



EDITORIAIS

Infeção pelo estafilococo coagulase-negativa em recém-nascidos: mito ou verdade?

Coagulase-negative staphylococcus infection in newborns: myth or reality?

Ernani Miura*

Cunha et al. apresentam neste número do Jornal de Pediatria um importante trabalho sobre o significado clínico do estafilococo coagulase-negativa (ECN) em recém-nascidos (RNs). Até duas décadas atrás, esta bactéria era considerada um comensal, no entanto, tornou-se patogênica na medida em que se universalizou o uso de antissépticos para a pele e coto umbilical, visando à redução da colonização por *S. aureus*; aumentou-se a sobrevida e o tempo de hospitalização de RNs prematuros, e o excessivo uso de meticilina (oxacilina) pressionou a produção de β -lactamase e múltipla resistência aos antibióticos¹.

D'Angio et al. descreveram uma taxa de colonização por ECN entre 50% a 80% dos casos até 4 dias após a admissão dos RNs em unidade de tratamento intensivo neonatal (UTIN), e observaram que havia um aumento da resistência a múltiplos antibióticos de 32% para 82% no final de uma semana na UTIN². Não há dúvidas de que o isolamento de ECN de amostras do sangue, liquor e urina de um RN com sinais e sintomas de sepse é significativo, porém, com muita frequência pode representar uma contaminação no momento da coleta. Por isso, os autores recomendam para seu diagnóstico o isolamento do ECN em duas amostras de sangue, com resistência a mais de 6 antibióticos, incluindo a meticilina; ou ainda, identificando o mesmo ECN em duas amostras, coletadas simultaneamente de dois locais diferentes. Além disso, o ECN que cresce após 48 horas de incubação é frequentemente um caso de contaminação³.

Entre 13 espécies encontradas no ser humano, o *Staphylococcus epidermidis* é clinicamente o mais importante para o RN. Essa bactéria, nos EUA, é responsável por cerca de 10% a 27% de todos os casos de sepse nas UTINs, com taxas de 55% em recém-nascidos de muito baixo peso

(RNMBP \leq 1.500 gramas)¹. As principais manifestações num estudo da sepse em prematuros foram apnéia e bradicardia (88%), necessidade de oxigênio (59%) e ventilação mecânica (69%), e os marcadores laboratoriais de fase aguda foram pouco sensíveis⁴. O quadro clínico inclui sepse, meningite com ou sem alterações no liquor, enterocolite necrosante, pneumonia, onfalite, abscesso de tecido mole, endocardite, e abscesso e osteomielite nos locais de venopunção. A mortalidade é baixa, concordante com os dados de Cunha et al., que descreveram uma mortalidade de 13%¹.

Os fatores de risco para a infecção por ECN incluem a presença de corpo estranho, referidos no artigo de Cunha como cateter venoso central, cateter umbilical, derivação ventrículo-peritoneal, tubo endotraqueal, ventilação mecânica, dreno torácico, cateter de diálise peritoneal, antibióticos prévios, sonda nasogástrica e nutrição parenteral, com inclusão de lipídios¹. A fisiopatogenia é devida à aderência que se estabelece entre a bactéria e o biopolímero do cateter, com a formação de um biofilme e uma produção copiosa de um muco viscoso de exopolissacarídeo. Este muco viscoso cobre a bactéria e a protege contra o antibiótico, imunoglobulinas e a opsoninofagocitose. A produção deste muco viscoso é significativamente maior na criança infectada, e pode aumentar se a dose do antibiótico (vancomicina e teicoplanina) for subinibitório⁵. O ECN produz uma variedade de exotoxinas que podem servir como fatores de virulência, incluindo hemolisinas, proteases, urease e fibrinolisinase⁶. Na enterocolite necrosante, identifica-se uma hemolisina semelhante à delta-toxina produzida pelo *Staphylococcus aureus*. Essa toxina produz uma lesão necrótica e sangramento na mucosa intestinal em ratos, e pode ser o responsável na patogênese da enterocolite do RN⁷.

No artigo de Cunha et al. foram isolados de 107 RNs, 117 vezes o ECN, dos quais 51% foram considerados patogênicos e 49% contaminantes. Isso significou que na

Veja artigo relacionado na página 279

* Professor Adjunto-Doutor de Pediatria da FAMED-UFRGS.

metade das vezes, o resultado não era verdadeiro. Entre os infectados, a maioria era prematuro (80%), sendo a metade RNMBP, ou seja, com imaturidade imunológica. Além disso, estavam associados dois ou mais procedimentos invasivos, sendo que 89% tinham um cateter venoso central, 65% nutrição parenteral e 61% ventilação mecânica. A análise multivariada de regressão mostrou que um peso de nascimento < 1.500g aumentava a chance de infecção em 6 vezes, a presença de corpo estranho aumentava a chance de infecção em 4,4 vezes, e o uso prévio de antibióticos aumentava a chance de infecção para 5,4 vezes mais. A espécie mais isolada foi o *S. epidermidis* em 78% dos casos, sendo presente em 87% das infecções e em 65% dos contaminantes. Silbert et al. relataram também, no Brasil, que entre 41 RNs com hemocultura positiva para ECN, apenas 27% foram considerados infectados, sendo os demais 73% considerados como casos de contaminação ou casos duvidosos⁸. Portanto, a maior deficiência no diagnóstico de infecção por ECN é a contaminação no momento da coleta do material, sendo significativa para o sangue, e muito pior para corpo estranho e secreções, conforme se atesta nos trabalhos de Cunha e de Silbert.

O antibiótico de eleição no tratamento da sepse por ECN é a vancomicina, já que o ECN hospitalar é resistente à oxacilina e a cefalosporinas. Na presença de um cateter venoso central, é fundamental sua remoção, entretanto há situações em que não é possível sua retirada. Pode-se obter uma taxa de cura de até 80% com um antibiótico apropriado, sem a remoção do cateter⁹. O CDC-USA tem recomendado evitar o uso empírico da vancomicina, devido ao aumento de casos de enterococo e *S. aureus* resistente à vancomicina. Karłowicz et al. mostraram que, evitando o uso empírico de vancomicina, não houve diferenças nos resultados da sepse por ECN. No período I, de 1988 a 1994, foi usado vancomicina associada à cefotaxime, e no período II, de 1994 a 1997, foi usado oxacilina associada à gentamicina. Houve uma distribuição igual de casos de sepse fulminante ou óbito 1/141 (I) versus 1/136 (II). Os quatro principais agentes responsáveis pela morte por sepse foram *Pseudomonas* 20/36 (50%), *E. coli* 5/27 (19%), *Enterobacter* 4/28 (14%) e *Klebsiella* 4/31 (13%). Os autores concluem, recomendando focar o tratamento empírico para gram-negativo, particularmente *Pseudomonas*, e que a vancomicina somente deveria ser usada após a identificação do ECN¹⁰. Sinkowitz et al. verificaram que, entre 1993 a 1995, o serviço que mais utilizou a vancomicina foi o de Neonatologia, com uma taxa de uso de 34/100 admissões. Após, seguindo as recomendações do CDC e do Comitê de Controle de Infecção Hospitalar, houve uma redução do uso de vancomicina para 19/100 admissões ($p < 0,001$), sem alterar a morbimortalidade¹¹.

Em casos de infecções graves, como a endocardite, ou ainda de má resposta por múltipla resistência do ECN, pode-se associar rifampicina à vancomicina, ou utilizar novos antibióticos, como novos glicopeptídeos (teicoplanina), a estreptogramina (quinupristina/dalfopristina) ou ainda a oxazolidinonas (linezolida)¹.

Assim, frente a uma infecção por ECN, se o paciente estiver em boa condição clínica, recomendamos manter a conduta adotada; se o paciente estiver piorando, trocar o antibiótico atual pela vancomicina, além de retirar os corpos estranhos e os lipídeos da nutrição parenteral e de reavaliar se houve quebras nas técnicas de prevenção de infecção hospitalar. Finalmente, as medidas mais importantes são as de prevenção – evitar o uso abusivo de antibióticos; lavagem obrigatória das mãos antes e após qualquer procedimento, reduzindo a transmissão desta bactéria entre o corpo clínico e o RN e entre os RNs hospitalizados; obedecer rigorosamente as técnicas cirúrgicas de redução de contaminação; atenção estrita aos protocolos de uso de cateteres venosos e arterial, e utilização de cateter percutâneo venoso central de pequeno calibre (PICC) para RNMBP, pois permite seu uso prolongado de 80 dias ou mais, com índice de infecção inferior a 10%¹².

Referências bibliográficas

1. Shinefield HR, St Geme III JW. Staphylococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, editores. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2001.p.1217-47.
2. D'Angio CT, McGowan KL, Baumgart S, St. Geme J, Harris MC. Surface colonization with coagulase-negative staphylococci in premature neonates. *J Pediatr* 1989;114:1029-35.
3. Awerwaldt LD, Geins M, Kao C, Pfaller MA. The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood culture. *Clin Infect Dis* 1996;26:14-8.
4. Metzger-Maayan A, Linder N, Marom D, Visher T, Ashkenazi S, Sirota L. Clinical and laboratory impact of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in preterm infants. *Acta Paediatr* 2000;89:690-3.
5. De Silva GD, Kantzanou M, Justice, Massey RC, Wilkinson AR, Day NP, et al. The ica operon and biofilm production in coagulase-negative Staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002;40:382-8.
6. Ishak MA, Groschel DHM, Mandell GL. Association of slime with pathogenicity of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial septicemia. *J Clin Microbiol* 1985;22:1985-90.
7. Scheifele DW, Bjornson GL. Delta toxin activity in coagulase-negative staphylococci from the bowels of neonates. *J Clin Microbiol* 1988;26:279-84.
8. Silbert S, Rosa DD, Matte U, Goldim JR, Barcellos SH, Procianny RS. *Staphylococcus sp* coagulase-negativa em hemoculturas de pacientes com menos de sessenta dias de idade: infecção versus contaminação. *J Pediatr (Rio J)* 1997;73:161-5.
9. Prince A, Heller B, Levy J, Heird WC. Management of fever in patients with central venous catheters. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5:20-7.
10. Karłowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics* 2000; 106:1387-90.
11. Sinkowitz RL, Keyeserling H, Walker TJ, Holland J, Jarvis WR. Epidemiology of vancomycin usage at a children's hospital, 1993 through 1995. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:485-9.
12. Durand M, Ramanathan R, Martinelli B, Tolentino M. Prospective evaluation of percutaneous central venous Silastic catheters in newborn infants with birth weight of 510 to 3,920 grams. *Pediatrics* 1986; 78:245-50.