-se evidenciar que a maior parte das solicitações ocorreram na UTI-Neo, que apresentou 84,0% das solicitações. Seguindo da EMG-Ped, onde houveram 8,9% das solicitações de cultura e 7,1% das solicitações foram na UIP hospitalar, como demonstra o quadro 7.

Quadro 7 – Solicitações de hemoculturas de recém-nascidos por setores no hospital HU-UFSC-EBSERH

Setor hospitalar	2020 a 2021	2021 a 2022	%
UTI-Neo	179	177	84,0
EMG-Ped	16	22	8,9
UIP	18	12	7,1
Total	213	211	100

Fonte: De autoria própria.

Do total de hemoculturas coletadas dos recém-natos, 355 (83,7%) foram negativas e 69 (16,3%) apresentaram crescimento microbiano, sendo dessas, provenientes de 47 recém-nascidos. Nestas, 100% dos isolados identificados foram bacterianos, não sendo identificadas durante o período avaliado hemoculturas positivas para leveduras na população estudada. A maioria das hemoculturas positivas eram de pacientes com mais de 2 dias de vida, classificadas como infecções tardias, totalizando 61 (88,4%) pacientes. Em relação ao sexo, 56,5% (39) das hemoculturas positivas foram coletadas de pacientes do sexo masculino. Das 69 hemoculturas positivas, a maior parte (73,9%) eram provenientes da UTI-Neo, conforme o quadro 8.

Quadro 8 – Caracterização dos recém-nascidos com hemoculturas positivas no período de jun/2020 a jun/22

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	39	56,5
Feminino	30	43,5
Idade		
Até 2 dias	8	11,6
Entre 3 e 28 dias	61	88,4
Setor		
UTI neonatal	51	73,9
Emergência Pediátrica	14	20,3
Unidade de internação pediátrica	4	5,8
Total	69	100

Fonte: De autoria própria.

Das 69 hemoculturas que apresentaram crescimento, foram isolados 72 microrganismos, considerando que alguns pacientes (3) apresentaram hemocultura com crescimento de mais de uma bactéria. Do total de microrganismos isolados, 30,5% (22) foram classificados como possíveis contaminantes na avaliação microbiológica. Os microrganismos classificados como contaminantes foram alguns isolados de *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus spp*, *Staphylococcus hominis*, além de *Staphylococcus pseudointermedius*, *Micrococcus spp*, *Acinetobacter iwoffii* e quando houve crescimento de diferentes morfologias na cultura.

Após exclusão dos microrganismos considerados contaminantes, restaram 50 isolados bacterianos, provenientes de 49 pacientes. Quanto aos agentes etiológicos isolados, foram encontradas 7 espécies de bactérias gram-positivas, sendo essas, *Staphylococcus epidermidis* (23,6%), *Staphylococcus capitis* (9,7%), *Staphylococcus aureus* (8,3%), *Staphylococcus hominis* (2,8%), *Enterococcus faecalis* (2,8%), *Staphylococcus haemolyticus* (2,8%) e *Streptococcus agalactiae* (2,8%). Ainda, foram isoladas 3 espécies gram-negativas, todas pertencentes a família *Enterobacteriaceae*, sendo elas, *Escherichia coli* (12,5%), *Enterobacter cloacae* (2,8%) e *Klebsiella pneumoniae* (1,4%), conforme demonstrado no quadro 9.

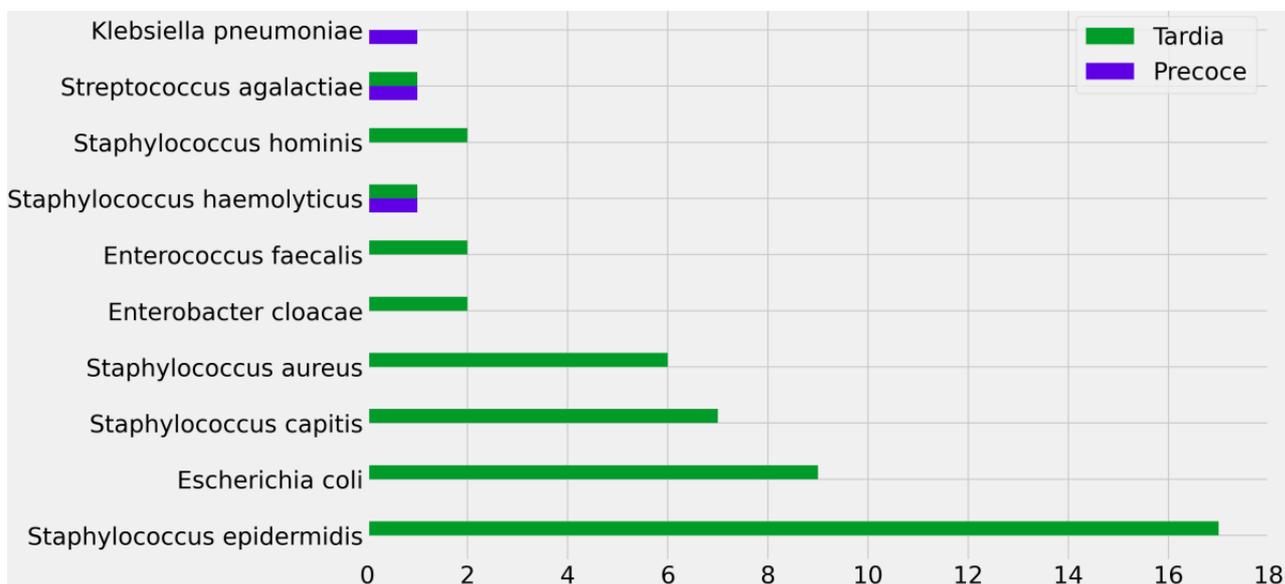
Quanto ao período de manifestação da infecção, as infecções tardias identificadas após 48 horas de vida, foram mais frequentes que as precoces, que ocorrem até 48 horas após o nascimento. Os microrganismos isolados das infecções precoces foram *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* e *Staphylococcus haemolyticus*. Já nas infecções tardias, pode-se notar um maior diversidade de microrganismos, com predomínio de *Staphylococcus epidermidis*, conforme demonstrado na figura 4.

Quadro 9 – Isolados bacterianos em hemoculturas de recém-nascidos durante o período de jun/20 a jun/22

Resultado hemocultura	n	%
Possível contaminação	22	30,5
¹ Bacteremia verdadeira	50	69,5
• Gram-positivos	38	52,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17	23,6
<i>Staphylococcus capitis</i>	7	9,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	8,3
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	2,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	2,8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	2,8
• Gram-negativos	12	16,7
<i>Escherichia coli</i>	9	12,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,4
Total	72	100

Fonte: De autoria própria.

Figura 4 – Distribuição dos microrganismos encontrados nas infecções precoce e tardia



Fonte: De autoria própria.

A maior parte das hemoculturas positivas, após desconsideradas as contaminações, foram isoladas no sexo feminino, representando 53,1% enquanto no sexo masculino, foram

¹ Essa avaliação foi realizada pelo setor de microbiologia da ULAC/HU/UFSC baseada no tempo de positividade, crescimento em mais de uma amostra e/ou contato com o médico assistente.

isoladas 46,9%.

5.2 PERFIL DE RESISTÊNCIA DAS BACTÉRIAS ISOLADAS

Para avaliação do perfil de resistência das bactérias isoladas, os microrganismos foram classificados em Multidroga resistente (MDR), onde há resistência a pelo menos um antibiótico em três ou mais classes de antimicrobianos, Extensivamente droga resistente (XDR), onde há resistência a pelo menos um antimicrobiano em todas as classes e sensibilidade a apenas dois ou menos antibióticos, Pandroga resistente (PDR) referente aos patógenos resistentes a todos os antibióticos testados e como Multidroga sensível (MDS), quando os patógenos mostram sensibilidade a todos os antibióticos testados (MAGIORA-KOS *et al.*, 2012).

Dos isolados classificados como gram-positivos, 15,8% apresentaram-se como multissensíveis e 84,2% mostraram resistência, sendo desses, 36,8% classificados como MDR. Já os isolados gram-negativos, 33,3% apresentaram-se como multissensíveis e 66,7% como resistentes, sendo desses, 41,7% também classificados como MDR. Nenhum isolado foi classificado como XDR e PDR, durante o período de análise, como demonstra o quadro 10. Ainda, das 19 bactérias classificadas como MDR, 18 foram isoladas de pacientes internados na UTI-Neo, 1 isolado da EMG-Ped e nenhuma bactéria MDR foi isolada da UIP.

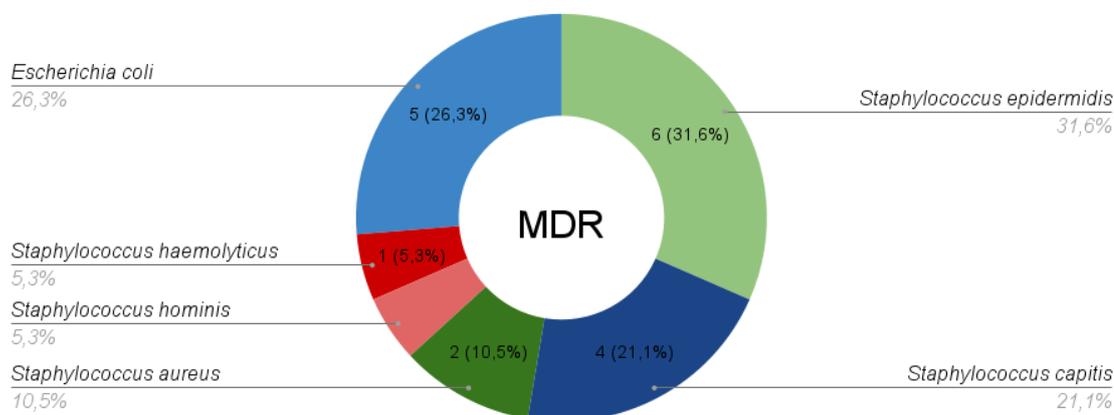
Quadro 10 – Classificação dos microrganismos isolados em hemoculturas positivas dos recém-nascidos

Microrganismos	<i>n</i>	%
Bacilos gram-negativos		
Multissensíveis	4	33,3
Resistentes	8	66,7
MDR	5	41,7
XDR	0	0
PDR	0	0
Total	12	100
Cocos Gram-positivos		
Multissensíveis	6	15,8
Resistentes	32	84,2
MDR	14	36,8
XDR	0	0
PDR	0	0
Total	38	100

Fonte: De autoria própria.

Dos microrganismos classificados como MDR, 31,6% pertenciam a espécie *Staphylococcus epidermidis*, 26,3% *Escherichia coli*, 21,1% *Staphylococcus capitis*, 10,5% *Staphylococcus aureus* e 5,3% *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus hominis*, conforme a figura 5.

Figura 5 – Distribuição dos microrganismos classificados como MDR



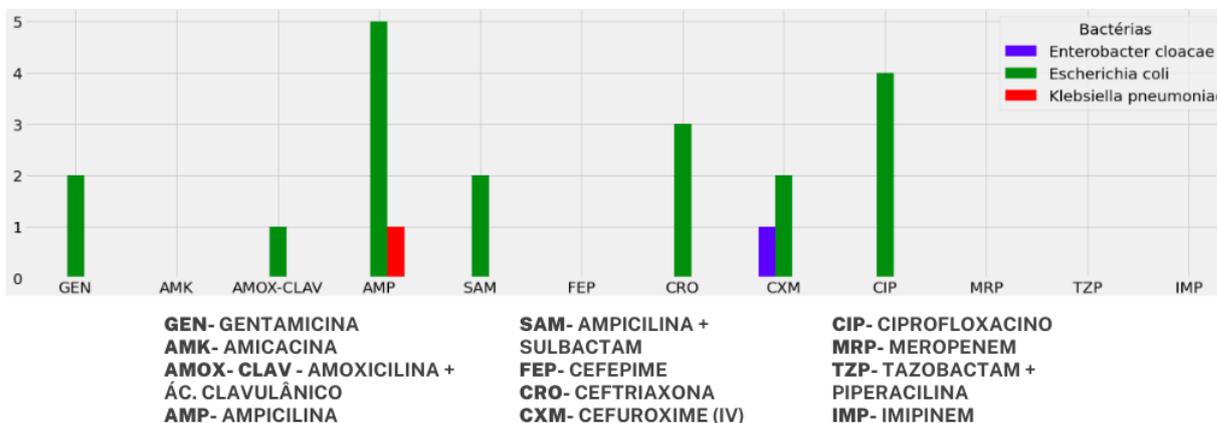
Fonte: De autoria própria.

Dos patógenos gram-positivos isolados, todos os testados (34) para vancomicina mostraram sensibilidade, considerando que os *Staphylococcus aureus* (02) e *Staphylococcus epidermidis* (02) não foram testados para esse fármaco. Quanto à ampicilina, foram testados 2 isolados de *Enterococcus faecalis* e 2 isolados de *Streptococcus agalactiae*, onde ambos apresentaram sensibilidade. Já os patógenos gram-negativos, apresentaram maior sensibilidade à amicacina, (8/8), meropenem (8/8), piperacilina + tazobactam (6/6) e cefepime (5/8).

Os isolados de *Escherichia coli* apresentaram maior frequência relativa de resistência à ampicilina, posteriormente, ao ciprofloxacino, seguida da ceftriaxona e com a mesma margem de resistência para cefuroxime, ampicilina + sulbactam e gentamicina. Além de uma menor frequência de resistência à amoxicilina + ácido clavulânico, como mostra a figura 6. Isolados de *Escherichia coli* também mostraram sensibilidade aumentando exposição para cefuroxime (IV), cefepime e ampicilina + sulbactam. Importante frisar que a última tabela de pontos de corte do BrCast (14/04/22) trás somente a classificação de S ou R para a combinação ampi+sulbactam para o tratamento de infecções por *Enterobacterales*.

Já nos isolados de *Enterobacter cloacae*, pode-se observar uma maior frequência relativa de resistência à cefuroxime. Enquanto *Klebsiella pneumoniae*, mostrou resistência a ampicilina, conforme figura 6. No entanto, a resistência a ampicilina já é esperada uma vez que a bactéria mostra resistência intrínseca a esse fármaco.

Figura 6 – Frequência relativa de bacilos gram-negativos classificados como resistentes aos agentes antimicrobianos testados



Fonte: De autoria própria.

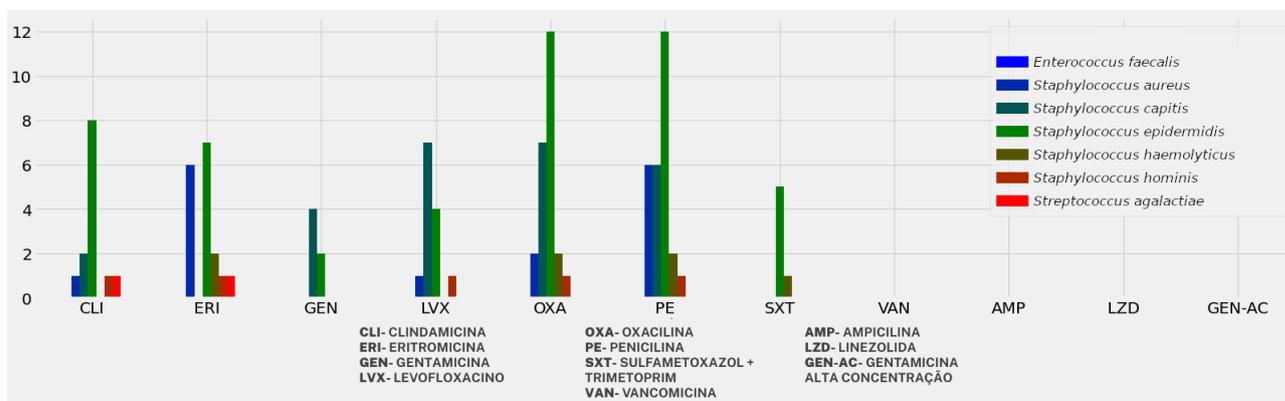
Os isolados de *Staphylococcus aureus* apresentaram maior frequência relativa de resistência à penicilina e eritromicina, seguido de oxacilina e posteriormente à levofloxacino e clindamicina, conforme a figura 7. Isolados de *Staphylococcus aureus* também mostraram sensibilidade aumentando exposição para levofloxacino.

Staphylococcus capitis apresentou maior resistência a levofloxacino e oxacilina, seguido de penicilina, gentamicina e clindamicina, conforme figura 7. Apresentando sensibilidade à gentamicina com o aumento de exposição ao antimicrobiano.

Staphylococcus epidermidis apresentou maior resistência a penicilina e oxacilina, posteriormente a clindamicina, eritromicina, sulfametoxazol + trimetoprim, levofloxacino e gentamicina, respectivamente. Ainda, isolados de *Staphylococcus epidermidis* também mostraram sensibilidade aumentando exposição para levofloxacino e gentamicina.

Os isolados de *Staphylococcus haemolyticus* apresentaram a mesma margem de resistência a eritromicina, oxacilina e penicilina e uma menor resistência a sulfametoxazol + trimetoprim, também mostraram sensibilidade aumentando exposição para levofloxacino. *Staphylococcus hominis* apresentou a mesma margem de resistência a clindamicina, eritromicina, levofloxacino, oxacilina e penicilina, conforme figura 7.

Figura 7 – Frequência relativa de cocos gram-positivos classificados como resistentes aos agentes antimicrobianos testados



Fonte: De autoria própria.

Os isolados de *Enterococcus faecalis* não apresentaram resistência a nenhum antimicrobiano testado, enquanto os isolados de *Streptococcus agalactiae* apresentaram resistência a clindamicina e eritromicina (figura 7). Esse perfil de resistência apresentado pelo *Streptococcus agalactiae* pode sugerir presença do gene *erm*, cuja confirmação é realizada pelo teste de indução.

Durante o período de análise, foram identificados dois isolados de MRSA em seis hemoculturas com crescimento de *Staphylococcus aureus* e quatro cepas foram classificadas como produtoras de Beta-lactamase de Espectro Estendido (ESBL), dos nove isolados de *Escherichia coli*, conforme apresenta o quadro 11.

Quadro 11 – Mecanismos de resistência presentes nos isolados de hemoculturas de recém-nascidos

Isolados Bacterianos	n	MRSA	ESBL	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	2	0	33,3
<i>Escherichia coli</i>	9	0	4	44,4

Fonte: De autoria própria.

5.3 PARTICIPAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA FARMACOTERAPIA

O farmacêutico clínico ao integrar uma equipe multidisciplinar está envolvido diretamente na recuperação dos pacientes, sendo uma das últimas oportunidades de identificar, corrigir e reduzir erros de prescrições, contribuindo assim, com uma maior qualidade e segurança nos serviços prestados aos pacientes (SIQUEIRA; CARVALHO; NETO, 2021).

Dentre as funções exercidas pelo farmacêutico clínico para promover uma maior segurança aos pacientes está a elaboração de protocolos de indicação e uso de antimicrobi-

anos nas instituições, na avaliação de interações medicamentosas, detecção e prevenção de reações adversas, avaliação da posologia prescrita aos pacientes de forma individualizada, na definição da forma de preparo das medicações, na escolha da via de administração, através do monitoramento terapêutico, no auxílio do descalonamento de medicamentos, na alteração da via de administração dos medicamentos, na realização de notificações de possíveis reações adversas além da orientação ao paciente durante todo tratamento e no momento da alta (ANVISA, 2017).

Os ajustes de doses na pediatria mostram-se de extrema importância visto a constante mudança de peso e crescimento que os neonatos apresentam, impactando na capacidade de excreção renal e biodisponibilidade do fármaco no sítio infeccioso. A administração de medicamentos na pediatria torna-se um desafio uma vez que um pequeno erro na dosagem de medicamentos pode acarretar graves riscos aos pacientes, necessitando comumente diversos ajustes de dosagens devido as mudanças fisiológicas quando comparado a pacientes adultos (WHO, 2016). Diante disso, os profissionais devem estar atentos aos ajustes necessários a fim de evitar a presença de doses tóxicas ou subterapêuticas (ILAS, 2022).

Nos casos de pacientes com terapia antimicrobiana, a avaliação das condições clínicas são fundamentais uma vez que diferentes antimicrobianos apresentam toxicidade e janelas terapêuticas distintas e demandam de análises individuais para cada situação. A maioria dos beta-lactâmicos apresentam uma ampla janela terapêutica, dificultando que o uso de elevadas doses cheguem em níveis tóxicos aos pacientes. Mas em contrapartida, os aminoglicosídeos e glicopeptídeos apresentam uma janela terapêutica estreita necessitando um monitoramento com maior precaução (VAN DONGE *et al.*, 2018). Visto os diversos parâmetros a serem avaliados para que uma terapia seja devidamente estabelecida sem causar danos aos pacientes, uma equipe multidisciplinar pode contribuir com um menor risco nos erros associados a terapia medicamentosa.

Ainda, o uso de medicamentos *off label* na pediatria é uma prática comum que acaba predispondo um maior risco à reações adversas (LIZANO-DIEZ *et al.*, 2022). Somada a essa questão, um recém-nascido presente em uma UTI-Neo pode chegar a receber entre 15 a 20 medicamentos intravenosos por dia, o que ressalta a importância de um acompanhamento farmacoterapêutico a esses indivíduos (KALIKSTAD; SKJERDAL; HANSEN, 2010).

Nos casos de pacientes sépticos, tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica dos antimicrobianos podem estar alteradas, visto as mudanças fisiopatológicas em decorrência da infecção. Assim, mudanças na permeabilidade capilar, no volume de distribuição, na taxa de filtração glomerular e na vascularização renal podem gerar concentrações séricas insuficientes nas doses usuais administradas (AZEVEDO; MACHADO, 2019). Com isso, a participação do farmacêutico no monitoramento e na avaliação individualizada da posologia prescrita aos pacientes desempenha uma importante ferramenta para o sucesso terapêutico.

Somada a importância no cuidado ao uso de antimicrobianos nos pacientes, mostra-

se fundamental o controle infeccioso uma vez que estimativas mostram que para o ano de 2050 o número de mortes relacionadas a microrganismos resistentes a antibióticos pode chegar a 10 milhões todos os anos, ultrapassando o número de mortes anuais por câncer (O'NEILL, 2016). As estimativas evidenciam a necessidade de medidas que sejam efetivas para garantir um maior controle no uso dos antimicrobianos disponíveis atualmente. A avaliação periódica e criteriosa dos esquemas posológicos por parte dos farmacêuticos pode ser uma importante estratégia para combater à resistência e garantir um esquema terapêutico eficaz aos pacientes (NUNES; XAVIER; MARTINS, 2017).

No âmbito clínico, o farmacêutico mostra-se capacitado para atuar e colaborar com uma maior qualidade no atendimento dos pacientes, discutindo possíveis interações medicamentosas, avaliando posologias, revisando esquemas terapêuticos e auxiliando em prescrições individualizadas. Além dessas atribuições, o profissional farmacêutico generalista é capacitado a auxiliar no isolamento dos patógenos e contribuir com a identificação de antimicrobianos que sejam eficazes sobre os patógenos isolados. Assim, torna-se fundamental sua participação na escolha da antibioticoterapia tanto empírica (baseada no levantamento de dados da instituição), como direcionada ao patógeno, auxiliando as equipes da Comissão de Infecção Hospitalar, a fim de garantir maior segurança no tratamento estabelecido e um maior controle nas infecções hospitalares.

6 DISCUSSÃO

Das 424 hemoculturas de recém-nascidos analisadas nesse trabalho, 355 foram negativas (83,7%) e 69 apresentaram crescimento bacteriano (16,3%). Um estudo realizado no Distrito Federal, avaliou o perfil microbiológico de 210 hemoculturas em uma UTI-Neo, apresentando 166 (79%) hemoculturas sem crescimento de microrganismos e 44 (20,9%) com crescimento positivo, semelhante achado em comparação com nosso estudo (MONTEIRO; SOUZA; MENDES, 2018). Ainda, outro estudo realizado em uma UTI-Neo no Rio Grande do Norte, demonstra percentual de positividade semelhante ao nosso, das 2067 amostras de hemoculturas solicitadas em recém-nascidos, 1805 (87,32%) foram negativas e 262 (12,68%) apresentaram crescimento bacteriano (LIMA, 2022).

Em nosso estudo, pode-se identificar a presença de 26 (53,1%) isolados de bactérias no sexo feminino e 23 (46,9%) no sexo masculino. Divergindo dos achados de Dallacorte *et al.*, onde 365 (59,54%) hemoculturas positivas foram isoladas no sexo masculino e 248 (40,45%) no sexo feminino (DALLACORTE *et al.*, 2016). Já nos achados de Santos *et al.*, 31 (72,1%) isolados pertenciam ao sexo feminino e 12 (27,9%) ao sexo masculino (SANTOS; FARAY, 2019). Esses achados mostram que não há correlação direta entre sexo e prevalência de infecções de corrente sanguínea, sugerindo mera casualidade.

Dentre todos isolados bacterianos encontrados em nosso estudo, 28 (38,9%) bactérias foram classificadas como *Staphylococcus* coagulase negativa, apresentando uma maior frequência relativa comparado aos outros microrganismos identificados. Dentre as bactérias classificadas como *Staphylococcus* coagulase negativa, destaca-se o *Staphylococcus epidermidis*, sendo isolado em 17 (23,6%) recém-nascidos. Esse achado, condiz com os encontrados por Schwab *et al.*, onde os isolados de *Staphylococcus* coagulase negativo foram os patógenos mais frequentes encontrados em uma UTI-Neo (SCHWAB *et al.*, 2007). Além disso, no estudo de Oliveira *et al.*, os isolados de *Staphylococcus epidermidis* foram identificados com maior prevalência em recém-nascidos dentre o grupo dos *Staphylococcus* coagulase negativo, concordando com os achados desse trabalho (DE OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Bactérias da espécie *Staphylococcus epidermidis* são comumente encontradas na pele e nas membranas mucosas e de forma geral, são consideradas microrganismos comensais (MITREVA; CONSORTIUM *et al.*, 2012). No entanto, são capazes de proliferar, principalmente no ambiente hospitalar, por meio de dispositivos hospitalares, como o cateter e formar biofilmes. A formação dos biofilmes dificulta a penetração de antimicrobianos e favorece a ocorrência de infecções (UÇKAY *et al.*, 2009).

No estudo de Oliveira *et al.*, foram identificados 130 isolados de *Staphylococcus* coagulase negativa em uma UTI-Neo. Dentre as espécies *Staphylococcus* coagulase negativa identificadas, os isolados de *Staphylococcus epidermidis* apresentaram maior prevalência (81,5%), sendo 53,8% deles considerados como infecção bacteriana e 46,2% considerados

como contaminação. No mesmo estudo, foram isoladas cepas classificadas como *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus lugdunensis* e *Staphylococcus capitis* também associadas a quadros infecciosos (DE OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Em nosso levantamento, a maioria das bactérias classificadas como MDR foram *Staphylococcus epidermidis* (31,6%). Além disso, a maior parte das cepas (17) estiveram associadas a bacteremia verdadeira e uma menor parte (11) foram classificadas como prováveis contaminantes pelo setor de microbiologia do ULAC/HU/UFSC. Tais achados, enfatizam a importância da identificação dos isolados identificados como *Staphylococcus* coagulase negativa uma vez que podem estar associados a quadros infecciosos. Considerando que a relevância dos isolados também está relacionada a avaliação clínica do paciente pelo médico assistente, algumas dessas cepas podem ter tido sua classificação modificada, de acordo com critérios médicos.

Ainda, conforme o estudo de Monteiro *et al.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis* e *Staphylococcus haemolyticus*, foram os isolados gram-positivos identificados em hemoculturas numa UTI-Neo do Distrito Federal, microrganismos gram-positivos também isolados em nossa análise. Quanto aos isolados gram-negativos, os autores identificaram *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*, como em nossa análise, além de *Serratia marcescens*, não evidenciada em nossa pesquisa (MONTEIRO; SOUZA; MENDES, 2018).

Nos casos de sepse precoce os patógenos frequentemente isolados são *Streptococcus do grupo B* e *Escherichia coli*, que juntos chegam a apresentar 70% dos casos (SIMONSEN *et al.*, 2014). Em nosso estudo, três bactérias foram isoladas nas primeiras 48 horas de vida dos recém-nascidos, sendo um isolado de *Streptococcus agalactiae*, um isolado de *Klebsiella pneumoniae* e um isolado de *Staphylococcus haemolyticus*.

No estudo publicado por Berlak *et al.*, 113 (52,3%) isolados encontrados na sepse tardia foram classificados como *Staphylococcus* coagulase negativa. Ainda, 15 (6,9%) foram identificados como *Staphylococcus aureus*, sendo esses, os isolados com maior prevalência dentre todos os patógenos gram-positivos identificados. Concordando com os resultados encontrados em nossa análise, onde os isolados gram-positivos que apresentaram maior prevalência na sepse tardia foram *Staphylococcus* coagulase negativa (37,5%), seguido dos casos de *Staphylococcus aureus* (8,3%). Referente as bactérias gram-negativas isoladas na sepse tardia, *Klebsiella pneumoniae* apareceu com uma maior frequência (18%), seguido dos casos de *Escherichia coli* (9,7%) (BERLAK *et al.*, 2018). Em nosso estudo os isolados gram-negativos referente a sepse tardia que apresentaram maior frequência foram *Escherichia coli* (12,5%) seguido de *Enterobacter cloacae* (2,8%).

Durante nossa análise, foram isoladas duas cepas de *Streptococcus agalactiae*. O *Streptococcus agalactiae* é classificado como uma das principais causas de sepse precoce em recém-nascidos (SIMONSEN *et al.*, 2014). Comumente esse microrganismo pode estar

associado a colonização reto-vaginal em mulheres (SHABAYEK; SPELLERBERG, 2018). Dessa forma, dificulta o tratamento adequado em gestantes, predispondo a um maior risco aos recém-nascidos, uma vez que esses patógenos podem ser transmitidos verticalmente durante a passagem do recém-nascido pelo canal vaginal ou devido a uma infecção ascendente do trato genital (BERARDI *et al.*, 2013).

A terapia de primeira escolha para regime profilático intra parto em casos de infecção por *Streptococcus* do grupo B, deve ser realizada com penicilina ou ampicilina como alternativa. Em casos de alergia a penicilinas, sem histórico clínico de anafilaxia, angioedema, urticária e dificuldade respiratória indica-se o uso de cefazolina. Em casos de alergia a penicilina e com histórico clínico de anafilaxia, angioedema, urticária e dificuldade respiratória, recomenda-se o uso de eritromicina ou clindamicina, conforme sensibilidade no antibiograma. Ainda, nos casos de resistência a eritromicina e clindamicina, indica-se o uso de vancomicina (VERANI; MCGEE; SCHRAG *et al.*, 2010).

Em nosso estudo, identificamos um isolado de *Streptococcus agalactiae* resistente a eritromicina e clindamicina porém sensível a ampicilina e vancomicina enquanto um segundo isolado mostrou-se sensível a penicilina, ampicilina, clindamicina e vancomicina, classificando-se como MDS. Assim, pode-se evidenciar que o uso de penicilina ou ampicilina, indicados como primeira linha de tratamento, seria eficaz contra as cepas isoladas em nossa pesquisa. Concordando com nosso achado, um estudo que caracterizou a prevalência de *Streptococcus agalactiae* e a suscetibilidade antimicrobiana em gestantes, mostrou que todos os isolados foram sensíveis a todas penicilinas testadas (oxacilina, amoxicilina + ácido clavulânico e ampicilina) (NKEMBE *et al.*, 2018). No entanto, outro estudo realizado em várias regiões do Japão com 306 isolados clínicos de *Streptococcus agalactiae* demonstrou uma redução na sensibilidade dos isolados à penicilina e um aumento de isolados classificados como MDR (SEKI *et al.*, 2015).

No estudo de Nkembe *et al.*, todos os isolados de *Streptococcus agalactiae* foram sensíveis a clindamicina e 6% apresentaram sensibilidade intermediária a eritromicina. Já Lamagni *et al.*, em estudo realizado com 21.386 casos de infecção invasiva por *Streptococcus agalactiae*, identificaram aumento da resistência a eritromicina e clindamicina, caracterizando um agravante no tratamento empírico de pacientes alérgicos a penicilina, uma vez que são os medicamentos utilizados como agentes terapêuticos nessas situações (LAMAGNI *et al.*, 2013).

A resistência a eritromicina pode estar relacionada à presença dos genes *erm* ou *msrA*. Os isolados que apresentam a enzima MLS_{bi} (induzível) expressam resistência a eritromicina e não a clindamicina no antibiograma, já os que apresentam a enzima MLS_{Bc} (constitutiva), são resistentes a ambas. A resistência a eritromicina e a clindamicina, não indica necessariamente a expressão constitutiva do gene *erm*. O gene *msrA* está relacionado a presença de bomba de efluxo, cujos isolados mostram resistência a eritromicina e sensibilidade a clindamicina (SCHEFFER, 2020).

Dos seis isolados de *Staphylococcus aureus* encontrados nos recém-nascidos durante nossa pesquisa, dois foram classificados como MRSA. Os isolados de *Staphylococcus aureus* apresentam uma ampla capacidade de adaptação em diversas condições ambientais, podendo apresentar resistência a diversas classes de antibióticos usados como recurso terapêutico em pacientes colonizados (STRYJEWSKI; COREY, 2014).

O mecanismo de resistência envolvido nas bactérias classificadas como MRSA está relacionado a presença de uma Proteína ligadora de penicilina (PBP) modificada, sendo codificada pelo gene *mecA* e adquirida através de um elemento genético móvel (KATAYAMA; ITO; HIRAMATSU, 2000). Nos casos de resistência, a PBP alterada apresenta afinidade reduzida aos beta-lactâmicos e permanece sintetizando a parede celular das bactérias, perdendo a funcionalidade do antibiótico (LAKHUNDI; ZHANG, 2018).

A presença de isolados classificados como MRSA, tanto em ambientes hospitalares como na comunidade, apresentam-se como um grave problema a ser enfrentado na América Latina. O estudo de Guzmán *et al.* mostrou que infecções hospitalares associadas ao *Staphylococcus aureus*, apresentaram elevada resistência à meticilina em mais da metade dos países latino-americanos. Ainda, diversos isolados classificados como MRSA presentes na comunidade foram relatados em vários países. Assim, apresentando um alerta no controle dos patógenos e no uso de antimicrobianos nesses locais (GUZMÁN-BLANCO *et al.*, 2009). Somado a essa questão, pacientes colonizados com MRSA apresentam maior tempo de internação em hospitais elevando os custos em seu tratamento (ANTONANZAS; LOZANO; TORRES, 2015).

Em nossos achados, dos 32 microrganismos pertencentes ao gênero *Staphylococcus spp.*, 24 (75%) apresentaram resistência a oxacilina e 8 (25%) apresentaram sensibilidade. No estudo de Oliveira *et al.*, foram encontrados resultados semelhantes, onde 80% dos isolados das hemoculturas apresentaram patógenos que eram resistentes a oxacilina e 20% apresentaram-se sensíveis (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Esses achados evidenciam a importância da avaliação da suscetibilidade e da resistência desses patógenos uma vez que a oxacilina é usada em alguns casos como primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus spp.*

Nossos resultados mostraram que todas as bactérias gram-positivas isoladas das hemoculturas apresentaram sensibilidade a vancomicina. Já no teste utilizando disco de gentamicina de 10 ug, dos 33 isolados para os quais o fármaco foi testado, 24 (72,7%) apresentaram sensibilidade (13 *Staphylococcus epidermidis*, 1 *Staphylococcus capitis*, 2 *Staphylococcus haemolyticus*, 6 *Staphylococcus aureus* e 2 *Staphylococcus hominis*), 3 (9,1%) apresentaram sensibilidade aumentando exposição (1 *Staphylococcus epidermidis* e 2 *Staphylococcus capitis*) e 6 (18,2%) apresentaram resistência (4 *Staphylococcus capitis* e 2 *Staphylococcus epidermidis*). Considerando que a última tabela do BrCast (14/04/22) menciona apenas pontos de corte com classificação para S e R.

Dos 38 cocos gram-positivos isolados em nosso estudo, 14 (36,8%) foram classifica-

dos como MDR enquanto 6 (15,8%) foram classificados como multissensíveis. No estudo de Xie *et al.*, realizado no Hospital de Zhongda na China, 146 pacientes de uma UTI-Neo apresentaram crescimento de bactérias gram-positivas em hemoculturas, sendo isolados desses pacientes, 32 (21,9%) cepas classificados como MDR (XIE *et al.*, 2020).

Dos 12 Bacilos gram-negativos (BGN) isolados em nosso estudo, 5 (41,7%) foram identificados como MDR. No estudo de Leal *et al.*, de 143 pacientes com infecções na corrente sanguínea, 41 (28,7%) apresentaram MDR-BGN. No mesmo estudo, as bactérias classificadas como MDR-BGN estiveram associadas a infecções de corrente sanguínea com maior gravidade e mortalidade, apresentando maior complicação clínica em decorrência da bacteremia, como a presença de sepse ou choque séptico. Em nosso levantamento, os isolados de *Escherichia coli* (26,3%) foram os patógenos BGN que apresentam maior frequência relativa como MDR, sendo 4 isolados produtores de ESBL. No estudo de Leal *et al.*, as cepas de *Escherichia coli* foram identificadas como sendo o segundo patógeno com maior prevalência de isolados classificados como MDR, apenas atrás dos casos de *Klebsiella pneumoniae* (LEAL *et al.*, 2019).

As classes de antimicrobianos comumente utilizadas para o tratamento de infecções causadas por BGN incluem fluoroquinolonas e beta-lactâmicos, com associação de inibidores de beta-lactamases em algumas situações (IOVLEVA; BONOMO *et al.*, 2017). Nos casos de ESBL são utilizados comumente carbapenêmicos para o tratamento e nos casos de resistência aos mesmos, são utilizadas polimixinas ou cefalosporinas com inibidores de beta-lactamase de última geração. Uma vez que os patógenos apresentam resistência a essas classes de antimicrobianos, todo tratamento empírico pode ser prejudicado além de limitar as opções para o tratamento definitivo do paciente (PELEG; HOOPER, 2010).

Os genes que codificam as enzimas ESBL podem ser transportados em cromossomos bacterianos ou ainda, podem ser mediados por plasmídeos, havendo a passagem do material genético para outras bactérias, disseminando a resistência (DHILLON; CLARK, 2012).

ESBL são enzimas comumente encontradas em microrganismos da ordem *Enterobacteriales*. A maioria das ESBL evoluiu de mutações nos genes *bla* TEM, *bla* SHV e *bla* CTX-M. Essas enzimas possuem a capacidade de hidrolisar monobactâmicos, como por exemplo o aztreonam, cefalosporinas até terceira geração, como cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima e cefpodoxima, e em alguns casos, podem hidrolisar até mesmo cefalosporinas de quarta geração como a cefepima (SCHAECHTER, 2009).

No estudo de Ndir *et al.*, foram isolados 131 microrganismos classificados como pertencentes a família *Enterobacteriaceae* em hemoculturas de recém-nascidos. Desses, 95 patógenos foram classificados como produtores de ESBL. Os pacientes portadores dessas bactérias estiveram mais propensos ao uso de ventilação mecânica e desnutrição, e uma parte significativa dos pacientes apresentou sepse grave com prognóstico clínico desfavorável e maior tempo de internação hospitalar (NDIR *et al.*, 2016).

Ainda, pode-se identificar um isolado de *Klebsiella pneumoniae* em nosso estudo,

apresentando resistência a ampicilina e sensibilidade a todos os outros antimicrobianos testados. No estudo realizado por Tragante *et al.*, de 45 isolados gram-negativos em hemoculturas de recém-nascidos, 21 foram identificados como *Klebsiella pneumoniae*, sendo 7 isolados classificados como ESBL (TRAGANTE *et al.*, 2008). Possivelmente se tivéssemos maior número de isolados dessa bactéria também observaríamos presença de cepas produtoras de ESBL.

Em decorrência das graves infecções causadas por microrganismos da família *Enterobacteriaceae* produtores de ESBL, a classe dos carbapenêmicos passou a ser usada como opção terapêutica aos pacientes (PITOUT; LAUPLAND, 2008). Com um maior uso dos carbapenêmicos para o tratamento dessas infecções, observou-se a emergência de cepas produtoras de carbapenemases, enzimas capazes de hidrolisar a maioria dos beta-lactâmicos, havendo assim, restritas opções para o tratamento dos pacientes (NORDMANN; CUZON; NAAS, 2009).

Os principais genes codificadores de carbapenemases são *bla* KPC, *bla* GES, *bla* EMS, *bla* NMC, *bla* IMI, *bla* NDM, *bla* IMP, *bla* VIM e *bla* OXA-48 (YU *et al.*, 2016). Em diversos países foram identificados BGN apresentando resistência aos carbapenêmicos em recém-nascidos e gestantes, associados a elevados índices de mortalidade (OSEI SEKYERE; RETA; BERNARD FOURIE, 2021). Diante desse cenário, as bactérias pertencentes a família *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemase foram classificadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como prioridade crítica para o desenvolvimento de novos antimicrobianos (ASOKAN *et al.*, 2019). Durante o período avaliado em nosso estudo, não houve isolamento de cepas resistentes aos carbapenêmicos a partir de hemoculturas de recém-nascidos.

Nossos resultados mostraram dois isolamentos de *Enterobacter cloacae*, desses, um apresentou sensibilidade a todos os antimicrobianos testados e outro apresentou resistência ao antimicrobiano cefuroxima. No estudo de Tragante *et al.*, dos 45 microrganismos isolados como gram-negativos em uma UTI-Neo, 4 foram classificados como *Enterobacter cloacae* (TRAGANTE *et al.*, 2008), mostrando que esse patógeno é isolado com certa frequência em hemoculturas de recém-nascidos.

De forma geral, em nosso levantamento, as bactérias apresentaram as maiores taxas de resistência para penicilina, onde dos 28 patógenos testados, 27 apresentaram resistência e apenas 1 apresentou sensibilidade, além da oxacilina, onde dos 32 patógenos testados, 24 apresentaram resistência e 8 apresentaram sensibilidade e a eritromicina, onde dos 17 patógenos testados, todos apresentaram resistência. No estudo de Oliveira *et al.*, em Recife, 95% dos isolados de hemoculturas foram resistentes a penicilina, 80% resistentes a oxacilina e 71,24% foram resistentes a eritromicina (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Os principais patógenos associados a mortes globais devido a resistência bacteriana foram isolados de *Escherichia coli*, seguido de *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* (MURRAY *et al.*, 2022). Diante desse cenário, a avaliação da prevalência dos

patógenos e sua sensibilidade ou resistência são fundamentais para que possa garantir uma terapia empírica segura e capaz de cobrir os patógenos presentes nos hospitais. Medidas capazes de conter o surgimento de novas cepas resistentes além do surgimento de novos fármacos eficazes contra os patógenos emergentes são fundamentais para contribuir com a redução de mortes associadas a infecções.

Outra medida que pode contribuir para redução da morbimortalidade de recém-nascidos no âmbito hospitalar é a assistência de uma equipe multidisciplinar. A importância do farmacêutico clínico nesse cenário tem sido demonstrada por vários autores (NUNES; XAVIER; MARTINS, 2017) (FIDELES *et al.*, 2015) (FERRACINI *et al.*, 2011) (LOUREIRO *et al.*, 2019) (ARAUJO *et al.*, 2017).

No estudo realizado por Nunes *et al.*, foram avaliados 152 recém-nascidos internados em uma UTI-Neo, onde 51 (33,6%) apresentaram pelo menos um Problema Relacionado a Medicamento (PRM). Dentre os PRM (84,8%) envolveram a efetividade do tratamento e (15,2%) envolveram a presença de reações adversas. As causas de PRM foram associadas a escolha incorreta da dose terapêutica dos medicamentos prescritos aos neonatos além do intervalo incorreto na administração dos medicamentos, com destaque a erros no uso dos antimicrobianos (NUNES; XAVIER; MARTINS, 2017).

Um estudo realizado por Fideles avaliou três anos de recomendações farmacêuticas realizadas em uma UTI onde as principais recomendações realizadas pelos farmacêuticos estiveram relacionadas ao manejo de diluições, manejo de eventos adversos aos medicamentos e no ajuste de doses. Ainda, dentre os medicamentos prescritos na UTI, os anti-infecciosos para uso sistêmico como a teicoplanina, meropenem, polimixina B e piperacilina/tazobactam foram os principais medicamentos onde houveram recomendações por parte dos profissionais farmacêuticos. O estudo mostrou uma crescente participação do farmacêutico clínico na UTI uma vez o número de recomendações farmacêuticas aceitas pela equipe clínica passaram de 230 no primeiro ano avaliado, para 269 no segundo ano, chegando a 335 recomendações realizadas no último ano do estudo (FIDELES *et al.*, 2015).

Concordando com esses achados, um estudo realizado no Hospital Israelita Albert Einstein mostrou uma expansão da participação de farmacêuticos clínicos no ambiente hospitalar, havendo um aumento nas intervenções farmacêuticas em prescrições médicas ao longo dos anos avaliados no estudo. As intervenções estiveram relacionadas principalmente a via de administração, frequência, dose, compatibilidade e diluição dos medicamentos. Assim, a participação do farmacêutico pode representar uma maior segurança aos pacientes ao auxiliar no uso racional de medicamentos (FERRACINI *et al.*, 2011).

Outro estudo realizado em um hospital universitário de Fortaleza evidenciou a importância do farmacêutico ao intervir em correções no tempo de tratamento, nas dosagens de medicamentos e na substituição de medicamentos prescritos em recém-nascidos com extremo baixo peso presentes em uma UTI-Neo. Ainda, em relação aos antimicrobianos prescritos, houve uma maior prevalência no uso de vancomicina, cefepima e meropenem

nos pacientes, sendo os medicamentos que mais apresentaram problemas relacionados aos medicamentos (LOUREIRO *et al.*, 2019).

Nos achados de Araujo *et al.*, o farmacêutico apresentou um importante papel ao realizar intervenções em uma UTI, onde durante o período de dez meses foram realizadas 506 intervenções farmacêuticas. As intervenções relacionadas aos medicamentos foram referente a incompatibilidade medicamentosa, necessidade de terapia e falta de medicamentos. Já as intervenções farmacêuticas não relacionadas aos medicamentos estiveram relacionadas a não conformidade das prescrições, uma vez que não apresentavam dados como diluente, reconstituente e volume a ser utilizado, tempo de infusão e via de administração, além disso, os antimicrobianos foram a principal classe terapêutica envolvida nos PRM. Ainda, foram avaliados nesse estudo os possíveis danos caso as intervenções farmacêuticas não fossem realizadas nos pacientes, onde foram identificados nove possíveis desfechos como falha terapêutica, piora clínica, sobredose/toxicidade, reação adversa a medicamentos, descompensação hemodinâmica, hipertensão/hipotensão, resistência bacteriana, contaminação cruzada e hiperglicemia/hipoglicemia (ARAUJO *et al.*, 2017).

Devido ao emergente desafio no controle do uso de antimicrobianos e da necessidade de medidas que promovam a qualidade e segurança no uso de medicamentos, a participação do farmacêutico clínico em equipes multidisciplinares mostra-se fundamental para garantir maior efetividade durante todo tratamento aos pacientes, sendo um profissional capaz de contribuir com intervenções que garantem desfechos clínicos favoráveis. Ainda, patógenos multirresistentes mostram-se frequentes na população dos recém-nascidos apontando para a necessidade de atualização constante nos protocolos de precaução de contato e de antibioticoterapia cuja presença do farmacêutico clínico pode colaborar.

7 CONCLUSÃO

Diante do exposto, percebeu-se que a maior parte das infecções com hemoculturas positivas ocorreu em recém-nascidos com mais de 48 horas de vida internados na UTI-Neo. Os microrganismos mais prevalentes foram *Staphylococcus epidermidis* (23,6%), *Escherichia coli* (12,5%), *Staphylococcus capitis* (9,7%) e *Staphylococcus aureus* (8,3%). Os isolados bacterianos apresentaram elevada taxa de resistência, principalmente a penicilina, oxacilina e eritromicina. Um percentual significativo dos isolados (38%) mostrou multirresistência, sendo identificadas cepas de *Staphylococcus aureus* MRSA e *Escherichia coli* ESBL. Nenhum isolado foi identificado como XDR e PDR durante o período avaliado. Neste cenário, conclui-se que a participação do farmacêutico clínico na equipe multidisciplinar é essencial para garantir a qualidade do atendimento, uma vez que é um profissional capacitado a colaborar com a recuperação e segurança no tratamento de recém-nascidos, garantindo o uso adequado e efetivo dos medicamentos, contribuindo para o controle da disseminação de microrganismos resistentes no ambiente hospitalar. Acreditamos que os resultados da pesquisa poderão contribuir para a redução nos índices de morbimortalidade relacionados às infecções de corrente sanguínea nos recém-nascidos atendidos na instituição.

REFERÊNCIAS

- ALCÂNTARA, Ana Paula *et al.* Definição dos Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Neonatologia, 2013.
- ALCORN, Jane; MCNAMARA, Patrick J. Pharmacokinetics in the newborn. **Advanced drug delivery reviews**, Elsevier, v. 55, n. 5, p. 667–686, 2003.
- ALVES, Ludmilla Nogueira Santos *et al.* Hemoculturas: estudo da prevalência dos microrganismos e o perfil de sensibilidade dos antibióticos utilizados em Unidade de Terapia Intensiva. **J Health Sci Inst**, v. 30, n. 1, p. 44–7, 2012.
- ANTONANZAS, Fernando; LOZANO, Carmen; TORRES, Carmen. Economic features of antibiotic resistance: the case of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Pharmacoeconomics**, Springer, v. 33, n. 4, p. 285–325, 2015.
- ANVISA. **Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar**. [S.l.]: Ministério da Saúde Brasília, 2005.
- ARAUJO, Elaine de Oliveira *et al.* Intervenções farmacêuticas em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 8, n. 3, 2017.
- ARAUJO, Maria Rita Elmor de. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. **Journal of Infection Control**, v. 1, n. 1, p. 8–19, 2012.
- ASOKAN, Govindaraj V *et al.* WHO global priority pathogens list: a bibliometric analysis of Medline-PubMed for knowledge mobilization to infection prevention and control practices in Bahrain. **Oman medical journal**, Oman Medical Specialty Board, v. 34, n. 3, p. 184, 2019.
- AZEVEDO, Luciano Cesar Pontes de; MACHADO, Flávia Ribeiro. **Terapia antimicrobiana na Sepsis**. second. [S.l.]: Atheneu, 2019. v. 26.
- BERARDI, Alberto *et al.* Group B streptococcal colonization in 160 mother-baby pairs: a prospective cohort study. **The Journal of pediatrics**, Elsevier, v. 163, n. 4, p. 1099–1104, 2013.
- BERLAK, Neta *et al.* Late onset sepsis: comparison between coagulase-negative staphylococci and other bacteria in the neonatal intensive care unit. **Infectious Diseases**, Taylor & Francis, v. 50, n. 10, p. 764–770, 2018.
- BIOMERIEUX. **BACT/ALERT® 3D**. Dez. 2022. Disponível em: <https://www.biomerieux.com.br/alimentos/bactalertr-3d>.

- BIOMERIEUX. **VITEK® 2**. Dez. 2022. Disponível em: <https://www.biomerieux.com.br/produto/vitekr-2>.
- BIZZARRO, Matthew J; GALLAGHER, Patrick G. Antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit. *In: ELSEVIER*, 1. SEMINARS in perinatology. [S.l.: s.n.], 2007. P. 26–32.
- BRITO, Denise Von Dollinger *et al.* Nosocomial infections in a Brazilian neonatal intensive care unit: a 4-year surveillance study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, SciELO Brasil, v. 43, p. 633–637, 2010.
- CALIL, R. Diagnóstico das infecções relacionadas à assistência a saúde em neonatologia-diagnóstico clínico. **Richtmann R, coord. Diagnóstico e prevenção de IRAS em Neonatologia. 2ª ed rev ampl São Paulo, APECIH**, p. 49–52, 2011.
- CALIL, Roseli *et al.* Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia. **CLAP/SMR. Publicação Científica; 1613-03**, CLAP, 2017.
- CAMACHO-GONZALEZ, Andres; SPEARMAN, Paul W; STOLL, Barbara J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. **Pediatric Clinics**, Elsevier, v. 60, n. 2, p. 367–389, 2013.
- CASTRO, Eveline Campos Monteiro de; LEITE, Álvaro Jorge Madeiro; GUINSBURG, Ruth. Mortalidade com 24 horas de vida de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso da Região Nordeste do Brasil. **Revista paulista de pediatria**, SciELO Brasil, v. 34, p. 106–113, 2016.
- CLOHERTY, John P; EICHENWALD, Eric C; STARK, Ann R. **Manual of neonatal care**. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- COX, Laura M *et al.* Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. **Cell**, Elsevier, v. 158, n. 4, p. 705–721, 2014.
- DALLACORTE, Teline Scheffer *et al.* Prevalência e perfil de sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de hemoculturas realizadas em hospitais particulares. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 75, p. 01–11, 2016.
- DE OLIVEIRA, Adilson *et al.* Risk factors for infection with coagulase-negative staphylococci in newborns from the neonatal unit of a brazilian university hospital. **Clinical Medicine Insights: Pediatrics**, SAGE Publications Sage UK: London, England, v. 6, cmped-s7427, 2012.
- DHILLON, Rishi H-P; CLARK, John. ESBLs: a clear and present danger? **Critical care research and practice**, Hindawi, v. 2012, 2012.

EBSERH. **Conheça a Maternidade do HU**. Jun. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sul/hu-ufsc/saude/maternidade/conheca-a-maternidade-do-hu>.

EVANS, Laura; RHODES, Andrew. Campanha de Sobrevivência à Sepsis: Diretrizes Internacionais para o Manejo da Sepsis e Choque Séptico 2021, 2021.

FERRACINI, Fábio Teixeira *et al.* Implantação e evolução da farmácia clínica no uso racional de medicamentos em hospital terciário de grande porte. **Einstein (São Paulo)**, SciELO Brasil, v. 9, p. 456–460, 2011.

FIDELES, Giovanni Montini Andrade *et al.* Recomendações farmacêuticas em unidade de terapia intensiva: três anos de atividades clínicas. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, SciELO Brasil, v. 27, p. 149–154, 2015.

FORTESCUE, Elizabeth B *et al.* Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. **Pediatrics**, American Academy of Pediatrics, v. 111, n. 4, p. 722–729, 2003.

FRANCO, JMPL *et al.* Resistência bacteriana e o papel do farmacêutico frente ao uso irracional de antimicrobianos: Revisão integrativa. **Revista E-ciência**, v. 3, n. 2, p. 57–65, 2015.

GARNER, SS *et al.* Prospective, controlled study of an intervention to reduce errors in neonatal antibiotic orders. **Journal of perinatology**, Nature Publishing Group, v. 35, n. 8, p. 631–635, 2015.

GERDES, Jeffrey S. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. **Pediatric Clinics**, Elsevier, v. 51, n. 4, p. 939–959, 2004.

GLASER, Margaret A *et al.* Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies. **Advances in neonatal care**, Wolters Kluwer, v. 21, n. 1, p. 49–60, 2021.

GOODMAN, Katherine E *et al.* A clinical decision tree to predict whether a bacteremic patient is infected with an extended-spectrum β -lactamase-producing organism. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford University Press, v. 63, n. 7, p. 896–903, 2016.

GOSALBES, MJ *et al.* High frequencies of antibiotic resistance genes in infants' meconium and early fecal samples. **Journal of developmental origins of health and disease**, Cambridge University Press, v. 7, n. 1, p. 35–44, 2016.

GUZMÁN-BLANCO, Manuel *et al.* Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. **International journal of antimicrobial agents**, Elsevier, v. 34, n. 4, p. 304–308, 2009.

HAQUE, Anwarul *et al.* Impact of pharmacist-led antibiotic stewardship program in a PICU of low/middle-income country. **BMJ open quality**, British Medical Journal Publishing Group, v. 7, n. 1, e000180, 2018.

HUERTA, Luis E; RICE, Todd W. Pathologic difference between sepsis and bloodstream infections. **The journal of applied laboratory medicine**, Oxford University Press, v. 3, n. 4, p. 654–663, 2019.

ILAS. **CAMPANHA DE SOBREVIVÊNCIA A SEPSE PROTOCOLO CLÍNICO PEDIÁTRICO**. 1. ed. [S.l.], 2019.

ILAS . **GUIA PRÁTICO DE TERAPIA ANTIMICROBIANA NA SEPSE**. [S.l.], jun. 2022.

ILAS . **GUIA DE TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA PARA SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO PEDIÁTRICOS**. [S.l.], set. 2016.

ILAS . **Guia Prático de Terapia Antimicrobiana na SEPSE**. 1. ed. [S.l.], 2021.

IOVLEVA, Alina; BONOMO, Robert A *et al.* The ecology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the developed world. **Journal of travel medicine**, Oxford University Press, v. 24, suppl_1, s44–s51, 2017.

IROH TAM, Pui-Ying *et al.* Emerging resistance to empiric antimicrobial regimens for pediatric bloodstream infections in Malawi (1998–2017). **Clinical Infectious Diseases**, Oxford University Press US, v. 69, n. 1, p. 61–68, 2019.

KALIKSTAD, Betty; SKJERDAL, Åse; HANSEN, Thor Willy Ruud. Compatibility of drug infusions in the NICU. **Archives of disease in childhood**, BMJ Publishing Group Ltd, v. 95, n. 9, p. 745–748, 2010.

KATAYAMA, Y; ITO, T; HIRAMATSU, K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Am Soc Microbiol, v. 44, n. 6, p. 1549–1555, 2000.

KIM, Faith; POLIN, Richard A; HOOVEN, Thomas A. Neonatal sepsis. **bmj**, British Medical Journal Publishing Group, v. 371, 2020.

KOLLMANN, Tobias R *et al.* Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. **The Journal of Immunology**, Am Assoc Immunol, v. 183, n. 11, p. 7150–7160, 2009.

KORANG, Steven Kwasi *et al.* Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, John Wiley & Sons, Ltd, n. 4, 2021.

- KUCOVA, Pavla *et al.* Bacterial Pathogens and Evaluation of a Cut-Off for Defining Early and Late Neonatal Infection. **Antibiotics**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 10, n. 3, p. 278, 2021.
- KUPPALA, Venkata S *et al.* Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. **The Journal of pediatrics**, Elsevier, v. 159, n. 5, p. 720–725, 2011.
- LAKHUNDI, Sahreena; ZHANG, Kunyan. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. **Clinical microbiology reviews**, Am Soc Microbiol, v. 31, n. 4, e00020–18, 2018.
- LAMAGNI, Theresa L *et al.* Emerging trends in the epidemiology of invasive group B streptococcal disease in England and Wales, 1991–2010. **Clinical infectious diseases**, Oxford University Press, v. 57, n. 5, p. 682–688, 2013.
- LANSKY, S *et al.* A mortalidade infantil: tendências da mortalidade neonatal e pós-neonatal. **Brasil. Ministério da Saúde**, v. 20, p. 83–112, 2009.
- LAUPLAND, KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. **Clinical microbiology and infection**, Elsevier, v. 19, n. 6, p. 492–500, 2013.
- LEAL, Helena Ferreira *et al.* Bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: epidemiological, clinical and microbiological features. **BMC infectious diseases**, BioMed Central, v. 19, n. 1, p. 1–11, 2019.
- LEHRNBECHER, Thomas *et al.* Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update, 2017.
- LEVY, Ofer. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. **Nature Reviews Immunology**, Nature Publishing Group, v. 7, n. 5, p. 379–390, 2007.
- LI, Zhongwang *et al.* Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: a multicenter prospective cohort study. **American Journal of Infection Control**, Elsevier, v. 45, n. 9, p. 983–989, 2017.
- LIMA, Camila Alfrida Cabral Nascimento Rocha Antunes de. **Prevalência e perfil de resistência de isolados bacterianos de hemoculturas de recém-nascidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Maternidade Escola Januário Cicco**. 2022. B.S. thesis – Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- LIU, Li *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. **The lancet**, Elsevier, v. 379, n. 9832, p. 2151–2161, 2012.

LIZANO-DIEZ, Irene *et al.* Off-label drug use in neonates and infants in Spain: a five-year observational study. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, Wiley Online Library, v. 31, n. 3, p. 270–282, 2022.

LOUREIRO, Catarina V *et al.* Medication follow-up in newborns with extremely low birth-weight. **Pharmacy Practice (Granada)**, SciELO Espana, v. 17, n. 4, 2019.

MACHADO, Ana Paula Cezar; TOMICH, Catharina Somerlate Franco *et al.* Prescribing errors in a Brazilian neonatal intensive care unit. **Cadernos de Saúde Pública**, SciELO Brasil, v. 31, p. 2610–2620, 2015.

MACHADO, Flavia R; CAVALCANTI, Alexandre Biasi *et al.* The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, Elsevier, v. 17, n. 11, p. 1180–1189, 2017.

MAGIORAKOS, A-P *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical microbiology and infection**, Elsevier, v. 18, n. 3, p. 268–281, 2012.

MAU, Luciana Becker; BAIN, Vera. Antimicrobial Therapy in Pediatric Sepsis: What Is the Best Strategy? **Frontiers in Pediatrics**, Frontiers Media SA, v. 10, 2022.

MCMULLAN, Brendan J *et al.* Epidemiology and mortality of Staphylococcus aureus bacteremia in Australian and New Zealand children. **JAMA pediatrics**, American Medical Association, v. 170, n. 10, p. 979–986, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Assistência farmacêutica em pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do uso racional de medicamentos em crianças**. [S.l.]: Ministério da Saúde Brasília, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo Brasília, DF, v. 12, p. 59–59, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: intervenções comuns, icterícia e infecções**. [S.l.]: Ministério da Saúde Brasília, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal**. [S.l.]: Ministério da Saúde Brasília, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atenção à Saúde do Recém-Nascido Guia para os Profissionais de Saúde**. 2. ed. [S.l.], 2014.

MITREVA, Makedonka; CONSORTIUM, Human Microbiome Project *et al.* Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, Macmillan Publishers Limited, v. 486, p. 207–214, 2012.

MONTEIRO, Mariana Marques; SOUZA, Thaíça Magalhães de; MENDES, Thais de Paula Lima. Perfil microbiológico de hemoculturas em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Distrito Federal. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 29, n. 03, 2018.

MORIN, Luc *et al.* Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. **Intensive care medicine**, Springer, v. 42, n. 12, p. 1948–1957, 2016.

MUKHOPADHYAY, Sagori; WADE, Kelly C; PUOPOLO, Karen M. Drugs for the Prevention and Treatment of Sepsis in the Newborn. **Clinics in perinatology**, Elsevier, v. 46, n. 2, p. 327–347, 2019.

MURRAY, Christopher JL *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, Elsevier, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 2022.

NDIR, Awa *et al.* Epidemiology and burden of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in a pediatric hospital in Senegal. **PLoS One**, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 11, n. 2, e0143729, 2016.

NKEMBE, Nkembe Marius *et al.* Streptococcus agalactiae prevalence and antimicrobial susceptibility pattern in vaginal and anorectal swabs of pregnant women at a tertiary hospital in Cameroon. **BMC Research Notes**, Springer, v. 11, n. 1, p. 1–6, 2018.

NORDMANN, Patrice; CUZON, Gaele; NAAS, Thierry. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. **The Lancet infectious diseases**, Elsevier, v. 9, n. 4, p. 228–236, 2009.

NUNES, Bruna Meirelly; XAVIER, Tatiana Costa; MARTINS, Rand Randall. Problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, SciELO Brasil, v. 29, p. 331–336, 2017.

O'NEILL, Jim. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Government of the United Kingdom, 2016.

OLIVEIRA, Waldeck Vasconcelos de *et al.* Etiologia e perfil de susceptibilidade dos microrganismos isolados de hemoculturas no Hospital das Clínicas da UFPE no período de janeiro a dezembro de 2014. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 51, n. 1, p. 40–45, 2019.

OSEI SEKYERE, John; RETA, Melese Abate; BERNARD FOURIE, Petrus. Risk factors for, and molecular epidemiology and clinical outcomes of, carbapenem- and polymyxin-resistant Gram-negative bacterial infections in pregnant women, infants, and toddlers: a systematic review and meta-analyses. **Annals of the New York Academy of Sciences**, Wiley Online Library, v. 1502, n. 1, p. 54–71, 2021.

PAI, Sumita; ENOCH, David A; ALIYU, Sani H. Bacteremia in children: epidemiology, clinical diagnosis and antibiotic treatment. **Expert review of anti-infective therapy**, Taylor & Francis, v. 13, n. 9, p. 1073–1088, 2015.

PATEL, Sameer J *et al.* Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. **The Pediatric infectious disease journal**, NIH Public Access, v. 28, n. 12, p. 1047, 2009.

PAUL, Mical *et al.* Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Am Soc Microbiol, v. 54, n. 11, p. 4851–4863, 2010.

PELEG, Anton Y; HOOPER, David C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. **New England Journal of Medicine**, Mass Medical Soc, v. 362, n. 19, p. 1804–1813, 2010.

PEREIRA, Carlos Alberto Pires *et al.* Nosocomial bloodstream infections in Brazilian pediatric patients: microbiology, epidemiology, and clinical features. **PloS one**, Public Library of Science San Francisco, USA, v. 8, n. 7, e68144, 2013.

PESSOA-SILVA, Carmem Lucia *et al.* Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, Cambridge University Press, v. 25, n. 9, p. 772–777, 2004.

PITOUT, Johann DD; LAUPLAND, Kevin B. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. **The Lancet infectious diseases**, Elsevier, v. 8, n. 3, p. 159–166, 2008.

RELLO, Jordi *et al.* Sepsis: a review of advances in management. **Advances in therapy**, Springer, v. 34, n. 11, p. 2393–2411, 2017.

RHODES, Andrew *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. **Intensive care medicine**, Springer, v. 43, n. 3, p. 304–377, 2017.

ROSSUM, Guido Van. **Python Software**. Set. 2022. Disponível em: <https://www.python.org/>.

- SANTOS, Ilainny Silva; FARAY, Helone Eloisa Frazão Guimarães. Infecções primárias de corrente sanguínea em recém-nascidos internados em UTI neonatal de um hospital universitário. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v. 20, n. 2, 2019.
- SCHAECHTER, Moselio. **Encyclopedia of microbiology**. [S.l.]: Academic Press, 2009.
- SCHEFFER, Carmen Paz Oplustil; Cássia Maria Zoccoli; Nina Reiko Tobouti; Maria Cristina. **Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica**. fourth. São Paulo: Sarvier, 2020.
- SCHRAG, Stephanie; SCHUCHAT, Anne. Prevention of neonatal sepsis. **Clinics in perinatology**, Elsevier, v. 32, n. 3, p. 601–615, 2005.
- SCHWAB, F *et al.* Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. **Journal of Hospital Infection**, Elsevier, v. 65, n. 4, p. 319–325, 2007.
- SEALE, Anna C; OBIERO, Christina W; BERKLEY, James A. Rational development of guidelines for management of neonatal sepsis in developing countries. **Current opinion in infectious diseases**, Europe PMC Funders, v. 28, n. 3, p. 225, 2015.
- SEKI, Tomomi *et al.* High isolation rate of MDR group B streptococci with reduced penicillin susceptibility in Japan. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford University Press, v. 70, n. 10, p. 2725–2728, 2015.
- SHABAYEK, Sarah; SPELLERBERG, Barbara. Group B streptococcal colonization, molecular characteristics, and epidemiology. **Frontiers in microbiology**, Frontiers Media SA, v. 9, p. 437, 2018.
- SIMONSEN, Kari A *et al.* Early-onset neonatal sepsis. **Clinical microbiology reviews**, Am Soc Microbiol, v. 27, n. 1, p. 21–47, 2014.
- SINGHAL, Tanu. “Rationalization of Empiric Antibiotic Therapy”—A Move Towards Preventing Emergence of Resistant Infections. **The Indian Journal of Pediatrics**, Springer, v. 87, n. 11, p. 945–950, 2020.
- SIQUEIRA, Laryssa Farias De; CARVALHO, Luis; NETO, Gomes. Atuação do farmacêutico clínico no âmbito hospitalar Clinical pharmacist’s performance in the hospital environment. **Brazilian Journal of Health Review**. [S. l.], p. 25467–25485, 2021.
- SOLA, Augusto. Abuse of antibiotics in perinatology: negative impact for health and the economy. **NeoReviews**, American Academy of Pediatrics, v. 21, n. 8, e559–e570, 2020.

SOMMER, Morten OA; CHURCH, George M; DANTAS, Gautam. The human microbiome harbors a diverse reservoir of antibiotic resistance genes. **Virulence**, Taylor & Francis, v. 1, n. 4, p. 299–303, 2010.

STOLL, Barbara J; HANSEN, Nellie. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *In: ELSEVIER*, 4. SEMINARS in perinatology. [S.l.: s.n.], 2003. P. 293–301.

STOLL, Barbara J; HANSEN, Nellie I *et al.* Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. **Jama**, American Medical Association, v. 292, n. 19, p. 2357–2365, 2004.

STRYJEWSKI, Martin E; COREY, G Ralph. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving pathogen. **Clinical infectious diseases**, Oxford University Press, v. 58, suppl_1, s10–s19, 2014.

TING, Joseph Y *et al.* Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants. **Pediatrics**, American Academy of Pediatrics, v. 143, n. 3, 2019.

TRAGANTE, Carla Regina *et al.* Prevalência de sepse por bactérias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. **Revista Paulista de Pediatria**, SciELO Brasil, v. 26, p. 59–63, 2008.

UÇKAY, Ilker *et al.* Foreign body infections due to *Staphylococcus epidermidis*. **Annals of medicine**, Taylor & Francis, v. 41, n. 2, p. 109–119, 2009.

HU-UFSC/EBSERH. **Relatório de gestão HU-UFSC-EBSERH – 2021**. Fev. 2021.

UNICEF *et al.* Levels and trends in child mortality 2020. UNICEF: United Nations Children's Fund, 2020.

UNITED, IACG. No time to wait—securing the future from drug-resistant infections. **Report to the Secretary General of the Nations**, 2019.

VAN DONGE, Tamara *et al.* Key components for antibiotic dose optimization of sepsis in neonates and infants. **Frontiers in Pediatrics**, Frontiers Media SA, v. 6, p. 325, 2018.

VERANI, Jennifer R; MCGEE, Lesley; SCHRAG, Stephanie J *et al.* **Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010**. [S.l.]: Department of Health e Human Services, Centers for Disease Control and . . ., 2010.

VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), Agência Nacional de. **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de antimicrobianos em Serviços de Saúde**. [S.l.]: ANVISA Brasília (DF), 2017.

WEISS, Scott L *et al.* Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. **Intensive care medicine**, Springer, v. 46, n. 1, p. 10–67, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **How to develop and implement a national drug policy**. [S.l.]: World Health Organization, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* Medication errors. World Health Organization, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* Reaching the Every Newborn national 2020 milestones: country progress, plans and moving forward. World Health Organization, 2017.

XIE, Jianfeng *et al.* Early-and Late-Onset Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit: A Retrospective 5-Year Study of Patients at a University Hospital in China. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford University Press US, v. 221, Supplement_2, s184–s192, 2020.

YOUNG INFANTS CLINICAL SIGNS STUDY GROUP *et al.* Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. **The Lancet**, Elsevier, v. 371, n. 9607, p. 135–142, 2008.

YU, Jing *et al.* Nosocomial outbreak of KPC-2-and NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal ward: a retrospective study. **BMC infectious diseases**, Springer, v. 16, n. 1, p. 1–6, 2016.

ZEA-VERA, Alonso; OCHOA, Theresa J. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. **Journal of tropical pediatrics**, Oxford University Press, v. 61, n. 1, p. 1–13, 2015.

ZHANG, Xin *et al.* Epidemiology and Drug Resistance of Neonatal Bloodstream Infection Pathogens in East China Children’s Medical Center From 2016 to 2020. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 820577–820577, 2022.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Análise da prevalência e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados de hemoculturas de recém-nascidos provenientes de um hospital de alta complexidade do município de Florianópolis-SC e a importância do farmacêutico nesse contexto

Pesquisador: Cleonice Maria Michelon

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 61238422.7.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.694.926

Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores:

O objetivo primário da pesquisa consiste em avaliar a prevalência e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados a partir de hemoculturas de recém-nascidos provenientes do HU/UFSC/EBSERH. O protocolo aprovado propôs realizar levantamento de dados de hemoculturas positivas e negativas de recém-nascidos, através da consulta ao banco de dados eletrônico da ULAC/HU-UFSC.

Esta emenda tem como objetivo solicitar a aprovação para ampliação em 12 meses no período de coleta de dados (jun/20 – jun/22), totalizando 24 meses, sendo que o período previsto inicialmente compreendia somente 12 meses.

A justificativa para solicitação da emenda se deve ao fato de que após consulta ao relatório do período solicitado inicialmente, obtivemos somente 38 hemoculturas positivas. A ampliação do período de coleta de dados dará maior robustez aos resultados da pesquisa, permitindo uma visão mais ampla. As mudanças não implicam em aumento nos riscos relacionados à pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os pesquisadores:

Objetivo Primário:

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 5.694.926

Esse trabalho de conclusão de curso possui como finalidade avaliar a prevalência e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados a partir de hemoculturas de recém-nascidos provenientes do HU/UFSC/EBSERH durante o período de junho de 2020 a junho de 2022.

Objetivo Secundário:

1.Verificar a prevalência dos microrganismos isolados de hemoculturas de recém- nascidos internados no HU/UFSC/EBSERH durante o período de junho de 2021 a junho de 2022 em infecções precoces e tardias.2.Verificar o perfil de resistência das bactérias isoladas bem como os possíveis mecanismos envolvidos.3.Elencar os antimicrobianos para os quais houve maior resistência por parte das bactérias isoladas.4.Sugerir, com base na literatura, as possíveis contribuições do farmacêutico no cuidado a essa população.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos:

A pesquisa não envolverá a coleta de material biológico, sendo assim, não apresentando risco direto aos pesquisadores ou integrantes da pesquisa.

Os riscos relacionados ao estudo são mínimos, relacionados somente à quebra de sigilo, ao qual estão sujeitos todos os dados informados através de meios eletrônicos.

Por se tratar de estudo retrospectivo com avaliação de dados secundários, sem previsão de uso de material biológico, pelo fato de todos os dados serem tratados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes e os resultados serem apresentados de disseminação bacteriana ao neonato, agravando ainda mais o quadro patológico (BRITO et al., 2010). Os possíveis riscos relacionados ao projeto estão voltados ao sistema eletrônico do HU/UFSC/EBSERH, podendo haver uma invasão no sistema utilizado pelo hospital e perda de dados referente aos pacientes ou relacionado a perda total dos equipamentos eletrônicos usados para registro dos resultados dos exames de recém-nascidos.

Benefícios:

a partir dos resultados encontrados, o presente projeto poderá auxiliar a instituição ao estimar a prevalência dos microrganismos isolados em recém-nascidos no hospital, sendo um importante dado para a avaliação das medidas necessárias para controle dos agentes isolados no ambiente hospitalar. Isso se torna fundamental visto os diferentes microrganismos existentes e a possibilidade de apresentarem resistência, impactando todo

o ambiente hospitalar, sendo um risco para todos os pacientes hospitalizados. Ainda, visto a

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 5.694.926

suscetibilidade que os recém-nascidos apresentam frente a infecções, a caracterização desses microrganismos se torna ainda mais necessária, uma vez que esses indivíduos podem evoluir rapidamente para quadros sépticos associados a uma elevada mortalidade.

Assim, com uma caracterização local dos principais agentes isolados em recém-nascidos será possível um direcionamento mais seguro na terapia empírica dos recém-nascidos hospitalizados, evitando possíveis exposições a antimicrobianos de amplo espectro ou de falha terapêutica.

A identificação local dos microrganismos presentes na instituição são fundamentais para o correto emprego da terapia empírica em recém-nascidos, impactando diretamente na sobrevivência dos mesmos, uma vez que o tratamento deve ser rápido e eficaz contra o agente responsável pela infecção de corrente sanguínea (PEREIRA et al., 2013). Dessa forma, através da obtenção dos dados, será possível contribuir com a redução nos índices de mortalidade em recém-nascidos na instituição ao se empregar a terapia adequada. Os resultados dessa pesquisa propiciarão ainda a avaliação da resistência que os microrganismos isolados apresentam frente aos principais antimicrobianos usados na prática clínica hospitalar, voltado ao grupo dos recém-nascidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Esta emenda tem como objetivo ampliar de 1 para 2 anos o período dos exames revisados: os resultados das hemoculturas pesquisados seriam a partir dos exames realizados no período de junho de 2021 a junho de 2022 - a Emenda solicita ampliar para 2 anos (de junho de 2020 a junho de 2022) por que os pesquisadores perceberam que o número de culturas positivas no período era baixo. Emenda bem justificada e a modificação foi corrigida nos demais documentos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_202779	03/10/2022		Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 5.694.926

Básicas do Projeto	_E1.pdf	09:23:06		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final_emenda.docx	03/10/2022 09:20:59	Cleonice Maria Michelon	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Solicitacao_de_emenda_assinado.pdf	03/10/2022 09:19:13	Cleonice Maria Michelon	Aceito
Outros	Carta_resposta.docx	09/09/2022 16:57:11	Cleonice Maria Michelon	Aceito
Outros	Declaracao_anonimizacao.pdf	09/09/2022 16:49:14	Cleonice Maria Michelon	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_Caterine_assinado.pdf	03/08/2022 22:35:37	Cleonice Maria Michelon	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Compromisso_para_Uso_de Dados_assinado.pdf	03/08/2022 22:35:18	Cleonice Maria Michelon	Aceito
Declaração de concordância	Carta_GEP_HU.pdf	03/08/2022 10:37:35	Cleonice Maria Michelon	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 10 de Outubro de 2022

Assinado por:
Luciana C Antunes
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br