

SEPSE NEONATAL POR *Klebsiella spp.*: ANÁLISE DA INCIDÊNCIA EM TRÊS UNIDADES NEONATAIS

NEONATAL SEPSIS BY *Klebsiella spp.*: ANALYSIS OF THE INCIDENCE AT THREE NEONATAL UNITS

MARCELO COUTO LUNA DE ALMEIDA*; JOÃO MARCELO DE ALMEIDA MATOZZO**; ALESSANDRA TELLIAN***; VERA LÚCIA JORNADA KREBS****

RESUMO

Objetivos: avaliar a incidência das diferentes espécies de *Klebsiella* causadoras de sepse de origem hospitalar em recém-nascidos, os fatores de risco possivelmente relacionados à sepse de origem hospitalar por *Klebsiella sp.* e a evolução clínica de acordo com o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. **Métodos:** estudo retrospectivo e prospectivo em 45 recém-nascidos com sepse de origem hospitalar por *Klebsiella sp.* internados entre janeiro de 2002 e dezembro de 2004 em três unidades neonatais. Foi realizada a análise de prontuário de todos os recém-nascidos com o diagnóstico de sepse de origem hospitalar e hemocultura positiva para *Klebsiella spp.* **Resultados:** durante o período do estudo, a taxa geral de sepse hospitalar por *Klebsiella spp.* foi de 3,7%, sendo identificadas *Klebsiella pneumoniae* (91%) e *Klebsiella oxytoca* (9%). Entre os fatores de risco, destacam-se: uso prévio de antibióticos (95,6%), prematuridade (84,4%), cateter venoso central (48,9%). Os sinais e sintomas mais frequentes foram: letargia (91%), taquipnéia (75,6%), icterícia (75,6%), distensão abdominal (66,7%), hepatomegalia (46,7%) e crises de apnéia (44,4%). As complicações infecciosas multissistêmicas foram frequentes, tendo ocorrido principalmente plaquetopenia (82,2%), pneumonia e enterocolite necrosante (8,9%). Observaram-se alterações hematológicas como a plaquetopenia. Todos os recém-nascidos cursaram com valores de PCR > 10 mg/l: 45(100%). A mortalidade ocorreu em 5 (11%) neonatos, todos portadores de infecção

por cepas multirresistentes. **Conclusões:** a sepse por *Klebsiella spp.* foi freqüente nas unidades neonatais estudadas, com taxa elevada de complicações e mortalidade. Todos os neonatos que faleceram eram portadores de cepas multirresistentes.

Palavras-chave: Sepse Neonatal. *Klebsiella*. Recém-nascido.

INTRODUÇÃO

A sepse é das causas mais comuns de mortalidade neonatal e pode ser identificada sob duas apresentações clínicas: precoce, com início nas primeiras 72 horas de vida, relacionada a fatores de risco perinatais, e tardia, adquirida após 72 horas de vida e, geralmente, relacionada à contaminação no ambiente hospitalar.^{1,2,3} Entre os

* Mestre em Pediatria

** Microbiologista

*** Médica-residente em Pediatria

**** Livre docente em Pediatria

Departamento de Pediatria da Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência:

Marcelo Couto Luna de Almeida, MD

Rua Tenente Jovino Pinto de Souza, 142.

Pousada dos Campos, Pouso Alegre- Minas Gerais, Brasil

CEP: 37550-000

E-mail: marcelocoutoluna@uol.com.br

patógenos mais frequentes causadores de sepse neonatal de origem hospitalar destaca-se a *Klebsiella pneumoniae*.¹ A *Klebsiella* sp. é frequentemente associada a infecções adquiridas nos hospitais, sendo dos principais microorganismos envolvidos na gênese da infecção nosocomial em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, a qual constitui agente importante de sepse, meningite, infecção urinária, pneumonia e infecção articular.^{4,5} Em unidades neonatais, o risco de colonização do trato gastrointestinal por bactérias Gram-negativas (*Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. e *Citrobacter* sp.) nos recém-nascidos em uso de antibióticos tem sido descrito em média três dias após a internação. Naqueles que permanecem internados até 15 dias de vida, a frequência de colonização pode chegar a 60%, aumentando para 90% se a internação for mantida até 30 dias.^{6,7} Este estudo avalia a incidência, evolução clínica, fatores de risco e complicações de sepse hospitalar por *Klebsiella* spp. em três unidades neonatais.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O Hospital das Clínicas Samuel Libânio é hospital geral de referência da rede pública na região sul do estado de Minas Gerais. Na sua Maternidade nascem, em média, 1.578 recém-nascidos/ano. O número de neonatos admitidos nas unidades neonatais onde foi realizado o estudo é de cerca de 390 pacientes/ano. A taxa anual média de infecção hospitalar nesses setores é de 30%. Foi realizado um estudo retrospectivo e prospectivo em todos os recém-nascidos com sepse de origem hospitalar por *Klebsiella* spp. internados no período de primeiro de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2004 nas unidades neonatais do Hospital das Clínicas Samuel Libânio em Pouso Alegre, Minas Gerais: berçário de recém-nascidos prematuros, berçário de recém-nascidos enfermos e UTI neonatal. Nesse período, houve 45 casos de infecção hospitalar por *Klebsiella* spp. com hemoculturas positivas. Os dados dos pacientes foram coletados em protocolo previamente elaborado e abrangiam os sinais clínicos e resultados dos exames laboratoriais. As variáveis analisadas foram: peso de nascimento, idade gestacional, tipo de parto, presença de malformações congênitas, antibióticos utilizados na internação, cateter vascular, nutrição parenteral, intubação traqueal, drenos, procedimentos cirúrgicos, sensibilidade da *Klebsiella* spp. no antibiograma. O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do Hospital das Clínicas Samuel Libânio em 16 de fevereiro de 2004 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 20 de maio de 2004 (projeto de pesquisa nº 392/04). Para o estudo prospectivo foi obtido o consentimento livre e esclarecido dos pais ou responsáveis pelo recém-nascido.

Definição de infecção hospitalar

O diagnóstico de infecção hospitalar foi definido de acordo com o *Center for Diseases Control* (CDC), de Atlanta (EUA), referendado pela Portaria 196/83 do Ministério da Saúde e pela Portaria 2616 de 12 de maio de 1998 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.⁸ Caracteriza-se como infecção hospitalar qualquer uma delas adquirida após a internação do paciente, que se manifesta durante a internação ou mesmo após a alta, quando puder ser relacionada com a hospitalização. Quando se desconhece o período de incubação do microorganismo e não houver evidências clínicas e/ou laboratoriais de infecção no momento da admissão, considera-se infecção hospitalar toda manifestação clínica de infecção 72 horas após a admissão. São também consideradas hospitalares as infecções manifestadas antes de 72 horas, se os pacientes forem submetidos a procedimentos diagnósticos e terapêuticos.

Diagnóstico de sepse

O termo sepse neonatal foi utilizado para descrever a síndrome clínica caracterizada por sinais e sintomas de infecção, acompanhada de bacteriemia no primeiro mês de vida.

Foram considerados sinais clínicos e sintomas sugestivos de infecção: febre, hipotermia, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, crises de apnéia, taquipnéia, taquicardia, bradicardia, letargia, distensão abdominal, vômitos, sangramento digestivo, convulsões, petéquias, plaquetopenia, leucocitose, leucopenia e neutropenia.³

Hemocultura

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

A identificação do microorganismo e antibiograma foi feita por método automatizado, no *Micro Scan Walk Away 96*.

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

Análise estatística

Com o objetivo de caracterizar a amostra estudada, apresentaram-se em forma de tabelas as frequências relativas (%) e absolutas (n) das classes de cada variável qua-

litativa. Para as variáveis quantitativas, foram utilizadas médias para resumir as informações e desvios-padrão mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados.

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

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

RESULTADOS

Incidência

Durante o período de três anos, 45 neonatos apresentaram hemoculturas positivas para *Klebsiella*, com taxa geral de sepse hospitalar por essa enterobactéria de 3,7%; a taxa geral de infecção hospitalar nas unidades neonatais foi superior a 30%, com identificação de *Klebsiella* no sangue em cerca de 10% desses neonatos (Tab. 1). Foram identificadas duas espécies de *Klebsiella* entre os recém-nascidos: *Klebsiella pneumoniae* (91%) e *Klebsiella oxytoca* (9%).

Tabela 1 – Distribuição anual da taxa geral de infecção hospitalar e da taxa de sepse por *Klebsiella spp.* nas unidades neonatais.

Ano	Taxa geral de IH (%)	Taxa de Sepse por <i>Klebsiella Spp.</i> (%)
2002	34,9	4,3
2003	31,8	3,4
2004	31,3	3,5
Média	32,7	3,7

Fatores de risco

Os principais fatores de risco possivelmente relacionados à sepse de origem hospitalar por *Klebsiella spp.* encontrados foram: o uso prévio de antibióticos (95,6%); a prematuridade, presente em 84,4% da casuística; o baixo peso ao nascimento (80%); e o uso de cateter venoso central (48,9%), ocorrendo concomitantemente na maioria dos neonatos. Outros indicadores observados foram o uso de nutrição parenteral, a intubação traqueal e a presença de meningomielocèle (Tab. 2).

Sinais e sintomas

O achado clínico mais freqüente foi letargia, presente em 91% dos pacientes. Outros achados foram os sintomas respiratórios, como taquipnéia (75,6%) e crises de apnéia

(44,4%); e os relacionados ao comprometimento hepático, como icterícia (75,6%), distensão abdominal (66,7%) e hepatomegalia (46,7%), muito freqüentes na sepse por *Klebsiella spp.* As complicações infecciosas multissistêmicas foram freqüentes, principalmente plaquetopenia (82,2%), pneumonia e enterocolite necrosante (8,9%) (Graf. 1).

Tabela 2 – Fatores de risco em 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

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

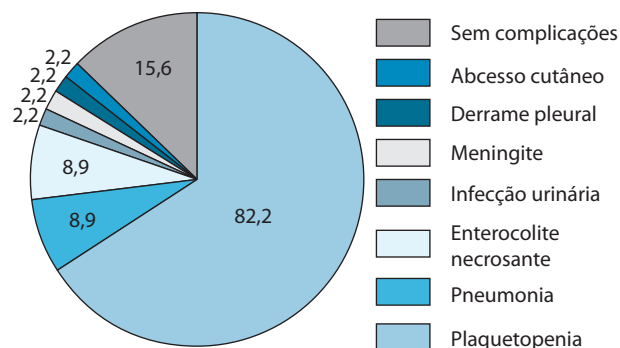


Gráfico 1 - Distribuição de freqüência de complicações (%) dos 45 recém-nascidos com sepse por *Klebsiella spp.*

Alterações hematológicas

A principal alteração observada foi plaquetopenia, presente em 82,2% dos neonatos. Outros achados foram a leucocitose (37,8%), leucopenia (31,1%), índice neutrofílico aumentado (26,7%) e neutropenia (15,6%), comuns em neonatos com sepse. Todos os recém-nascidos apresentaram valores plasmáticos de PCR elevados no momento do diagnóstico de sepse por *Klebsiella spp.*

Mortalidade

A mortalidade foi elevada (11%), sendo que todos os recém-nascidos que faleceram eram portadores de infecções por cepas multirresistentes (Tab. 3). Não foi observada as-

sociação estatística entre a mortalidade e o peso de nascimento inferior a 1,500 g ou entre a mortalidade e a espécie de *Klebsiella* identificada na hemocultura (Tab. 4).

Tabela 3 – Evolução clínica de acordo com o perfil de sensibilidade das cepas de *Klebsiella* spp. no antibiograma.

Perfil de sensibilidade*	Alta n (%)	Óbito n (%)	p
Sensível (n=20)	20 (44)	0 (0)	0,0562
Multiresistente (n=25)**	20 (44)	5 (11)	

* Entre 10 recém-nascidos testados, 6 (60%) mostraram produção de beta-lactamase
** 55,6% dos casos

Tabela 4 – Comparação entre óbito e espécie de *Klebsiella*.

Hemocultura	Alta n (%)	Óbito n (%)	Total	P*
<i>K. oxytoca</i>	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100,0)	
<i>k. pneumoniae</i>	37 (90,2)	4 (9,8)	41 (100,0)	0,387
TOTAL	40 (88,9)	5 (11,1)	45 (100,0)	

* teste Exato de Fisher

DISCUSSÃO

Durante o período de três anos, 45 neonatos apresentaram hemoculturas positivas para *Klebsiella* spp., com taxa geral de sepse hospitalar por essa enterobactéria de 3,7%. As taxas anuais foram semelhantes, ocorrendo 17 casos no ano de 2002 (4,3%), 13 em 2003 (3,4%) e 15 (3,5%) em 2004. A taxa geral de infecção hospitalar nas unidades neonatais foi alta, superior a 30%, com identificação de *Klebsiella* no sangue em cerca de 10% desses neonatos. As espécies de bactérias encontradas nos recém-nascidos foram: *Klebsiella pneumoniae* (91%) e *Klebsiella oxytoca* (9%). Gupta⁴ relatou a *Klebsiella pneumoniae* como agente etiológico em 4% na sepse tardia em recém-nascidos de muito baixo peso e de 6% entre todos os recém-nascidos. Embora a *Klebsiella pneumoniae* seja a espécie mais freqüentemente observada, a *Klebsiella oxytoca* tem sido relatada em surtos de infecção hospitalar em UTI neonatal.⁹ Os principais fatores de risco relacionados à sepse de origem hospitalar por *Klebsiella* spp. encontrados foram o uso prévio de antibióticos, a prematuridade, o baixo peso ao nascimento e o uso de cateter venoso central, que ocorreram concomitantemente na maioria dos neonatos. Outros fatores observados foram o uso de nutrição parenteral, a intubação traqueal e a presença de meningocelose. Embora esses fatores já sejam bem conhecidos e descritos em várias publicações^{10,11}, torna-se difícil eliminá-los, devido à complexidade do atendimento de neonatos prematuros ou portadores de doenças graves.

O fator de risco mais freqüentemente observado foi o uso prévio de antibióticos (95,6%), mostrando a im-

portância do controle rigoroso da administração desses medicamentos em unidades neonatais. Vários autores^{12,13} descreveram o uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro como fator de risco importante para a sepse neonatal por bacilos Gram-negativos, sendo que o uso de antibióticos de amplo espectro em UTI neonatal favorece a seleção de bactérias multiresistentes.^{13,14} Jain et al.¹⁵ demonstraram que o uso de antibióticos foi o fator de risco mais importante para a aquisição de sepse por espécies de *Klebsiella* produtoras de betalactamase de espectro estendido. Na casuística aqui apresentada, embora somente 10 amostras tenham sido testadas para verificar a produção de beta-lactamase, observou-se positividade na maioria dos casos (60%), indicando a necessidade de implementação de medidas de controle. A prematuridade, presente em 84,4% da casuística desse estudo, é reconhecidamente um fator de risco muito importante para a aquisição de infecção neonatal. Observou-se que entre os recém-nascidos pré-termo a maioria (53,3%) apresentava idade gestacional inferior a 34 semanas, confirmando esse comportamento. Sastre et al.¹⁶, em estudo multicêntrico na Espanha, em hospitais de nível terciário, relataram incidência significativamente mais alta de sepse por patógenos Gram-negativos entre recém-nascidos de muito baixo peso. O uso do cateter venoso central em 48,9% dos neonatos desse trabalho é descrito por vários autores como importante fator de risco para a aquisição de bacilos Gram-negativos multiresistentes em recém-nascidos.¹¹ Sua importância, numa população imunologicamente comprometida, como é o caso dos recém-nascidos. Está diretamente relacionada ao tempo de permanência do cateter, que aumenta o risco de colonização e desenvolvimento de sepse.

O achado clínico mais freqüente foi letargia, presente em 91% dos pacientes. Destacando-se a inespecificidade dos sinais e sintomas de sepse em recém-nascidos. Outras ocorrências verificadas foram taquipnéia (75,6%), crises de apnéia (44,4%), icterícia (75,6%), distensão abdominal (66,7%) e hepatomegalia (46,7%). As complicações infecciosas multissistêmicas foram observadas em 37 (82,2%) neonatos que apresentaram plaquetopenia, além de pneumonia e enterocolite necrosante (8,9%).

Cordero et al.¹⁷ descreveram a experiência de 17 anos na sepse por enterobactérias em uma unidade de terapia intensiva, nos Estados Unidos, e relacionaram a *Klebsiella pneumoniae* às complicações como pneumonia e trombocitopenia prolongada. Destaca-se neste trabalho, a plaquetopenia, presente em 82,2% dos neonatos, e aumento dos valores de proteína C reativa, como marcadores importantes para sepse em neonatos.

A mortalidade entre os 45 recém-nascidos foi elevada (11%), sendo semelhante ao resultado obtido por Benjamin et al. (2004), que descreveram a mortalidade na bacteremia por Gram-negativos, relatando taxas de mortalidade nas infecções por *Klebsiella* sp. entre 10 e 20%.¹⁰ Todos os neonatos que faleceram eram portadores de infecção por

cepas de *Klebsiella* sp. multirresistentes, indicando que estas cepas causaram infecções de mais gravidade. Os dados aqui apresentados revestem-se de grande importância, pois mostram que o combate ao aparecimento de resistência bacteriana em unidades neonatais deve ser considerado medida prioritária para diminuir a mortalidade associada à sepse hospitalar.

SUMMARY

Objectives: To evaluate the incidence of different species of *Klebsiella* causing hospital-acquired sepsis in newborns, the risk factors possibly related to hospital-acquired sepsis by *Klebsiella* sp. and the clinical evolution according to the sensitivity profile to antimicrobial drugs. **Methods:** Retrospective and prospective study in 45 newborns with hospital-acquired sepsis by *Klebsiella* sp. admitted between January 2002 and December 2004 at three Neonatal Units. The analysis of the medical records of all newborns with sepsis diagnosis by *Klebsiella* sp. of hospital origin and positive hemoculture for *Klebsiella* spp. was performed. **Results:** During the study period, the general rate of hospital-acquired sepsis by *Klebsiella* spp. was 3.7%, with the identification of *Klebsiella pneumoniae* (91%) and *Klebsiella oxytoca* (9%). The most significant risk factors were: previous use of antibiotics (95.6%), prematurity (84.4%), and central venous catheter (48.9%). The most frequent signs and symptoms were: lethargy (91%), tachypnea (75.6%), jaundice (75.6%), abdominal distension (66.7%), hepatomegaly (46.7%), and apnea crises (44.4%). Infectious multisystemic complications were frequent, with thrombocytopenia (82.2%), pneumonia and necrotizing enterocolitis (8.9%) the most frequently observed. Important hematological alterations were observed as thrombocytopenia. All newborns presented PCR values > 10 mg/l: 45 (100%). Regarding mortality, 5 (11%) newborns died, all harboring multi-resistant strain infections. **Conclusions:** Sepsis by *Klebsiella* spp. was frequent in neonatal units, with high rates of complications and mortality. All newborns that died harbored multi-resistant *Klebsiella* strains.

Key words: Neonatal Sepsis, *Klebsiella*, Newborn infant

REFERÊNCIAS

- Aggarwal R, Sarkar N, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in newborn. Indian J Pediatr. 2001;68:1143-7.
- Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR et al. Early onset sepsis in very low birth weights neonates. A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1996; 129:72-80.
- Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2001. p. 943-98.
- Gupta A. Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit – *Klebsiella pneumoniae*. Semin Perinatol 2002; 26:340-5.
- Roilides E, Kyriakides G, Kadiltoglou I, Farmaki E, Venzon D, Katsaveli A, Kremepoulos G. Septicemia due to multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: a case control study. Am J Perinatol 2000; 17: 35-9.
- Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. J Pediatr 1978; 93: 288-93.
- Royle J, Halasz S, Eagles G, Gilbert G, Dalton D, Jelfs P, Isaacs D. Outbreaks of extended spectrum betalactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1999; 80: 64-8.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 2616 de 12 de Maio de 1998. [Citado em 12 jun. 2006] Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.
- Reiss I, Borkhardt A, Fussle R, Sziegoleit A, Gortner L. Disinfectant contaminated with *Klebsiella oxytoca* as a source of sepsis in babies. Lancet 2000; 356: 310.
- Benjamin Jr DK, De Long ER, Cotten CM, Garges HP, Clark RH. Postconception age and other risk factors associated with mortality following gram-negative rod bacteremia. J Perinatol 2004; 24:169-74.
- Saimon L. Risk factors for Hospital-acquired infections in the NICU. Sem Perinatol 2002; 6:315-21.
- Asensio A, Oliver A, Gonzalez-Diego P, Baquero F, Perez-Diaz JC, R Cobo J et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. Clin Infect Dis 2000; 30: 55-60.
- Waggoner LA, Donowitz LG. Infection in newborns. In: Wenzel RP. Prevention and control of nosocomial infections. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 1019-38.
- Flidel-Rimon O, Leibovitz E, Juster-Reicher A, Amitay M, Miskin A, Rarak Y, et al. An outbreak of antibiotic multi-resistant *Klebsiella* at the neonatal intensive care unit. Am J Perinatol 1996; 13: 99-102.
- Jain A, Roy I, Gupta MK, Kumar M, Agarwal SK. Prevalence of extended-spectrum betalactamase-producing Gram-negative bacteria in septicemic neonates in a tertiary care hospital. J Med Microbiol 2003; 52: 421-5.
- Sastre JBL, Cotallo DC, Colomer BF and Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. J Perinat Med 2002; 30:149-57.
- Cordero L, Rau R, Taylor D, Ayers LW. Enteric gram-negative bacilli Bloodstream infections: 17 years experience in a neonatal intensive care unit. Am J Infect Control 2004; 32:189-95.