



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ANDRESSA MIDORI SAKAI

**COLONIZAÇÃO HOSPITALAR POR MICRORGANISMOS
MULTIRRESISTENTES E DESCOLONIZAÇÃO APÓS A
ALTA DE BEBÊS E SUAS MÃES**

Londrina
2018

ANDRESSA MIDORI SAKAI

**COLONIZAÇÃO HOSPITALAR POR MICRORGANISMOS
MULTIRRESISTENTES E DESCOLONIZAÇÃO APÓS A
ALTA DE BEBÊS E SUAS MÃES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Estadual de Londrina (UEL), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Gilselena Kerbauy
Lopes

Londrina
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Sakai, Andressa Midori.

Colonização hospitalar por microrganismos multirresistentes e descolonização após a alta de bebês e suas mães / Andressa Midori Sakai. - Londrina, 2018.
72 f. : il.

Orientador: Gilselena Kerbauy Lopes.

Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, 2018.
Inclui bibliografia.

1. Recém-nascido prematuro - Tese. 2. Relações mãe-filho - Tese. 3. Unidades de terapia intensiva neonatal - Tese. 4. Farmacorresistência bacteriana múltipla - Tese. I. Lopes, Gilselena Kerbauy. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. III. Título.

ANDRESSA MIDORI SAKAI

**COLONIZAÇÃO HOSPITALAR POR MICRORGANISMOS
MULTIRRESISTENTES E DESCOLONIZAÇÃO APÓS A ALTA DE
BEBÊS E SUAS MÃES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Estadual de Londrina (UEL), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Gilselena Kerbauy
Lopes
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof^a. Dr^a. Edilaine Giovanini Rossetto
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof^a. Dr^a. Sueli Fumie Yamada Ogatta
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 14 de dezembro de 2018.

Dedicatória

*À Deus, pela sua presença constante me guiou nessa jornada, dando-me sabedoria,
discernimento e forças para superar os obstáculos.*

À minha Bathian e meu Dithan, Luzia e Tsugio, minha saudade diária.

*Aos meus pais, Jorge Sakai e Sandra Sakai e ao meu irmão Seidi Sakai que sempre
me incentivaram.*

Ao meu namorado, Juliano Radighieri, que é minha base e minha rede de apoio.

*À minha orientadora, Giselena Kerbauy, por todos os ensinamentos durante esse
processo de formação.*

Agradecimentos

A **Deus**, pela sua forte e generosa presença em cada momento da minha vida, me guiando e discernindo.

Aos meus amados pais, **Sandra Sayuri Sakai** e **Jorge Ioshio Sakai**. Mãe obrigada por ser minha fortaleza e minha base. Pai obrigada por cada incentivo e por sempre me mostrar que posso ir além. Amo vocês!

Ao meu namorado e melhor amigo, **Juliano Radighieri**. Obrigada por todo amor, cuidado, apoio, paciência, incentivo e compreensão nesses anos de formação. Você é meu exemplo de persistência e amor ao próximo!

Ao meu irmão e minha cunhada, **Seidi Sakai** e **Mariele Volpi**, obrigada por sempre estarem presentes, apesar da distância, vocês são meu exemplo de bondade e perseverança.

A minha orientadora, **Profª Drª. Gilselena Kerbauy**, agradeço por me orientar e tornar esse caminho da pesquisa mais leve e prazeroso. Obrigada por me incentivar a ser uma profissional que faça a diferença, por confiar nas minhas competências e por cada ensinamento compartilhado. Você é um dos meus maiores exemplos como pessoa e profissional! Ser sua orientanda foi um dos maiores prazeres na vida acadêmica.

A **Profª Drª Edilaine Giovanini Rossetto**, por participar de todas as etapas deste mestrado com contribuições valiosas e fundamentais. Obrigada pela paciência e por todos os ensinamentos.

A **Profª Drª Sueli Fumie Yamada Ogatta**, por estar sempre disponível para contribuir com minha formação, por compartilhar valiosas experiências no transcorrer da pesquisa. Obrigada pela incansável disposição.

A **Profª Drª Márcia Regina Eches Perugini**, por todo apoio no decorrer da pesquisa. Obrigada pela paciência e por compartilhar sua rica experiência em microbiologia.

A **Profª Drª Adriana Valongo Zani** por aceitar em participar da banca examinadora deste trabalho.

Aos docentes que contribuíram com a minha formação profissional durante a graduação, residência e mestrado e por me inserirem na trajetória científica. Em especial as professoras **Marcia Eiko Karino, Maria do Carmo Fernandez Lourenço Haddad, Mara Solange Gomes Delarozza, Marli Terezinha Oliveira Vannuchi.**

À **Universidade Estadual de Londrina**, aos **Docentes do curso de Enfermagem** e do **Programa de Mestrado em Enfermagem**, por conduzirem com maestria todos os ensinamentos compartilhados. Orgulho de levar o sobrenome UEL.

Aos profissionais da **Unidade Neonatal** e do **Hospital Universitário de Londrina**, pela contribuição no desenvolvimento da pesquisa.

Ao **Laboratório de Microbiologia HU-UEL**, pela disposição em realizar as análises microbiológicas e pelo excelente trabalho realizado.

Ao **Laboratório de Ecologia Microbiana**, pela contribuição durante a coleta das culturas.

A **Residência em Neonatologia de Enfermagem**, pelo apoio no decorrer na pesquisa.

As alunas de iniciação científica **Leila Pegoraro, Kauana Pereira, Renata Silva, Isabela Carolina**, pela contribuição no processo de coleta de dados.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos no decorrer do curso de mestrado.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico** (CNPq) pela concessão do financiamento que fomentou essa pesquisa.

A colabora e amiga **Marta Almeida**, você foi um dos maiores presentes durante esse processo, obrigada pela contribuição imensurável durante a coleta das culturas.

Ao **Renne Rodrigues**, pelas contribuições nas análises estatísticas e por compartilhar seus conhecimentos.

Aos meus amigos de longa data **Helder Reggiani, Maiara Gonçalves e Roger Reggiani**, obrigada por todos esses anos de amizade e amor.

As minhas amigas da graduação e da vida **Bianca Zanardi, Érika Izaias, Érika Watanabe, Gabriela Moreira e Jaqueline Uelse**, obrigada pela amizade, carinho e cumplicidade de todos esses anos.

Aos meus amigos **Jamille Depieri Santos e Luciano Santos**, obrigada pela amizade e companheirismos compartilhados todos esses anos.

Aos discentes do Programa de Mestrado, em especial as minhas amigas **Patrícia Francisquini, Natalia Marciano, Natália Binotto, Maria Piassa e Thammy Nakaya**, percorrer esse caminho ao lado de vocês foi mais leve. Obrigada!

Às **mães e bebês**, pela participação e imensa contribuição para pesquisa.

**Se você consegue sonhar algo,
consegue realizá-lo**

“Walt Disney”

SAKAI, Andressa Midori. **Colonização hospitalar por microrganismos multirresistentes e descolonização após a alta de bebês e suas mães**. 2018. 72 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

RESUMO

A resistência aos antimicrobianos é um desafio para os profissionais de saúde em consequência da limitação na eficácia da terapia antimicrobiana. A colonização por microrganismos multirresistentes é considerada um fator de risco para infecção neonatal. O objetivo do estudo foi explorar o processo de colonização por microrganismos multirresistentes de bebês hospitalizados com suas mães, e determinar o período para descolonização espontânea por estes microrganismos após a alta. Trata-se de estudo exploratório, prospectivo, realizado com bebês colonizados por microrganismos multirresistentes e suas respectivas mães durante hospitalização em Unidade Neonatal de um hospital universitário, e acompanhados após a alta no contexto extra-hospitalar até a descolonização, no período de janeiro de 2014 a setembro de 2018. Os resultados foram apresentados em dois artigos, sendo a amostra do artigo 1 composta por 433 binômios elegíveis para a pesquisa que se propôs a explorar o processo de colonização de bebês e suas mães. No segundo artigo, a coorte foi composta por 52 bebês seguidos prospectivamente até a descolonização. Os resultados mostraram que, quanto ao processo de colonização do bebê e suas mães, a incidência de colonização foi de 28,4% e 15,5%, respectivamente. Entre os binômios estudados, 30 (6,9%) estavam ambos colonizados por microrganismos multirresistentes. Mães de bebês colonizados (24,4%) apresentaram maior chance para colonização quando comparadas às mães de bebês não colonizados (11,9%) (OR=2,38 / IC=1,39 – 4,07 / p=0,002). As variáveis perinatais relacionadas a colonização bebê e do binômio foram: prematuridade, extremo baixo peso ao nascer e aleitamento materno não exclusivo (p<0,05). O uso de 3 ou mais classes de antimicrobiano foi a única variável que se relacionou com a colonização tanto do bebê como de sua mãe e do binômio. Os microrganismos Gram-negativos produtores de β -Lactamase de espectro estendido (ESBL) foram mais frequentes nas culturas de alta do binômio, sendo que 35,9% dos bebês foram colonizados com *Klebsiella* spp. ESBL e 42,0% das mães com *Escherichia coli* ESBL, ainda 50,0% do binômio foi colonizado com *E. coli* ESBL. Quanto ao estudo do período de descolonização, os bebês seguidos no contexto extra-hospitalar eram a maioria prematuros (84,6%) e com baixo peso ao nascer (76,9%), permaneceram internados por mediana de 27 dias (8 \pm 124). As variáveis perinatais e clínicas dos bebês não estiveram relacionados ao período de descolonização maior ou menor que 3 meses. O período médio de descolonização foi de 3,4 meses, variando de 1 a 9 meses. *E. coli* ESBL foi o microrganismo que apresentou a maior média no intervalo de tempo para descolonização (5,2 meses), seguido por *Serratia marcescens* ESBL (4 meses) e *Klebsiella* spp. ESBL (3 meses). Os dados desta pesquisa evidenciaram que as mães de bebês colonizados apresentam maior chance para colonização por microrganismos multirresistentes e que as variáveis perinatais e clínicas do bebê estão relacionados com a colonização por microrganismos multirresistentes. Quanto ao período de descolonização dos bebês no ambiente extra-hospitalar variou conforme a espécie do microrganismo multirresistentes, com média de 3,4 meses.

Palavras-chave: Recém-nascido prematuro. Relações mãe-filho. Unidades de terapia Intensiva neonatal. Farmacorresistência bacteriana múltipla.

SAKAI, Andressa Midori. **Hospital colonization by multidrug-resistant microorganisms and decolonization after hospital discharge of babies and their mothers**. 2018. 72 p. Dissertation (Master's Degree in Nursing) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

ABSTRACT

Resistance for the antimicrobials is a challenge for health professionals due to the limitation in the efficacy of antimicrobial therapy. The colonization multidrug-resistant microorganisms is considered a risk factor for neonatal infections. The objective of this study was to explore the colonization process by multidrug-resistant in hospitalized babies with their mothers and determine the period for spontaneous decolonization by these microorganisms after their hospital release. This was an exploratory and prospective study on babies who were colonized by multidrug-resistant microorganisms and their respective mothers during their hospitalization in the neonatal ward at the university hospital and after their release under outpatient care until decolonization, from the period of January 2014 to September 2018. The results were presented in two articles, with a sample size, in article 1, of 433 eligible binomials in the study that explored the colonization process in babies and their mothers. In the second article, the cohort was made up of 52 babies who were followed prospectively until decolonization. The results, in relation to the colonization process of the babies and their mothers, revealed a colonization incidence of 28.4% and 15.5%, respectively. Among the binomials (mother and child) studied, 30 (6.9%) were both colonized by multidrug-resistant microorganisms. Mothers of colonized babies (24.4%) demonstrated a higher chance of colonization in comparison to mothers of non-colonized babies (11.9%) (OR=2.38 / IC=1.39 – 4.07 / p=0.002). The neonatal variables in relation to the colonization of babies and binomial were: prematurity, extreme very low birth and non-exclusive maternal breastfeeding. The use of 3 or more antimicrobial classes was the only variable related with colonization of both the babies and the mothers from the binomial. Gram-negative microorganisms ESBL-producer were more frequent in the cultures of the binomial, with 35.9% of the babies colonized with *Klebsiella* spp. ESBL and 42.0% of the mothers with *Escherichia coli* ESBL. Yet, 50% of binomial were colonized with *E. coli* ESBL. Regarding to the study of the period of decolonization, most of the babies who was followed as out patients were premature (84.6%), underweight at birth (76.9%), and hospitalized on average 27 days (8±124). The perinatal and clinical variables of babies were not related to the decolonization period, which was longer or shorter than 3 months. The average period of decolonization was 3.4 months, ranging from 1 to 9 months. *E. coli* ESBL was the microorganism that presented the longest average in decolonization time (5.2 months), followed by *Serratia marcescens* ESBL (4 months) and *Klebsiella* spp. ESBL (3 months). Data of this study evidenced that the mothers with colonized babies had a higher chance by multidrug-resistant microorganism colonization and the The perinatal and clinical variables for the babies were related with the colonization by multidrug-resistant microorganism. In relation to the decolonization period of babies under outpatient care varied according the species of multidrug-resistant microorganism, with an average of 3.4 months.

Keywords: Premature. Intensive Care Neonatal. Mother-Child Relations. Multiple Antibacterial Drug Resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ESTUDO 1

- Figura 1** – Fluxograma do delineamento da amostragem do estudo. Paraná, Brasil, 2014 - 2018.....24
- Figura 2** – Diagrama da amostragem do estudo e a incidência de colonização na alta hospitalar de bebês e suas mães. Paraná, Brasil, 2014 – 201827
- Figura 3** – Diagrama de Venn ilustrando a colonização por microrganismos multirresistentes entre os binômios mãe-filho ($n=433$) procedentes de uma unidade neonatal. Paraná, Brasil, 2014 – 201831
- Figura 4** – Distribuição dos microrganismos multirresistentes ($n=226$) de acordo com o perfil de resistência identificado nas culturas de colonização de alta do bebê ($n=123$), da mãe ($n=62$) e do binômio ($n=11$) no contexto de uma unidade neonatal. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.35

ESTUDO 2

- Figura 1** – Fluxograma do delineamento da amostragem do estudo. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.....47
- Figura 2** – Microrganismos multirresistentes presentes nas culturas de colonização coletadas no momento da alta dos bebês ($n=52$) em uma unidade neonatal. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.....50
- Figura 3** – Número de bebês colonizados e descolonizados por microrganismos multirresistentes contexto domiciliar ($n=52$) de acordo com o período em meses após a alta. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.51
- Figura 4** – Período de colonização após a alta e descolonização de acordo com os microrganismos multirresistentes em bebês no contexto domiciliar. Paraná, Brasil, 2014 – 2018..52

LISTA DE TABELAS

ESTUDO 1

- Tabela 1** – Associação das variáveis perinatais e clínicas dos bebês ($n=433$) com a colonização por microrganismos multirresistentes na alta da unidade neonatal. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.28
- Tabela 2** – Associação da terapia antimicrobiana neonatal com a colonização do bebê e suas mães ($n=433$) por microrganismos multirresistentes na alta da unidade neonatal. Paraná, Brasil, 2014 – 2018... ..30
- Tabela 3** – Associação das variáveis clínicas e demográficas dos bebês em relação a colonização do binômio ($n=433$) na alta da unidade neonatal. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.32
- Tabela 4** – Frequência das espécies de microrganismos multirresistentes isoladas de culturas de colonização na alta do bebê, da mãe e do binômio no contexto de uma unidade neonatal ($n=232$). Paraná, Brasil, 2014 – 2018.....34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µg	Micrograma
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AME	Aleitamento Materno Exclusivo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CR	Carbapenêmicos Resistentes
CRE	Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos
CTX	Cefotaxima
CVC	Cateter Venoso Central
DP	Desvio padrão
ESBL	<i>Extended Spectrum β-lactamase</i>
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
g	Gramas
IC	Intervalo de confiança
ITQ	Intervalo Interquartilico
mL	Mililitro
MOMR	Microrganismos Multirresistentes
MRSA	<i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TSB	<i>Tryptic Soy Broth</i>
UCIN	Unidade de Cuidados Intermediários Neonatal
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VPM	Ventilação Pulmonar Mecânica
VRE	<i>Vancomycin-resistant Enterococcus</i>

SUMÁRIO

1	CONTEXTUALIZAÇÃO	15
2	ESTUDO 1	19
2.1	INTRODUÇÃO.....	22
2.2	MÉTODO.....	23
2.3	RESULTADOS.....	27
2.4	DISCUSSÃO.....	35
2.5	CONCLUSÃO.....	38
2.6	AGRADECIMENTOS.....	38
2.7	REFERÊNCIAS.....	38
3	ESTUDO 2	42
3.1	INTRODUÇÃO.....	45
3.2	MÉTODO.....	46
3.3	RESULTADOS.....	49
3.4	DISCUSSÃO.....	52
3.5	CONCLUSÃO.....	55
3.6	AGRADECIMENTOS.....	55
3.7	REFERÊNCIAS.....	55
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
	REFERÊNCIAS	62
	APÊNDICE	66
	APÊNDICE A – Instrumento de Coleta de Dados.....	67
	ANEXO	68
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina.....	69

1 Contextualização



1 Contextualização

O início do processo de colonização neonatal era conhecido tradicionalmente após o rompimento da membrana placentária (MOLES et al., 2013). No entanto, estudos recentes mostram que o bebê não nasce estéril e que a colonização pode ser iniciada ainda intra-útero (GENSOLLEN et al., 2016), visto que comunidades bacterianas foram encontradas no líquido amniótico, na placenta (COLLADO et al., 2016) e no mecônio de recém-nascidos (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010; MOLES et al., 2013), o que pode influenciar na modulação da microbiota neonatal.

O tipo de parto também influencia na diversidade e no padrão da colonização (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010, 2016; RUTAYISIRE et al., 2016). Recém-nascidos por parto vaginal apresentam microrganismos semelhantes aos da microbiota vaginal da mãe, enquanto bebês nascidos de parto cesárea são colonizados por microrganismos presentes na pele materna (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010).

Outro fator determinante na colonização da microbiota neonatal é o tipo de alimentação. Recém-nascidos que recebem aleitamento materno exclusivo (AME) apresentam crescimento de microrganismos intestinais considerados benéficos para saúde, denominados actinobacterias, e especialmente de bifidobactérias. Em contrapartida, a microbiota de bebês alimentados por fórmula é mais diversificada e com características semelhantes a de uma criança mais velha (RAUTAVA, 2016).

A contribuição da mãe para formação da microbiota saudável do bebê vai além da amamentação, e se inicia desde o período gestacional, estendendo-se até o pós-parto (VALENTINE et al., 2018), onde a troca de microrganismos se dá pelo contato pele a pele, e neste sentido a microbiota materna influencia e molda a colonização da microbiota neonatal (HARTZ; BRADSHAW; BRANDON, 2015). O contato pele a pele também contribui no controle das infecções neonatais, na redução do tempo de internação, no ganho de peso de bebês de muito baixo peso e na diminuição da mortalidade (CONDE-AGUEDELO; DÍAZ-ROSSELLO, 2016).

Distanciando-se das melhores evidências para aquisição de uma microbiota saudável, os recém-nascidos prematuros são encaminhados para unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) onde são submetidos a

1 Contextualização

procedimentos invasivos e permanecem em constante interação com os profissionais de saúde, processos que aumentam o risco de colonização microbiana por patógenos hospitalares, em especial os microrganismos multirresistentes (MOMR) (HARTZ; BRADSHAW; BRANDON, 2015).

No contexto de uma UTIN, o contato pele a pele entre mãe e filho pode ser limitado pelo uso de paramentações referentes às precauções de contato, instituídas para bebês colonizados ou infectados por MOMR com intuito de reduzir a disseminação da resistência antimicrobiana (ANVISA, 2013; BANACH et al., 2018; REIS et al., 2015).

Ainda durante o período de hospitalização nas UTIN, os bebês realizam tratamento com antimicrobianos de amplo espectro, que contribui para seleção de MOMR, devido à pressão seletiva desencadeada pela exposição prolongada a esses fármacos (CLOCK et al., 2017).

A seleção de MOMR nas UTINs associada aos fatores intrínsecos do bebê prematuro, relacionados à imaturidade do sistema imunológico, gastrointestinal e das barreiras cutâneas (HOOVEN; POLIN, 2014), o torna mais suscetível ao desenvolvimento de infecções pelos MOMR (SEPTIMUS; SCHWEIZER, 2016).

A resistência aos antimicrobianos é considerada um problema de saúde pública e representa uma ameaça importante para toda população, sendo responsável por diversas infecções e um desafio para os profissionais de saúde, consequência da limitação na eficácia dos antimicrobianos (CDC, 2013). Além disso, a colonização por MOMR é considerada um fator de risco para infecção neonatal (BARBOSA, 2016; ITANI et al., 2017; SEPTIMUS; SCHWEIZER, 2016), e dentre os principais agentes estão os bacilos Gram-negativos *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) e os cocos Gram-positivos, em especial *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina/oxacilina (MRSA) (FOLGORI et al., 2016).

Considerando que o bebê pode ser colonizado por MOMR (CLOCK et al., 2017; PARM et al., 2011) e que estes podem se tornar constituintes de sua microbiota, é importante investigar o período que o mesmo permanece colonizado no contexto domiciliar, após a alta hospitalar.

1 Contextualização

O tempo de descolonização na população adulta já foi evidenciado (FELDMAN et al., 2013; HAVERKATE et al., 2014; LUCET; KOULENTI; ZAHAR, 2014; ZIMMERMAN et al., 2013). Algumas estratégias utilizadas para descolonização em adultos não é recomendada para a população neonatal, como exemplo a descolonização com banho de clorexidina, devido a imaturidade das barreiras da pele e o risco da toxicidade e absorção sistêmica do produto (NELSON et al., 2014).

Conhecer o processo de descolonização em bebês irá auxiliar na implementação de medidas de prevenção da disseminação de MOMR na comunidade, visto que bebês colonizados podem disseminar esses microrganismos para seus respectivos familiares após a alta (LÖHR et al., 2013). Além disso, identificar o período de descolonização pode contribuir para práticas seguras no ambiente intra-hospitalar, no momento da readmissão de pacientes colonizados, relacionadas com a continuidade ou descontinuidade da precaução de contato. (HAVERKATE et al., 2014; LUCET; KOULENTI; ZAHAR, 2014).

Diante do exposto, existe uma lacuna do conhecimento sobre o período de descolonização por MOMR em bebês e também pouco se sabe sobre o papel da mãe na colonização, aquisição e transmissão de MOMR para seu filho, assim surgiram as seguintes perguntas de pesquisa:

- Qual a associação da colonização por microrganismos multirresistentes de bebês hospitalizados com suas mães no contexto de uma unidade de cuidados intensivos neonatal?
- Qual o período de descolonização espontânea por microrganismos multirresistentes aos antimicrobianos em bebês após a alta de uma unidade de cuidados intensivos neonatal?

Para responder as questões de pesquisa, este estudo teve como objetivos:

- Explorar o processo de colonização por microrganismos multirresistentes de bebês hospitalizados e suas mães no contexto de uma unidade de cuidados intensivos neonatal;

1 *Contextualização*

- Determinar o período para descolonização espontânea por microrganismos multirresistentes em bebês após a alta de uma unidade de cuidados intensivos neonatal.

2 *Estudo 1*



**COLONIZAÇÃO POR MICRORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE BEBÊS
HOSPITALIZADOS E SUAS MÃES NO CONTEXTO DE UMA UNIDADE
NEONATAL**

RESUMO

Objetivo: Explorar o processo de colonização por microrganismos multirresistentes de bebês hospitalizados com suas mães no contexto de uma unidade neonatal. **Método:** Estudo de caso, exploratório, prospectivo, realizado com bebês internados na Unidade Neonatal de um hospital universitário e suas respectivas mães, no período entre janeiro de 2014 e fevereiro de 2018. A amostra foi composta por 433 binômios mãe-filho, que realizaram a coleta de cultura de colonização no momento da alta do bebê, por meio de dois swabs das regiões oral, nasais, axilares, inguinais e retal. Os dados foram analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 20.0. As variáveis foram avaliadas por medidas de tendência central e dispersão, com realização do teste *Qui-quadrado* de Pearson e regressão logística binária para avaliação da associação. Adotou-se a significância estatística de 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** A incidência de colonização foi de 28,4% para os bebês e 15,5%, para suas mães. Entre os binômios, 30 (6,9%) estavam ambos colonizados por microrganismos multirresistentes, e destes, 11 (36,7%) apresentavam mesmo perfil microbiológico de resistência antimicrobiana. Mães de bebês colonizados (24,4%) apresentaram maior chance para colonização quando comparadas às mães de bebês não colonizados (11,9%) (OR=2,38 / IC=1,39 – 4,07 / $p=0,002$). Foram relacionados a colonização do bebê a prematuridade, o extremo baixo peso ao nascer e o aleitamento materno não exclusivo na alta ($p > 0,05$). A terapia antimicrobiana foi a única variável que se relacionou tanto com a colonização do bebê, como da mãe e do binômio, independente dos fatores gestacionais. Os microrganismos Gram-negativos produtores de ESBL foram mais frequentes nas culturas de alta do binômio, sendo que 35,9% dos bebês foram colonizados com *Klebsiella* spp. ESBL e 42,0% das mães com *Escherichia coli* ESBL e ainda 50,0% dos binômios foram colonizados por *E. coli* ESBL. **Conclusão:** O estudo evidenciou que as mães de filhos colonizados por microrganismos multirresistentes apresentaram maior chance para colonização. E as variáveis clínicas e perinatais estiveram relacionados com a colonização do binômio.

Palavras-chave: Recém-nascido prematuro. Relações Mãe-Filho. Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. Farmacorresistência Bacteriana Múltipla.

**COLONIZATION BY MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS OF
HOSPITALIZED NEWBORNS AND THEIR MOTHERS IN THE NEONATAL UNIT
CONTEXT**

ABSTRACT

Objective: To explore the multidrug-resistant microorganism colonization of hospitalized babies and their mothers in the neonatal unit context. **Method:** An exploratory, prospective case study conducted with hospitalized babies and their mothers in the Neonatal Unit at the university hospital, from the period of January 2014 to February 2018. The sample was composed of 433 binomials (mother-child), who had colonization culture sample taken at the moment of the baby's release, via 2 swabs in the oral, nasal, axillary, inguinal and rectal regions. The data was analyzed using the *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* program version 20.0. The variables were evaluated by central tendency and dispersion measures, using Pearson Chi-square test and binary logistic regression for association evaluation. There was a significance statistic of 5% ($p < 0.05$). **Results:** The colonization incidence was 28.4% for babies and 15.5% for their mothers. Among the binomials, 30 (6.9%) were both colonized by multi-resistant microorganisms, and of these, 11 (36.7%) presented the same antimicrobial-resistance profile. Mothers of colonized babies (24.4%) demonstrated a higher chance of colonization in comparison to mothers of non-colonized babies (11.9%) ($OR=2.38$ / $IC=1.39 - 4.07$ / $p=0.002$). Relationships were drawn with the baby colonization to prematurity, extreme very low birth weight and non-exclusive maternal breastfeeding ($p > 0.05$). The antimicrobial therapy was the only variable related with the colonization of both the newborns and the mothers, independent of gestational factors. Gram-negative microorganisms ESBL-producers were more frequent in the cultures of the binomial, with 35.9% of the babies colonized with *Klebsiella* spp. ESBL and 42.0% of the mothers with *Escherichia coli* ESBL. Yet, 50% of binomial was colonized with *E. coli* ESBL. **Conclusion:** The data of this study showed evidence that the mothers with colonized babies had a higher chance of colonization with multidrug-resistant microorganism. The perinatal and clinical variables for the babies were related with the colonization of the binomial.

Keywords: Premature. Intensive Care Neonatal. Mother-Child Relations. Multiple Antibacterial Drug Resistance

2.1 INTRODUÇÃO

O vínculo afetivo entre mãe-filho, criado desde a gestação, contribui para o desenvolvimento físico, emocional e psicológico do bebê (FERNÁNDEZ MEDINA et al., 2018), além de auxiliar no desenvolvimento biológico da microbiota do bebê, pois desde o período gestacional o microbioma materno influencia na colonização neonatal (MUELLER et al., 2015; VALENTINE et al., 2018).

Sendo assim, a mãe tem papel fundamental na constituição e regulação da microbiota saudável do seu filho, considerando que os primeiros microrganismos são adquiridos intra-útero, e posteriormente pelo canal vaginal e pele materna (COLLADO et al., 2016; DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010; MOLES et al., 2013; VALENTINE et al., 2018).

Em contrapartida, recém-nascidos prematuros são separados de suas mães logo após o nascimento e encaminhados para Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (HARTZ; BRADSHAW; BRANDON, 2015; ITANI et al., 2017).

No ambiente da terapia intensiva, o uso extensivo de antimicrobianos contribui para seleção de microrganismos multirresistentes (MOMR) (CLOCK et al., 2017). Esses microrganismos por sua vez, infectam e colonizam os bebês, além de contaminar o ambiente (BOKULICH; MILLS; UNDERWOOD, 2013; HARTZ; BRADSHAW; BRANDON, 2015).

Os MOMR ameaçam a saúde humana devido a limitação de antimicrobianos disponíveis para o tratamento de infecções, que por consequência podem se tornar incuráveis e fatais (CDC, 2013). Neste contexto, o bebê hospitalizado está em constante risco para o desenvolvimento de infecção por MOMR considerando os fatores intrínsecos, relacionados à imaturidade do sistema imunológico, e extrínsecos, associados aos procedimentos terapêuticos.

O cuidado dos bebês colonizados ou infectados por MOMR exige o uso de precauções de contato para prevenir a disseminação desses microrganismos para os profissionais de saúde, ambiente e outros pacientes (ANVISA, 2013; BANACH et al., 2018). Dentre as precauções, são recomendados o uso de luvas e aventais de manga longa, e muitas vezes esses equipamentos de proteção individual também são usados pelas mães, que reduzem desta forma o contato pele

a pele entre o binômio (REIS et al., 2015), embora as evidências que fundamentam essa prática sejam escassas e questionáveis.

Na contramão desta recomendação, estudos comprovam que o contato pele a pele entre mãe e bebê apresenta inúmeros benefícios, como redução de infecções, do tempo de internação e ainda contribui para o aumento de peso dos bebês de muito baixo peso e a diminuição da mortalidade (CONDE-AGUDELO; DÍAZ-ROSSELLO, 2016).

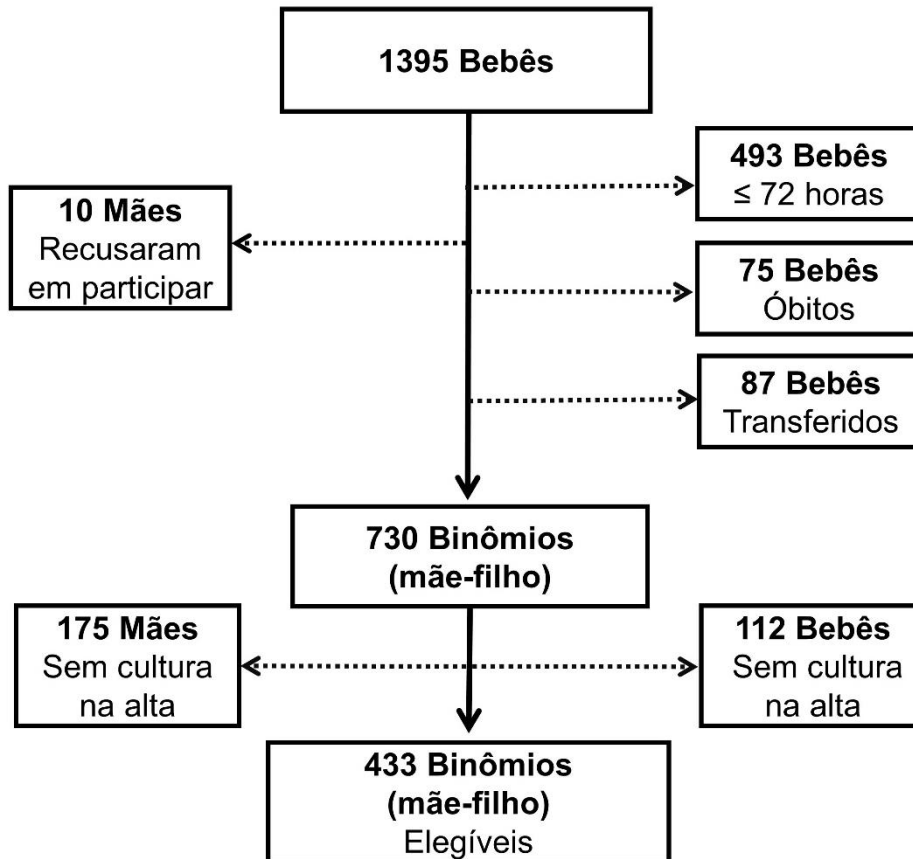
Considerando este cenário, há muitas lacunas de conhecimento relacionado ao papel da mãe na cadeia de transmissão de MOMR e diante disto este estudo tem como objetivo explorar o processo de colonização por MOMR de bebês hospitalizados com suas mães no contexto de uma unidade neonatal.

2.2 MÉTODO

Realizado estudo de caso, exploratório, prospectivo de abordagem quantitativa, com bebês internados na Unidade Neonatal de um hospital universitário e suas respectivas mães, no período entre janeiro de 2014 e fevereiro de 2018.

Durante o período da pesquisa, 1395 bebês compuseram a população de estudo, dos quais 665 foram excluídos por que não permaneceram internados na unidade neonatal por período superior a 72 horas, foram transferidos, evoluíram a óbito ou suas respectivas mães não aceitaram participar da pesquisa, totalizando 730 binômios elegíveis para a amostra do estudo. Destes, 112 bebês e 175 mães não possuíam culturas de colonização coletadas na alta, sendo considerados perdas do estudo. As mães foram incluídas no estudo, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do seu respectivo filho, e as mães de filhos gemelares foram contabilizadas mais de uma vez, de acordo com o quantitativo de filhos (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do delineamento da amostragem do estudo. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.



O hospital do estudo é referência em alta complexidade e sua maternidade realiza atendimento para gestações de alto risco, e desta maternidade procede a maioria dos bebês internados na unidade neonatal. Esta é composta por uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), com 10 leitos e uma Unidade de Cuidados Intermediários Neonatal (UCIN), com 20 leitos. Em ambas unidades, as mães podem permanecer em tempo integral e são incentivadas a realizarem o contato pele a pele e auxiliarem nos cuidados básicos do seu filho, quando este estiver com seu estado de saúde estável. As mães de recém-nascido infectados ou colonizados por MOMR são orientadas quanto a precaução de contato e uso de equipamentos de proteção individual para manipulação do seu filho.

A coleta de dados ocorreu prospectivamente, por meio de instrumento de coleta que continham as variáveis demográficas e clínicas dos bebês e suas mães.

As variáveis neonatais foram: sexo, idade, prematuridade, peso ao nascer, procedimentos invasivos, terapia com antimicrobianos, tipo de aleitamento (leite materno exclusivo, uso de fórmula infantil ou misto) e período de hospitalização. E as variáveis maternas foram idade e tipo de parto.

As culturas de colonização do bebê e sua mãe foram coletadas no momento da alta hospitalar do bebê após assinatura da mãe no termo de consentimento livre e esclarecido. Foi denominado binômio colonizado quando pelo menos um componente, mãe e/ou filho, estivesse colonizado. As culturas foram coletadas por meio de dois swabs, sendo um da região oral, nasal, axilar, inguinal e outro inguino-retal. Os swabs foram armazenados em meio Stuart, no prazo máximo de 72 horas, e encaminhados ao laboratório de microbiologia da instituição do estudo.

A identificação fenotípica procedeu com inoculação do swab nasal nos caldos TSB (Tryptic Soy Broth) com 16 µg/mL de cefotaxima (TSB– CTX) para selecionar os bacilos Gram-negativos e TSB – NaCl 6,5%, buscando selecionar *Staphylococcus aureus*. Já o swab retal foi inoculado nos caldos TSB-CTX, para os bacilos Gram-negativos e TSB-VRE, para selecionar *Enterococcus* spp. Os caldos foram incubados a 35°C por 24 horas. As culturas que não apresentaram crescimento foram mantidas por mais 24 horas. Após crescimento, foram semeados em placas de Petri contendo os meios: Ágar VRE, Ágar manitol salgado (MANITOL) e Ágar MacConkey com 16 µg/ml de cefotaxima (MacConkey – CTX) e incubados a 36 °C por 24 horas. As placas que não apresentaram crescimento em 48 horas foram descartadas e a cultura considerada negativa.

A sensibilidade das bactérias aos agentes antimicrobianos foi analisada pela técnica de disco-difusão conforme recomendações do *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018) utilizando discos de antimicrobianos preconizados para cada espécie bacteriana identificada.

A detecção dos microrganismos produtores de β-lactamases de espectro estendido (ESBL) foi realizado utilizando-se o teste de sinergismo de disco duplo, conforme as recomendações do *European Committee on Antimicrobial Suceptibility Testing* (EUCAST, 2013).

Foram considerados microrganismos multirresistentes: Enterobactérias, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à

cefalosporina de 3^a ou 4^a geração ou monobactâmico (*Extended Spectrum β -lactamase* – ESBL) e a carbapenêmicos (carbapenêmicos resistentes – CR); *Staphylococcus aureus* resistente à metilina/oxacilina (MRSA) e *Enterococcus* spp resistente à vancomicina (VRE). Após a realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos, as bactérias foram armazenadas em TSB-glicerol 30% a -20°C.

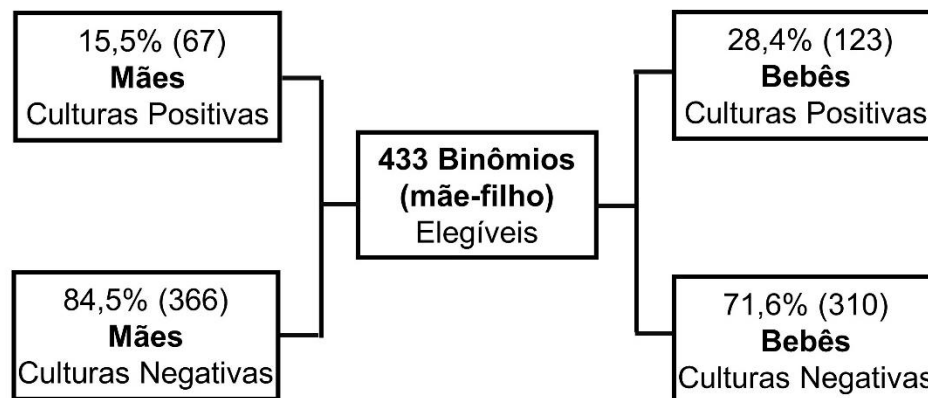
Os dados foram tabulados no *Microsoft Office Excel 97 - 2013*® e analisados no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 Os resultados das variáveis contínuas foram descritos como média, desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (ITQ), dependendo da distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste de *qui-quadrado* de Pearson. Objetivando investigar a magnitude de associação entre as variáveis, realizou-se regressão logística binária, para obtenção da razão de chances (*odds ratio* – OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%). As variáveis que apresentaram p-valor <0,200 foram submetidas a análise de regressão logística multivariada, ajustadas por variáveis de confusão relacionadas aos fatores gestacionais, tais como tipo de parto, idade gestacional e peso ao nascer. O nível de significância utilizado foi de 5%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos e responde pelo Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 15415413.4.0000.5231, com número do parecer 483.232.

2.3 RESULTADOS

A amostra da pesquisa foi composta por 433 binômios mãe-filho. A incidência de colonização dos bebês foi 28,4%, e das mães 15,5% (Figura 2).

Figura 2 – Diagrama da amostragem do estudo e a incidência de colonização na alta hospitalar de bebês e suas mães. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.



A caracterização da amostra mostrou que do total de bebês, a maioria era do sexo masculino (53,3%), prematura (81,5%), nascida de parto cesárea (73,2%), com baixo peso ao nascer (76,2%), que durante o período de hospitalização (mediana de 21 dias) foi submetida a algum tipo de procedimento invasivo (61,4%), uso de antimicrobianos (85,0%), e no momento da alta hospitalar estava em aleitamento materno exclusivo (62,3%). Quanto às mães, a média de idade foi 27 anos (14 ± 43), 16,2% eram mães adolescentes (14-19 anos), 67,4% adultos jovens (20 a 34 anos) e 16,4% mães com idade tardia para gestação (≥ 35 anos).

Quanto as variáveis perinatais dos bebês, a colonização dos mesmos por MOMR foi relacionada à prematuridade, extremo baixo peso ao nascer e aleitamento materno não exclusivo no momento da alta hospitalar (Tabela 1).

Tabela 1. Associação das variáveis perinatais e clínicas dos bebês ($n=433$) com a colonização por microrganismos multirresistentes na alta da unidade neonatal. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.

Variáveis Neonatais	Bebês		OR	IC	p-valor	
	Colonizados 123 (28,4%)	Não colonizados 310 (71,6%)				
	n (%)	n (%)				
Tipo de Parto						
Normal	30 (24,4)	86 (27,7)	1,00			
Cesárea	93 (75,6)	224 (72,3)	1,19	0,74	1,93	0,478
Idade Gestacional						
<30 semanas	45 (36,6)	70 (22,6)	2,06	1,09	3,90	0,026
31-34 semanas	51 (41,5)	134 (43,2)	1,22	0,67	2,24	0,518
35-36 semanas	8 (6,5)	45 (14,5)	0,57	0,23	1,42	0,228
≥37semanas*	19 (15,4)	61 (19,7)	1,00			
Idade Corrigida						
34 a 37 semanas	62 (50,4)	155 (50,0)	1,02	0,67	1,54	0,939
> 37 semanas	61 (49,6)	155 (50,0)	1,00			
Peso Nascimento						
<1000g	25 (20,3)	26 (8,4)	2,85	1,41	5,77	0,004
1000-1499g	25 (20,3)	62 (20,0)	1,19	0,63	2,27	0,588
1500-1999g	34 (27,6)	98 (31,6)	1,03	0,57	1,85	0,928
2000-2499g	13 (10,6)	47 (15,2)	0,82	0,38	1,75	0,606
>2500g*	26 (21,1)	77 (24,8)	1,00			
Peso Alta						
<1000g	0	0				
1000-1499g	3 (2,4)	8 (2,6)	0,87	0,22	3,45	0,841
1500-1999g	55 (44,7)	104 (33,5)	1,23	0,74	2,02	0,428
2000-2499g	27 (22,0)	110 (35,5)	0,56	0,32	1,00	0,051
>2500g	38 (30,9)	88 (28,4)	1,00			
Aleitamento Materno na Alta						
Exclusivo	67 (54,5)	203 (65,5)	1,00			
Não exclusivo	56 (45,5)	107 (34,5)	1,58	1,04	2,43	0,034
Período de Hospitalização						
≤ 10 dias	18 (14,3)	86 (27,7)	1,00			
> 10 dias	105 (85,4)	224 (72,3)	2,24	1,28	3,92	0,005
Procedimentos Invasivos						
Sim	83 (67,5)	183 (59,0)	1,44	0,93	2,23	0,104
Não	40 (32,5)	127 (41,0)	1,00			
Quantidade de Procedimentos						
Nenhum	40 (32,5)	127 (41,0)	1,00			
1	26 (21,1)	79 (25,5)	1,05	0,59	1,84	0,879
2 ou mais	57 (46,3)	104 (33,5)	1,74	1,08	2,81	0,024

As variáveis que influenciaram as chances de colonização do bebê não mostraram relação com a colonização das mães, bem como as demais variáveis perinatais e fatores intrínsecos dos bebês, exceto a idade corrigida, considerando que as mães de filhos classificados como prematuros na alta (19,4%) apresentaram mais chances de serem colonizadas por MOMR quando comparadas às mães de filhos a termo na alta (11,6%) (OR=1,83 / IC=1,07-3,13 / p=0,027).

Quanto as variáveis clínicas relacionadas à hospitalização, a exposição a mais de um procedimento invasivo foi maior entre os bebês colonizados por MOMR (OR=1,74 / IC=1,08-2,81 / p=0,024), e não se relacionou à colonização da mãe. Entre os bebês colonizados, 57 foram expostos a mais de um procedimento invasivo, totalizando 179, dos quais o mais frequente foi o cateter venoso central (41,3%), seguido da ventilação pulmonar mecânica (33,0%), cateter urinário (20,7%) e cirurgia (5,0%).

Em relação ao período de hospitalização, permanecer internado por mais de 10 dias aumentou em 2 vezes as chances de o bebê ser colonizado por MOMR (OR=2,39/ IC=1,16-4,96/ p=0,019), independente dos fatores gestacionais (tipo de parto, idade gestacional e peso ao nascer), e não influenciou a colonização materna.

Quanto a terapêutica antimicrobiana do bebê, na análise multivariada, a exposição ≥ 15 dias ao fármaco (OR=1,99/ IC= 1,21-3,15) esteve relacionado a colonização do bebê. Em relação a mãe, o uso de antimicrobianos pelo filho aumentou em 3 vezes as chances de colonização materna por MOMR (OR= 3,08/ IC= 1,04-9,12), a exposição do bebê a uma classe (OR=5,88/ IC=1,07-32,38) ou duas (OR=3,13/ IC= 1,05-9,36) deste fármaco também esteve relacionado com a colonização das mães. Em contrapartida, o tempo de exposição do bebê ao antimicrobiano não esteve associado a colonização materna (Tabela 2).

2 Estudo 1

Tabela 2. Associação da terapia antimicrobiana neonatal com a colonização do bebê e suas mães ($n=433$) por microrganismos

Terapia Antimicrobiana	Neonatos				Mães			
	Colonizados 123 (28,4%)	Não colonizados 310 (71,6%)	OR (IC)	p-valor*	Colonizadas 123 (28,4%)	Não colonizadas 310 (71,6%)	OR (IC)	p-valor*
Sim	111 (90,2)	257 (82,9)	1,62 (0,79-3,28)	0,183	63 (94,0)	305 (83,3)	3,08 (1,04-9,12)	0,043
Não	12 (9,8)	53 (17,1)			4 (6,0)	61 (16,7)		
Número de Classes								
Não usou antimicrobiano	12 (9,8)	55 (17,7)			4 (6,0)	63 (17,2)		
1 classe	02 (1,6)	09 (2,9)	0,94 (0,18-5,01)	0,940	3 (4,5)	8 (2,2)	5,88 (1,07-32,38)	0,042
2 classes	68 (55,3)	179 (57,7)	1,73 (0,85-3,54)	0,131	39 (58,2)	208 (56,8)	3,13 (1,05-9,36)	0,041
3 classes ou mais	41 (33,3)	67 (21,6)	1,82 (0,76-4,33)	0,178	21 (31,3)	87 (23,8)	3,35 (0,98-11,58)	0,057

multirresistentes na alta da unidade neonatal. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.

2 Estudo 1

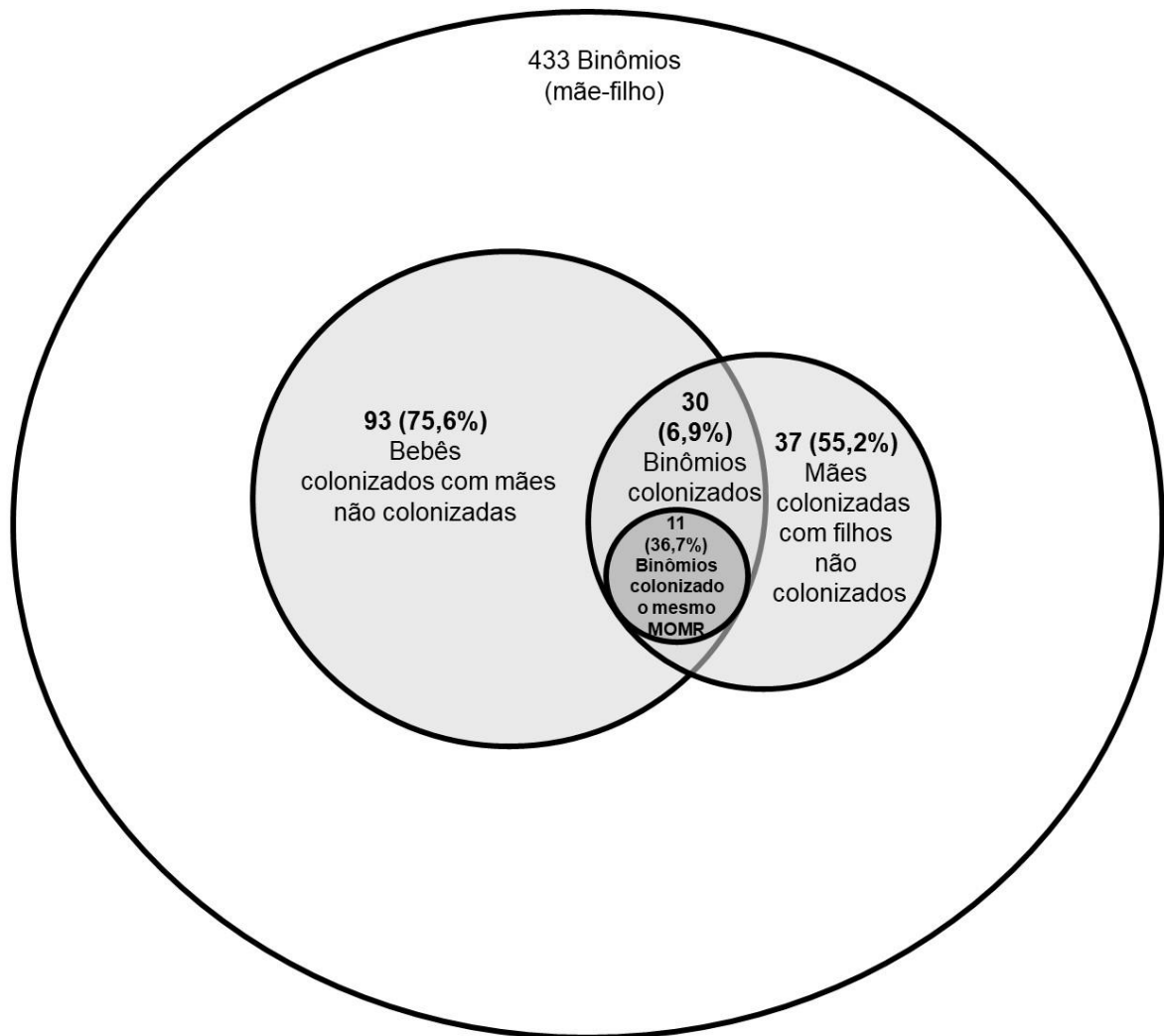
Período de Uso

< 15 dias	50 (40,7)	193 (62,3)			33 (49,3)	210 (57,4)
≥ 15 dias	73 (59,3)	117 (37,7)	1,99 (1,21-3,15)	0,007	34 (50,7)	156 (42,6)

* Modelo ajustado por tipo de parto, idade gestacional e peso ao nascer (fatores gestacionais).

Entre os binômios estudados, 30 (6,9%) estavam ambos colonizados por MOMR, e destes, 11 (36,7%) apresentavam-se colonizados pela mesma espécie microbiana e perfil de resistência antimicrobiana. A maioria dos bebês colonizados (75,6%) tinham suas mães não colonizadas, enquanto mais da metade das mães colonizadas (55,2%) possuíam filhos não colonizados; 243 (56,1%) binômios não estavam colonizados (Figura 3).

Figura 3 – Diagrama de Venn ilustrando a colonização por microrganismos multirresistentes entre os binômios mãe-filho ($n=433$) procedentes de uma unidade neonatal. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.



Mães de bebês colonizados por MOMR (24,4%) apresentaram maior chance para colonização quando comparadas às mães de bebês não colonizados (11,9%) (OR=2,38/ IC=1,39 – 4,07/ $p=0,002$).

Foram fatores independente para a colonização do binômio (mãe, filho ou ambos) por MOMR o período de hospitalização (OR=2,39/ IC=1,23-4,67), terapia antimicrobiana (OR=2,19/ IC= 1,13-4,25), exposição a duas (OR=2,34/ IC=1,19-4,47) ou mais (OR=2,41/ IC=5,44-1,07) classes de antimicrobianos e uso \geq 15 dias de deste fármaco (OR=1,79/ IC=1,12-2,86). O peso do bebê (2000 a 2499g) na alta mostrou tendência de proteção para a colonização multirresistente (OR= 0,44/ IC= 0,22-0,89) (Tabela 3).

Tabela 3. Associação das variáveis clínicas e demográficas dos bebês em relação a colonização do binômio ($n=433$) na alta da unidade neonatal. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.

Variável Neonatal	Binômio*		OR	IC	p-valor	p-valor**	
	Colonizado 160 (37,0%) n (%)	Não colonizado 273 (63,0%) n (%)					
Tipo de Parto							
Normal	36 (22,5)	80 (29,3)	1,00				
Cesárea	124 (77,5)	193 (70,7)	1,43	0,91	2,25	0,124	0,110
Idade Gestacional							
<30 semanas	55 (34,4)	60 (22,0)	2,14	1,17	3,91	0,013	0,994
31-34 semanas	69 (43,1)	116 (42,5)	1,39	0,79	2,44	0,254	0,549
35-36 semanas	12 (7,5)	41 (15,0)	0,68	0,31	1,52	0,351	0,318
≥37semanas	24 (8,1)	56 (20,5)	1,00				
Idade Corrigida							
34 a 37 semanas	84 (52,5)	133 (48,7)	1,16	0,79	1,72	0,448	
> 37 semanas	76 (47,5)	140 (51,3)	1,00				
Peso Nascimento							
<1000g	27 (16,9)	24 (8,8)	2,39	1,19	4,75	0,013	0,944
1000-1499g	37 (23,1)	50 (18,3)	1,57	0,87	2,84	0,136	0,555
1500-1999g	46 (28,8)	86 (31,5)	1,13	0,66	1,96	0,651	0,318
2000-2499g	17 (10,6)	43 (15,8)	0,84	0,42	1,68	0,321	0,407
>2500g	33 (20,6)	70 (25,6)	1,00				
Peso Alta							
<1000g	0	0	NA				
1000-1499g	5 (3,1)	6 (2,2)	1,35	0,39	4,68	0,632	0,556
1500-1999g	69 (43,1)	90 (33,0)	1,25	0,77	2,01	0,367	0,584
2000-2499g	38 (23,8)	99 (33,6)	0,62	0,37	1,05	0,075	0,023
>2500g	48 (30,0)	78 (28,6)	1,00				
Aleitamento Materno na Alta							
Exclusivo	88 (55,0)	182 (66,7)	1,00				
Não exclusivo	72 (45,0)	91 (33,3)	1,64	1,09	2,44	0,016	0,055
Período de Hospitalização							
≤ 10 dias	24 (15,0)	80 (29,3)	1,00				
> 10 dias	136 (85,0)	193 (70,7)	2,35	1,42	3,89	0,001	0,010
PROCEDIMENTOS INVASIVOS							
Sim	110 (68,8)	156 (57,1)	1,65	1,09	2,49	0,017	0,182
Não	50 (31,3)	117 (42,9)	1,00				
Quantidade de							

2 Estudo 1

procedimentos							
Nenhum	50 (31,3)	117 (42,9)	1,00				
1	37 (23,1)	68 (24,9)	1,27	0,76	2,14	0,362	0,487
2 ou mais	73 (45,6)	88 (32,2)	1,94	1,23	3,06	0,004	0,113
TERAPIA ANTIMICROBIANA							
Sim	146 (91,3)	222 (81,3)	2,39	1,28	4,49	0,006	0,021
Não	14 (8,8)	51 (18,7)	1,00				
Número de Classes							
Nenhuma classe	14 (8,8)	53 (19,4)	1,00				
1 classe	4 (2,5)	7 (2,6)	2,16	0,55	8,45	0,267	0,323
2 classes	92 (57,5)	155 (56,8)	2,25	1,18	4,27	0,014	0,013
3 classes ou mais	50 (31,3)	58 (21,2)	3,26	1,62	6,57	0,001	0,035
Período de Uso							
< 15 dias	71 (44,4)	172 (63,0)	1,00				
≥ 15 dias	89 (55,6)	101 (37,0)	2,13	1,43	3,17	<0,001	0,015

* Binômio: colonizado pelo menos um dos componentes mãe e/ou filho.

** Modelo ajustado por tipo de parto, idade gestacional e peso ao nascer (fatores gestacionais).

Foram realizadas 841 culturas microbiológicas dos binômios. Destas, 433 (51,5%) eram dos bebês e 408 (48,5%) de suas mães. O número de culturas das mães foi inferior à de bebês em decorrência do pareamento de mães de gemelares (23 mães de 25 bebês gemelares). O resultado mostrou 14,6% de positividade para bebês e 7,4% para mães.

Em relação aos MOMR presentes nas culturas microbiológicas, a colonização por mais de uma espécie microbiana foi observada em 16,3% (20) de bebês, sendo que 2,4% (3) tiveram até três espécies microbianas isoladas, e em 11,3% das mães foram colonizadas com dois MOMR, totalizando 12 culturas positivas no binômio. *Klebsiella* spp. ESBL foi mais frequente entre os bebês e *Escherichia coli* ESBL entre as mães. Ainda, 16,4% (11) das mães apresentaram o mesmo MOMR dos seus respectivos filhos, sendo *E. coli* ESBL o microrganismo mais frequente entre o binômio (Tabela 4).

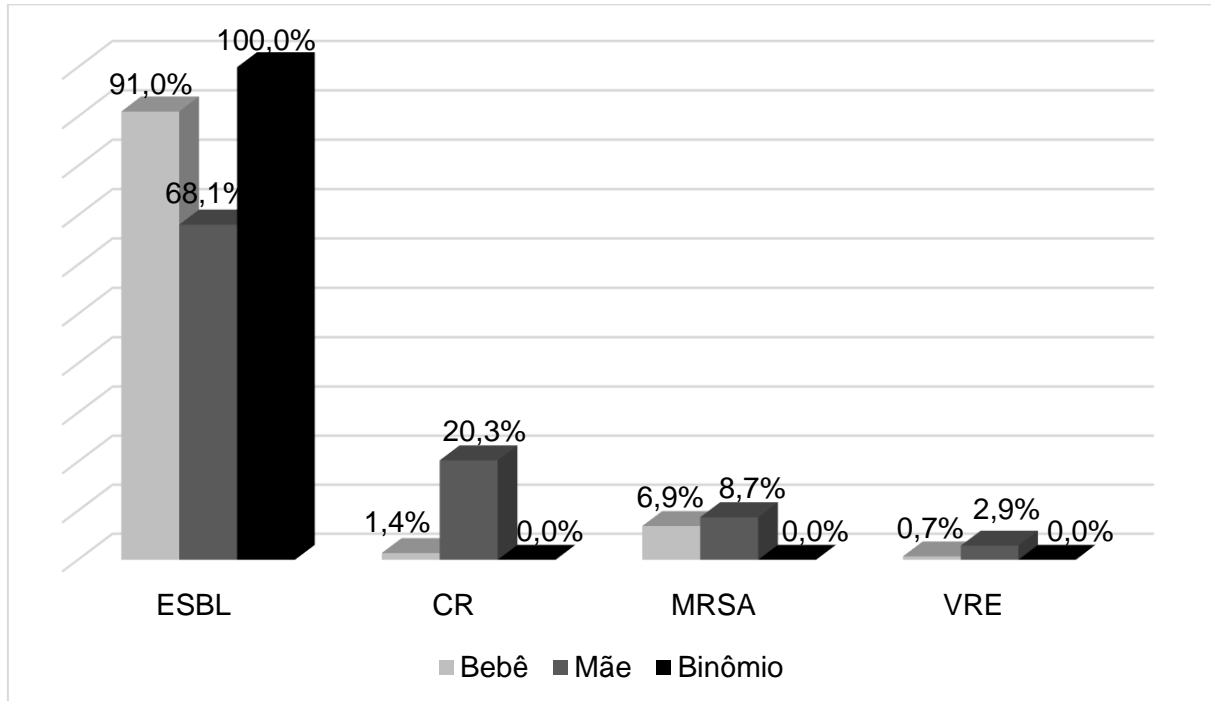
Tabela 4. Frequência dos microrganismos multirresistentes isoladas de culturas de colonização na alta do bebê, da mãe e do binômio no contexto de uma unidade neonatal ($n=232$). Paraná, Brasil, 2014 – 2018.

Microrganismos Multirresistentes	Bebê ($n=123$) Nº (%)	Mãe ($n=62$) Nº (%)	Binômio ($n=11$) Nº (%)
Gram-negativo			
<i>Klebsiella</i> spp. ESBL	52 (35,9)	4 (5,8)	2 (16,7)
<i>Serratia marcescens</i> ESBL	39 (26,9)	5 (7,2)	3 (25,0)
<i>Escherichia coli</i> ESBL	19 (13,1)	29 (42,0)	6 (50,0)
<i>Enterobacter</i> spp. ESBL	17 (11,7)	7 (10,1)	1 (8,3)
<i>Citrobacter freundii</i> ESBL	4 (2,8)	2 (2,9)	0 (0)
<i>Acinetobacter</i> spp. CR	1 (0,7)	6 (8,7)	0 (0)
<i>Enterobacter</i> spp. CR	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ESBL	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)
<i>Escherichia coli</i> CR	0 (0)	2 (2,9)	0 (0)
<i>Klebsiella</i> spp. CR	0 (0)	2 (2,9)	0 (0)
<i>Pseudomonas</i> spp. CR	0 (0)	4 (5,8)	0 (0)
Gram-positivo			
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	10 (6,9)	6 (8,7)	0 (0)
<i>Enterococcus</i> spp. VRE	1 (0,7)	2 (2,9)	0 (0)
TOTAL	145 (100)	69 (100)	12 (100)

CR: Carbapenêmicos resistentes; ESBL: Beta-Lactamases de Espectro Estendido; VRE: *Enterococcus* spp. resistente à vancomina; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina/oxacilina.

Quanto aos grupos de MOMR, bacilos Gram-negativos produtores de ESBL foram os mais frequentes na colonização da amostra, assim como do binômio mãe-bebê (Figura 4), entretanto as variáveis neonatais não apresentaram associação com o perfil de resistência microbiana detectada na colonização do bebê.

Figura 4. Distribuição dos microrganismos multirresistentes ($n=226$) de acordo com o perfil de resistência identificado nas culturas de colonização de alta do bebê ($n=123$), da mãe ($n=62$) e do binômio ($n=11$) no contexto de uma unidade neonatal. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.



ESBL: β -lactamases de Espectro Estendido; CR: Carbapenêmicos resistentes; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina/oxacilina; VRE: *Enterococcus* spp. resistente à vancomina.

2.4 DISCUSSÃO

No presente estudo foi explorado o processo de colonização por MOMR entre bebês e suas mães, sendo esta uma problemática atual e inédita, considerando que não foram encontrados estudos que investigaram o processo e os fatores de risco que permeiam a colonização do binômio mãe-filho no momento da alta hospitalar. Estudos de tal natureza são difíceis de serem realizados dada uma população específica, necessidade de tempo prolongado e alto custo.

Neste sentido, a atual pesquisa mostrou que ser mãe de filho colonizado aumentou as chances de colonização materna por MOMR. A relação de colonização entre o binômio também foi estudada em um hospital de Berlim, que investigou a colonização de bebês e evidenciou incidência de colonização maior entre filhos de mães colonizadas por MOMR no pré-natal (DENKEL et al., 2014).

Embora os métodos sejam distintos, ambas as pesquisas mostraram que existe relação de colonização por MOMR entre os binômios mãe-filho.

Quanto às variáveis do bebê, a prematuridade e o extremo baixo peso ao nascer são frequentes na população de bebês hospitalizados em terapia intensiva (PEREIRA et al., 2016). Estas variáveis estão associadas com a colonização do bebê por MOMR, como reportado em um estudo de coorte prospectivo realizado em UTIN na Itália (GIUFFRE et al., 2016). Além de o presente estudo corroborar esta relação, também mostrou que estas variáveis estão associadas com a colonização do binômio mãe-filho.

Na contra-mão da colonização neonatal por MOMR, o aleitamento materno exclusivo favorece a formação da microbiota intestinal saudável (RAUTAVA, 2016), e neste sentido o atual estudo mostrou que o aleitamento materno não exclusivo foi relacionado à colonização por MOMR do bebê e do binômio.

Outro fator associado à colonização por MOMR é a exposição do bebê ao ambiente da UTIN, visto que os objetos e equipamentos utilizados na assistência podem estar contaminados por esses microrganismos (HARTZ et al., 2015). Neste contexto, estudos em unidades neonatais evidenciaram que o período de hospitalização foi considerado fator de risco independente para colonização do bebê por MOMR (GIUFFRE et al., 2016; NAVARRO et al. 2011). Corroborando com essas evidências, no atual estudo os bebês hospitalizados por mais de 10 dias apresentaram mais chances de serem colonizados por MOMR, bem como o binômio, independente de fatores gestacionais (tipo de parto, idade gestacional e peso ao nascer). Entretanto, a UTIN desta pesquisa não foi investigada quanto a contaminação ambiental, sendo esta uma limitação deste estudo.

Ainda no ambiente da terapia intensiva, o uso de procedimentos invasivos é frequente, considerando a gravidade dos pacientes, e estão relacionados às infecções hospitalares neonatais (NAGATA; BRITO; MATSUO, 2015; PEREIRA et al., 2016). Além das infecções, a colonização por MOMR (bactérias Gram-negativas) também foi relacionada ao uso de cateter venoso central (CVC) por bebês estudados em pesquisa randomizada, realizada em UTIN na Estônia (PARM et al., 2011). O CVC foi o procedimento mais frequente entre os bebês do atual estudo, que mostrou aumento das chances para colonização do binômio entre bebês

expostos a tais procedimentos, bem como para colonização dos bebês submetidos a mais de dois procedimentos invasivos.

A resistência microbiana é resultado da pressão seletiva desencadeada pelo uso de antimicrobianos, que por sua vez está associado à colonização neonatal por MOMR (CLOCK et al, 2017; GREENWOOD et al., 2014; PARM et al. 2011). Ao encontro dessas evidências, a presente pesquisa mostrou que a terapia antimicrobiana foi relacionada ao aumento de chances de colonização por bebês, suas mães e pelo binômio, em especial para o bebê e o binômio quando utilizada por período superior a 15 dias.

Os microrganismos Gram-negativos predominaram na amostra de binômio, sendo os produtores de ESBL os mais frequentes. No cenário epidemiológico neonatal, as enterobactérias vem aumentando sua incidência, com destaque para *K. pneumoniae* ESBL e *E. coli* ESBL (GIUFFRÉ et al., 2016). Esta tendência também foi endossada pelo presente estudo, visto que o MOMR mais frequente entre os bebês foi *Klebsiella* spp. ESBL.

Este perfil de resistência antimicrobiana também se estendeu à colonização materna, assim como do binômio mãe-filho, que mostrou predomínio de *E. coli* ESBL no atual estudo. Quanto ao sentido da transmissão, não se pode identificar a fonte do MOMR, visto que o momento de coleta da cultura de colonização ocorreu concomitante entre mãe-bebê no momento da alta hospitalar, entretanto, mães de bebês colonizados apresentaram maior risco para colonização por MOMR. Em sentido inverso da atual pesquisa, estudo realizado na Alemanha com mães de filhos prematuros de muito baixo peso, evidenciou que a mãe foi o principal fator de risco para colonização neonatal por MOMR Gram-negativos ESBL, considerando que as mesmas apresentavam colonização MOMR em swab coletados no pré-natal, e 95% de similaridade genética foi identificada nas cepas de *E. coli* ESBL (DENKEL et al., 2014).

Ainda sobre a fonte de MOMR, podemos sugerir que o ambiente da terapia intensiva, onde a mãe está inserida pela hospitalização do filho, também pode contribuir para colonização destas, visto que a maioria apresentou perfil de colonização distinto do seu filho e que metade das mães colonizadas não tinham filhos colonizados.

2.5 CONCLUSÃO

Dentre as variáveis perinatais, a prematuridade, extremo baixo peso ao nascer e aleitamento materno não exclusivo no momento da alta hospitalar foram associadas com a colonização do bebê por MOMR.

Quanto as variáveis clínicas decorrentes do período de hospitalização, a terapia antimicrobiana, a exposição a procedimentos invasivos e o período de internação estiveram relacionadas com a colonização do bebê, mãe ou do binômio, independente de fatores gestacionais. Ainda, mães de filhos colonizados apresentam maiores chances para colonização por MOMR.

2.6 AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo fomento desta pesquisa, de acordo com edital 14/2014, processo nº 444646/2014-0. A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo fornecimento de bolsa no decorrer do curso de mestrado e ao Programa de Apoio à Pós-Graduação (PROAP), código de financiamento 01.

2.7 REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota Técnica nº 01/2013**. Câmara Técnica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde, p. 1-22, 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec>. Acesso em: 07 out. 2017.

BANACH, D. B. *et al.* Duration of Contact Precautions for Acute-Care Settings. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 39, n. 2, p. 127-144, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/ice.2017.245>. Acesso em: 08 out. 2018.

BOKULICH, N. A.; MILLS, D. A.; UNDERWOOD, M. A. Surface microbes in the neonatal intensive care unit: Changes with routine cleaning and over time. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 8, p. 2617–2624, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719657/>. Acesso em: 06 set. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTIONS. **Antibiotic resistance threats in the United States**, 2013. Current, 2013. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Acesso em: 09 out. 2018.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**, Wayne, PA: CLSI; 2014.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**, Wayne, PA: CLSI; 2015.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**, Wayne, PA: CLSI; 2016.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**, Wayne, PA: CLSI; 2017.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**, Wayne, PA: CLSI; 2018.

CLOCK, S. A. *et al.* Colonization With Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Bacilli at Neonatal Intensive Care Unit Discharge. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 6, n. 3, p. 219-226, set. 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpids/article/6/3/219/2957356>. Acesso em: 01 set. 2018.

COLLADO, M. C. *et al.* Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. **Scientific Reports**, v. 6, n. 2, p. 1-13, mar. 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep23129>. Acesso em: 05 out. 2018.

CONDE-AGUEDELO, A.; DÍAZ-ROSSELLO, J. L. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, p. 1-149, 2016. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002771.pub4/media/CDSR/CD002771/CD002771.pdf>. Acesso em: 10 out. 2018.

DENKEL, L. A. *et al.* The mother as most important risk factor for colonization of very low birth weight (VLBW) infants with extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 8, p. 2230–2237, abr. 2014. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/69/8/2230/2911117>. Acesso em: 08 out. 2018.

DOMINGUEZ-BELLO, M. G. *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 26, p. 11971-11975, 2010. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/107/26/11971.long>. Acesso em: 08 out. 2018.

EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. **EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance**, v. 1.0, 2013.

Disponível em:

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf. Acesso em: 07 out. 2018.

FERNÁNDEZ MEDINA, I. M. *et al.* Bonding in neonatal intensive care units: Experiences of extremely preterm infants' mothers. **Women and Birth**, v. 31, n. 4, p. 325–330, 2018.

GIUFFRÉ, M. *et al.* The increasing challenge of multidrug-resistant gram-negative bacilli: results of a 5-year active surveillance program in a neonatal intensive care unit. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 10, p. 1-10, mar. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998898/>. Acesso em: 10 set. 2018.

GREENWOOD, C. *et al.* Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. **The Journal of Pediatrics**, v. 165, n. 1, p. 23-9, jul. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4074569/>. Acesso em: 08 set. 2018.

HARTZ, L. E.; BRADSHAW, W.; BRANDON, D. H. Potential NICU Environmental Influences on the Neonate's Microbiome: a Systematic Review. **Advances in neonatal care**: official journal of the National Association of Neonatal Nurses, v. 15, n. 5, p. 324-335, out. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4583357/>. Acesso em: 29 set. 2018.

ITANI, T. *et al.* Establishment and development of the intestinal microbiota of preterm infants in a Lebanese tertiary hospital. **Anaerobe**, v. 43, p. 4-14, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1075996416301366?via%3Dihub>. Acesso em: 10 out. 2018.

MOLES, L. *et al.* Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0066986>. Acesso em: 15 set. 2018.

MUELLER, N. T. *et al.* The infant microbiome development: mom matters. **Trends Mol Med**, v. 21, n. 2, p. 109-117, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464665/>. Acesso em: 08 out. 2018.

NAGATA, E.; BRITO, A. S. J; MATSUO, T. Infecções hospitalares em uma unidade de terapia intensiva neonatal: um estudo de coorte de três anos. **Journal of infection control**, v. 4, n. 1, p. 1, 2015. Disponível em: http://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/download/94/pdf_1. Acesso em: 14 out. 2018.

NAVARRO, L. R. *et al.* Bacterial colonization patterns in neonates transferred from neonatal intensive care units. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 214, n. 2, p. 167-171, 2011.

PARM, U. *et al.* Risk factors associated with gut and nasopharyngeal colonization by common Gram-negative species and yeasts in neonatal intensive care units patients. **Early Human Development**, v. 87, n. 6, p. 391-399, 2011.

PEREIRA, H. *et al.* Risk factors for healthcare associated sepsis in very low birth weight infants. **Acta Medica Portuguesa**, v. 29, n. 4, p. 261-267, 2016. Disponível em:

<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/6839/4903>. Acesso em: 10 out. 2018.

RAUTAVA, S. Early microbial contact, the breast milk microbiome and child health. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 7, n. 1, p. 5-14, 2016. Disponível em:

https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/BAC428C08779F804DB06D55426AC1DAC/S2040174415001233a.pdf/early_microbial_contact_the_breast_milk_microbiome_and_child_health.pdf. Acesso em: 11 out. 2018.

REIS, T. B. *et al.* Contact precaution: the perception of people accompanying children hospitalized at a pediatric unit. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 14, n. 3, p. 1315, 2015. Disponível em:

http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/24171/pdf_373. Acesso em: 07 set. 2018.

VALENTINE, G. *et al.* Relationships between perinatal interventions, maternal-infant microbiomes, and neonatal outcomes. **Clinics in Perinatology**, v. 45, n. 2, p. 339-355, 2018. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095510818300083?via%3Dihub>. Acesso em: 29 set. 2018.

3 *Estudo 2*



DESCOLONIZAÇÃO POR MICRORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EM BEBÊS APÓS ALTA HOSPITALAR

RESUMO

Objetivo: Determinar o período para descolonização espontânea dos bebês colonizados por microrganismos multirresistentes após a alta de uma unidade de cuidados intensivos neonatais. **Método:** Trata-se de estudo de coorte, exploratório, prospectivo, realizado com bebês colonizados por microrganismos multirresistentes durante hospitalização em Unidade Neonatal de um hospital universitário, e acompanhados após a alta no contexto extra-hospitalar até a descolonização, no período de janeiro de 2014 a setembro de 2018. Os dados foram analisados no *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0. As variáveis foram avaliadas por medidas de tendência central e dispersão, através do teste qui-quadrado de Pearson e regressão logística binária para avaliação da associação. Adotou-se a significância estatística de 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** Os 52 bebês seguidos no domicílio até a descolonização eram em sua maioria nascidos de parto cesárea (86,5%), prematuros (84,6%) e com baixo peso ao nascer (76,9%), permaneceram internados por mediana de 27 dias (8 ± 124) e neste período 67,3% foram submetidos a procedimentos invasivos e 88,5% ao uso de antimicrobianos. Em relação às culturas de colonização na alta, os bacilos Gram-negativos ESBL foram mais frequentes, sendo que 28,9% dos bebês foram colonizados com *Klebsiella* spp. ESBL. O período médio de descolonização foi de 3,4 meses, variando entre 1 a 9 meses. Quanto às espécies, *Escherichia coli* ESBL apresentou maior período médio para descolonização (5,2 meses). A descolonização por *Klebsiella* spp. ESBL ocorreu no período médio de 3 meses, porém foi um dos microrganismos que permaneceu colonizando o bebê no contexto domiciliar até o 9º mês. **Conclusão:** O período para descolonização por microrganismos multirresistentes na população neonatal após alta hospitalar tem média aproximada de 3,4 meses, mas pode variar de acordo com a espécie do microrganismo e este período não esteve relacionado com os fatores intrínsecos e extrínsecos do bebê.

Palavras-chave: Recém-nascido prematuro. Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. Farmacorresistência Bacteriana Múltipla. Bactérias Gram-negativas. Bactérias Gram-positivas.

**MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISM DECOLONIZATION IN
NEWBORNS AFTER BEING RELEASED FROM HOSPITAL**

ABSTRACT

Objective: To determine the spontaneous decolonization period in babies colonized by multidrug-resistant microorganisms after the discharge from the neonatal intensive care unit. **Method:** This is a cohort, exploratory and prospective study, conducted with babies colonized by multidrug-resistant microorganisms during hospitalization in the neonatal ward at university hospital, and followed after their release as outpatients until decolonization, from January 2014 to September 2018. The data was analyzed by the program *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* version 20.0. The variables were evaluated by central tendency and dispersion measures, given the Pearson chi-square test and binary logistic regression for association evaluation. There was a significance statistic of 5% (<0.05). **Results:** The 52 babies under outpatient care until decolonization were mostly born by cesarean (86.5%), premature (84.6%) and very low birth weight (76.9%). They remained hospitalized on average of 27 days (8±124) and during this period 67.3% were submitted to invasive procedures and 88.5% received antimicrobials. The intrinsic and extrinsic factors of babies were not related to the decolonization period longer or shorter than 3 months. In relation to the colonization cultures at their release, the Gram-negative ESBL bacilli were the most common, being 28.9% of babies colonized with *Klebsiella* spp. ESBL. The average period of decolonization was 3.4 months, range in from 1 to 9 months. Regarding to microbial species, *Escherichia coli* ESBL showed the longest average time of decolonization (5.2 months). The decolonization by *Klebsiella* spp. ESBL occurred at average time of 3 months; however, it was one of the microorganisms that colonized the newborns in the home context until the ninth month. **Conclusion:** The period for decolonization by multidrug-resistant microorganisms in the baby population after hospital release was 3.4 months on average but may vary depending on the microbial species and the period was not related to any intrinsic and extrinsic factors of the baby.

Keywords: Premature. Intensive Care Neonatal. Multiple Antibacterial Drug Resistance.

3.1 INTRODUÇÃO

A constituição da microbiota do ser humano inicia-se intra-útero materno (COLLADO et al., 2016; MOLES et al., 2013; VALENTINE et al., 2018) e tem continuidade com a aquisição de microrganismos do canal do parto e posteriormente da pele materna (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010).

Este processo natural é modificado entre bebês prematuros, cujos partos são em sua maioria cesáreas (DEWEERDT, 2018), e o contato com as mães é substituído pelos cuidados de uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), na qual são mais expostos aos microrganismos deste ambiente hospitalar (HARTZ; BRADSHAW; BRANDON, 2015; ITANI et al., 2017), assim como dos profissionais de saúde (HOOVEN; POLIN, 2014).

Entre os microrganismos do ambiente hospitalar, destacam-se os resistentes aos antimicrobianos, fruto da pressão de seleção desencadeada por esses fármacos, amplamente utilizados na terapia intensiva (CLOCK et al., 2017).

Os microrganismos multirresistentes (MOMR) são considerados uma grande ameaça à saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em decorrência das limitações terapêuticas e alta letalidade das infecções causadas por estes agentes (CDC, 2013; WHO, 2014), em especial na população de neonatos, cuja imaturidade do sistema imunológico e fragilidade das barreiras cutâneas favorecem tais infecções (HOOVEN; POLIN, 2014).

A colonização por MOMR aumenta o risco de infecção por estes microrganismos (SEPTIMUS; SCHWEIZER, 2016). Diante desta evidência, podemos inferir que tal risco pode se estender para o contexto extra-hospitalar quando o bebê se mantém colonizado por MOMR após a alta. A colonização também oferece risco de transmissão de MOMR para familiares, visto que pais, mães e irmãos de bebês colonizados com *Klebsiella pneumoniae* ESBL também apresentaram culturas positivas para o mesmo microrganismo (LÖHR et al., 2013). Estes riscos são mantidos até o momento da descolonização.

O processo de descolonização foi estudado em adultos (FELDMAN et al., 2013; HAVERKATE et al., 2014; LUCET; KOULENTI; ZAHAR, 2014; ZIMMERMAN et al., 2013) e está relacionado ao uso tópico de antissépticos nas

versões degermantes e aquosas, e de antimicrobianos na formulação de pomadas. Todavia, tais estratégias não podem ser aplicadas à população de neonatos, devido à imaturidade da barreira de pele, visto que existe a preocupação do potencial de toxicidade e absorção sistêmica do antisséptico nesta população (NELSON et al., 2014).

Considerando as implicações negativas da colonização por MOMR e a lacuna do conhecimento em relação ao período em que o bebê permanece colonizado após a alta hospitalar, este estudo objetivou determinar o período para descolonização espontânea de MOMR dos bebês após a alta de uma unidade de cuidados intensivos neonatais.

3.2 MÉTODO

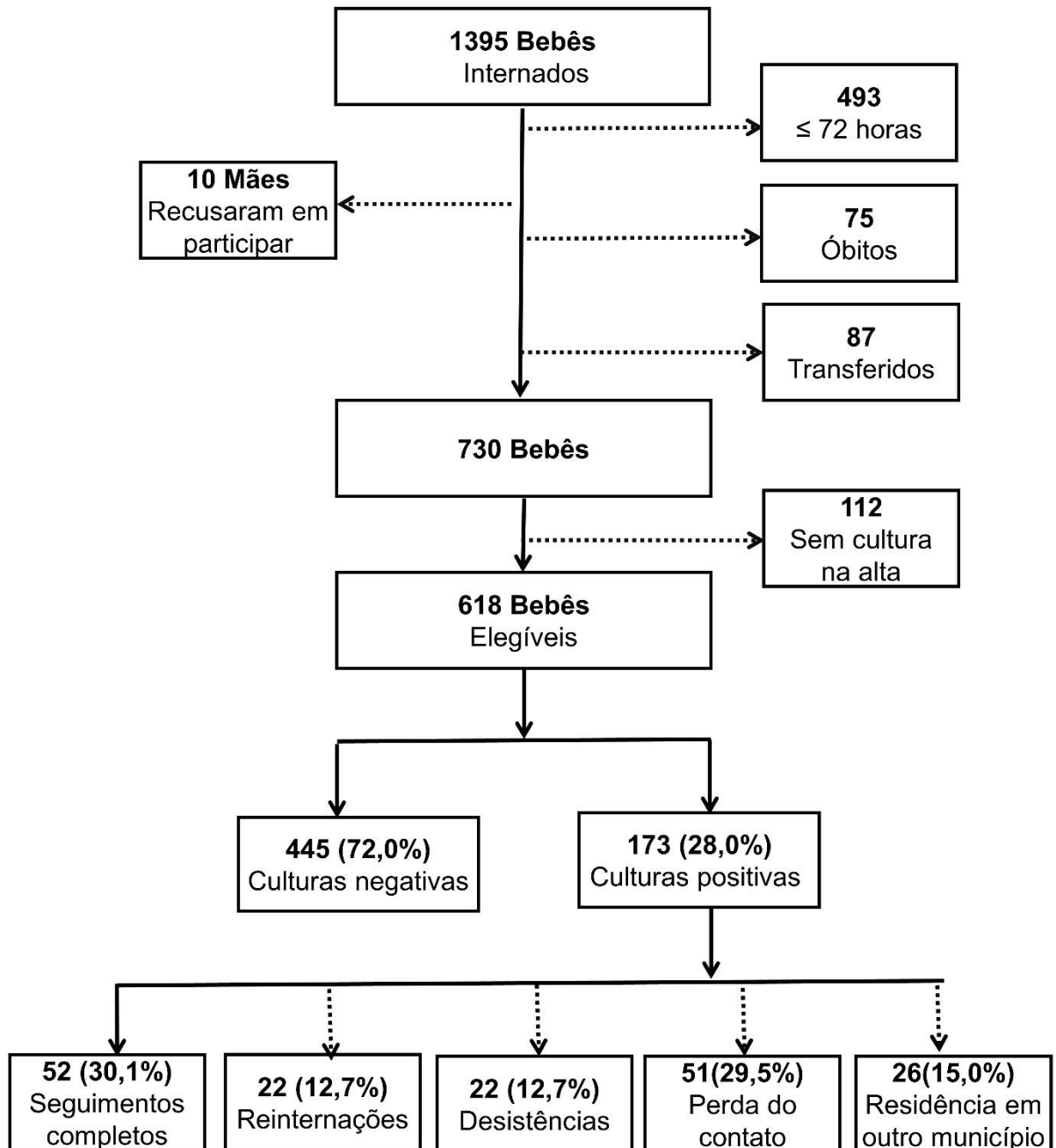
Trata-se de estudo de coorte, prospectivo de abordagem quantitativa, realizado com bebês colonizados por MOMR durante hospitalização em Unidade Neonatal de um hospital universitário e acompanhados após a alta no contexto extra-hospitalar até a descolonização, no período de 4 anos entre janeiro de 2014 a setembro de 2018.

A população do estudo foi composta por 1395 bebês, dos quais 730 possuíam critérios de inclusão por permanecerem hospitalizados no mesmo setor por período superior a 72 horas e cujas mães aceitaram participar do estudo. Dentre os incluídos, 112 bebês não tiveram a amostra de cultura coletada no momento da alta, totalizando 618 bebês com coleta de swab. Destes, 28,0% (173) possuíam culturas de colonização positiva para MOMR, e foram acompanhados prospectivamente e monitorados a cada 30 dias por meio de culturas microbiológicas de colonização, coletadas em visita domiciliar ou durante consulta no ambulatório da instituição, até obtenção de cultura negativa para MOMR.

Foram excluídos os bebês que durante o período de seguimento domiciliar ou ambulatorial foram reinternados ou evoluíram para o óbito. Foram consideradas perdas: ausência da coleta de swab na alta hospitalar; residência em município diferente do local do estudo devido à dificuldade de locomoção até a

residência do bebê; desistência em participar do estudo; perda do contato com as mães em decorrência das mudanças no número do telefone e endereço (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do delineamento da amostragem do estudo. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.



O hospital do estudo é referência para gestações de alto risco, e cuidados intensivos neonatais. A unidade neonatal é composta por uma Unidade de

3 Estudo 2

Cuidados Intermediários Neonatal (UCIN) com 20 leitos, e uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), que é estruturada com 10 leitos.

A coleta de dados clínico-epidemiológicos referentes à hospitalização foi realizada no prontuário do bebê através do instrumento de pesquisa com as variáveis: sexo, tipo de parto, peso ao nascer, idade gestacional, procedimentos invasivos, uso de antimicrobiano, tipo de aleitamento e período de hospitalização.

No momento da alta hospitalar, após o aceite de participação no estudo, assinado pelas mães no termo de consentimento livre e esclarecido, as culturas foram coletadas por meio de dois swabs, sendo um das regiões oral, nasal, axilar, inguinal e outro das regiões inguinal e retal. Os swabs foram armazenados em meio Stuart, no prazo máximo de 72 horas, e encaminhados ao laboratório de microbiologia da instituição do estudo.

O isolamento e identificação fenotípica foram realizados a partir da inoculação do swab nasal nos caldos TSB (Tryptic Soy Broth) com 16 µg/mL de cefotaxima (TSB- CTX), para selecionar os bacilos Gram-negativos e TSB – NaCl 6,5%, buscando selecionar *Staphylococcus aureus*. Já o swab retal foi inoculado nos caldos TSB-CTX, para os bacilos Gram-negativos e TSB-VRE, para selecionar *Enterococcus* spp. Os caldos foram incubados a 35°C por 24 horas. As culturas que não apresentaram crescimento foram mantidas por mais 24 horas. Após crescimento, foram semeados em placas de Petri contendo os meios: Ágar VRE, Agar manitol salgado (MANITOL) e Ágar MacConkey com 16 µg/ml de cefotaxima (MacConkey – CTX) e incubados a 36 °C por 24 horas. As placas que não apresentaram crescimento em 48 horas foram descartadas e a cultura considerada negativa.

A sensibilidade das bactérias aos agentes antimicrobianos foi analisada pela técnica de disco-difusão conforme recomendações do *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018) utilizando discos de antimicrobianos preconizados para cada espécie bacteriana identificada.

A detecção dos microrganismos produtores de β-lactamase de espectro estendido (ESBL) foi realizada utilizando-se o teste de sinergismo de disco duplo, conforme as recomendações do *European Committee on Antimicrobial Suceptibility Testing* (EUCAST, 2013).

Foram considerados microrganismos MOMR: Enterobactérias, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes às cefalosporinas de 3ª ou 4ª geração ou monobactâmicos (*Extended Spectrum β -lactamase* – ESBL) e carbapenêmicos (Carbapenêmicos Resistentes – CR); *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina/oxacilina (MRSA) e *Enterococcus* spp.resistente à vancomicina (VRE). Após a realização do teste de sensibilidade antimicrobiana, as bactérias foram armazenadas em TSB-glicerol 30% a -20°C.

Foram considerados descolonizados os bebês que apresentaram 2 culturas de swabs negativas para MOMR, colhidas com intervalo máximo de 30 e mínimo de 7 dias para as culturas negativas.

Os dados foram tabulados no *Microsoft Office Excel 97 - 2013®* e analisados no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 Os resultados das variáveis contínuas foram descritos como média, desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (ITQ), dependendo da distribuição dos dados.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos e responde pelo Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 15415413.4.0000.5231, com número do parecer 483.232.

3.3 RESULTADOS

Entre os bebês seguidos até a descolonização (52), a maioria era do sexo masculino (53,8%), nascida de parto cesárea (86,5%). Em relação a idade gestacional, 84,6% dos bebês eram prematuros, sendo que 34,6% nasceram com idade inferior a 30 semanas, 44,2% entre 31 a 34 semanas e 21,2% acima de 34 semanas. Nasceram com baixo peso 76,9% dos bebês enquanto 23,1% estavam dentro da normalidade (>2,500g). No momento da alta hospitalar, 48,1% dos bebês estavam em aleitamento materno exclusivo.

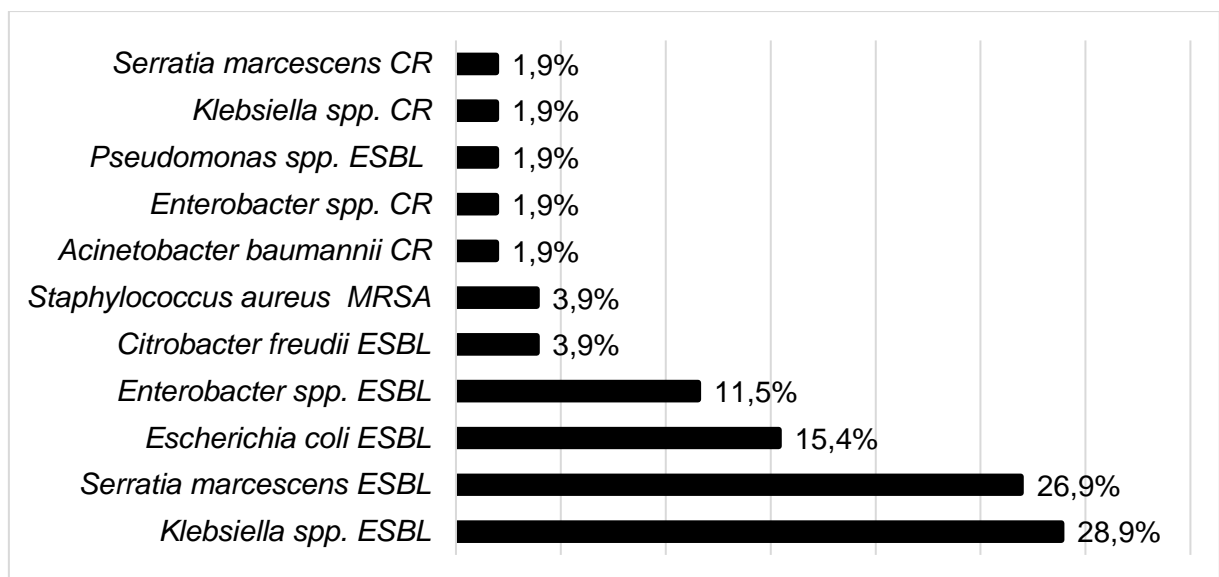
O período de hospitalização apresentou mediana de 27 dias (8±124) e durante esse período 88,5% dos bebês receberam terapia antimicrobiana, com mediana de 28 dias de uso (16±40). Todos os bebês tratados com antimicrobianos

receberam doses da classe dos β -lactâmicos, com mediana de 10 dias (1 ± 36) de uso.

Em relação aos bebês que utilizaram procedimentos invasivos (35), 65,4% foram expostos ao cateter venoso central (CVC) e 46,2% à ventilação mecânica pulmonar (VPM), considerando que 71,4% (25) foram submetidos a mais de um procedimento.

Quanto aos MOMR isolados na cultura de colonização da alta os mais frequentes foram bactérias Gram-negativas produtoras de ESBL (Figura 2).

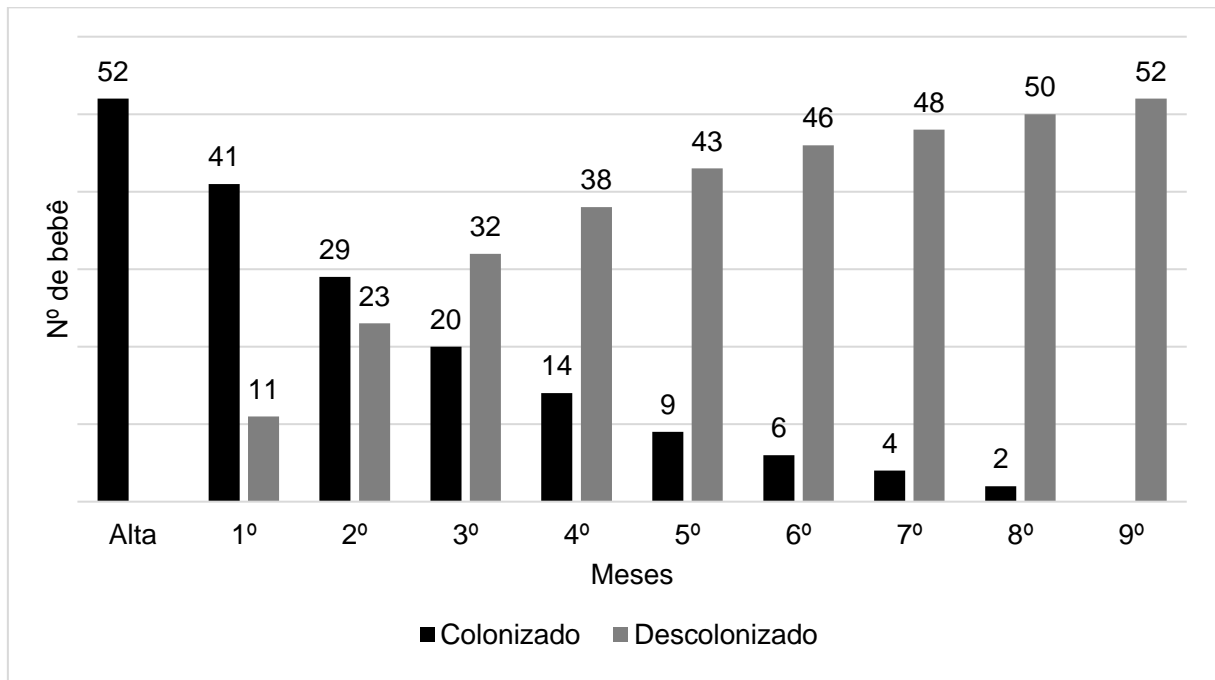
Figura 2. Microrganismos multirresistentes presentes nas culturas de colonização coletadas no momento da alta dos bebês ($n=52$) em uma unidade neonatal. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.



CR: Carbapenêmicos resistentes; ESBL: β -lactamase de Espectro Estendido; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina/oxacilina.

O período para descolonização por MOMR após a alta hospitalar variou de 1 a 9 meses, com média de 3,4 meses e mediana de 3 meses (Figura 3).

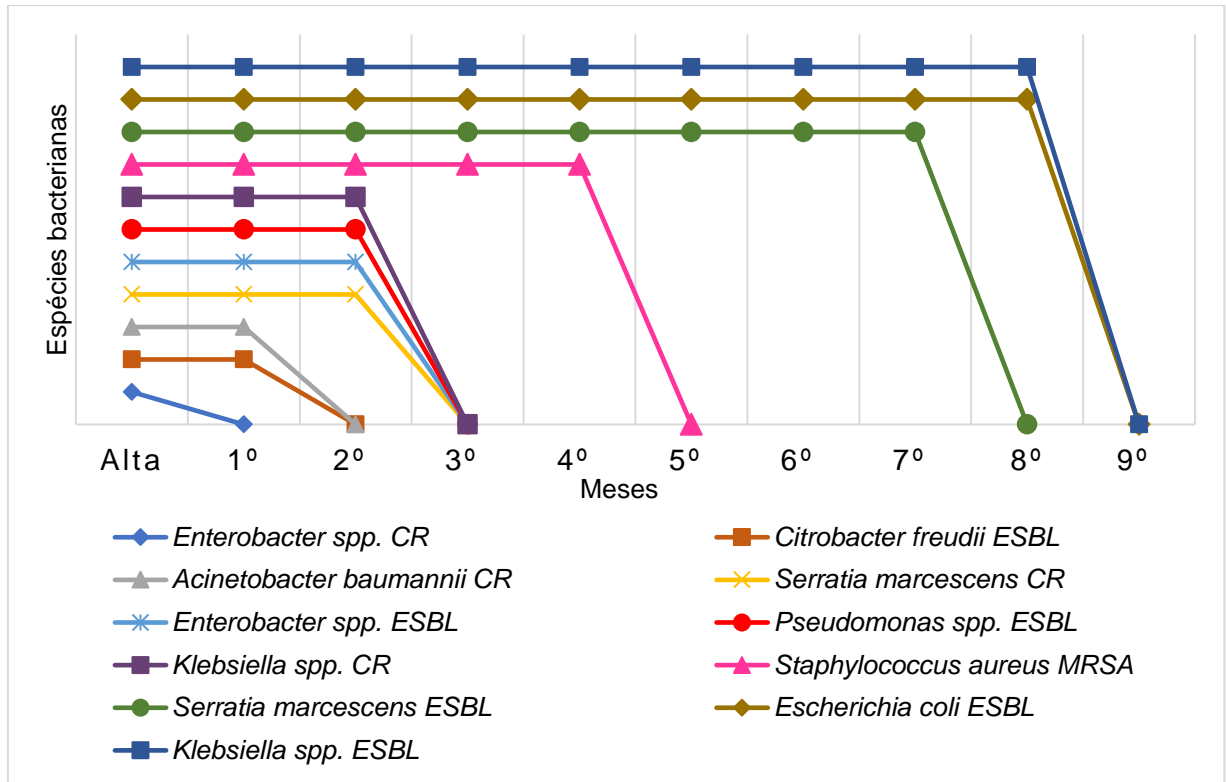
Figura 3. Número de bebês colonizados e descolonizados por microrganismos multirresistentes no contexto domiciliar ($n=52$) de acordo com o período em meses após a alta. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.



O período médio de descolonização por MOMR correspondeu a 5,2 meses para *Escherichia coli* ESBL, 4 meses para *Serratia marcescens* ESBL, 3 meses para *Klebsiella* spp. ESBL/CR, *Pseudomonas* spp. ESBL, MRSA e *Serratia marcescens* CR, 2 meses para *Acinetobacter baumannii* CR, 1,6 meses para *Enterobacter* spp. ESBL, 1,5 meses para *Citrobacter freundii* ESBL e 1 mês para *Enterobacter* spp. CR.

Quanto ao período máximo de descolonização relacionado às espécies bacterianas, os microrganismos resistentes aos carbapenêmicos colonizaram os bebês por até 2 meses após a alta. *E. coli* ESBL e *Klebsiella* spp. ESBL permaneceram por até 8 meses colonizando os bebês no contexto extra-hospitalar (Figura 4).

Figura 4. Período de colonização após a alta e descolonização de acordo com os microrganismos multirresistentes em bebês no contexto domiciliar. Paraná, Brasil, 2014 – 2018.



CR: Carbapenêmicos resistentes; ESBL: β -Lactamase de Espectro Estendido; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina/oxacilina.

3.4 DISCUSSÃO

Pouco se sabe sobre o período de descolonização por MOMR após a alta, tanto na população infantil como de adultos. A escassez de estudos pode ser justificada pela complexidade metodológica de seguimento da amostra no contexto extra-hospitalar. Esta dificuldade foi verificada no atual estudo, onde 70% dos bebês colonizados na alta tiveram seus seguimentos interrompidos. Mesmo diante dessas perdas e exclusões, o presente estudo contou com uma importante casuística, que somou 52 bebês seguidos até a descolonização no período de 4 anos.

Dentre os estudos que se aproximam da temática da presente pesquisa (LÖHR et al., 2013; STRENGER et al., 2013), a colonização estudada foi a intestinal, visto que a investigação de MOMR se deu em fezes e não em swab de pele e mucosas, como o atual. Outro ponto de diferenciação foi a amplitude do perfil

de resistência estudado, pois ambos se limitaram ao estudo da descolonização por bactérias produtoras de ESBL, excluindo a resistência aos carbapenêmicos e o MRSA, estudados nesta pesquisa.

Uma das pesquisas citadas acima foi conduzida na Áustria, em um estudo de caso prospectivo que seguiu 25 bebês colonizados por bactérias ESBL após a alta de uma UTIN. Neste estudo *Klebsiella* spp. foi mais prevalente e permaneceu como colonizante por até 1 ano, seguida por *S. marcescens*, cuja colonização se manteve no máximo até o 4º mês após a alta. *E. coli* foi isolada de um único bebê e manteve colonizando por 1 mês (STRENGER et al., 2013). O atual estudo mostrou que *Klebsiella* spp. ESBL também foi o MOMR mais frequente, como colonização por período prolongado. *S. marcescens* ESBL foi menos frequente, entretanto o período de descolonização se aproximou à referida pesquisa. *E. coli* ESBL foi mais frequente em comparação ao estudo supracitado, e obteve médias de 5,2 meses no período de colonização extra-hospitalar.

O outro estudo da descolonização identificou a presença de *K. pneumoniae* ESBL nas fezes de 51 bebês que foram seguidos no âmbito domiciliar, após a alta hospitalar de uma UTIN. Mostrou que o período de colonização por este microrganismo foi em média 12,5 meses após a alta hospitalar, sendo 23,5 meses o período máximo para descolonização (LÖHR et al., 2013). O presente estudo identificou a colonização por *Klebsiella* spp. ESBL em 15 bebês, e manteve colonizando em média 3 meses após a alta, e por período máximo de 9 meses.

A descolonização em adultos é um tema mais recorrente, estudado através de diferentes metodologias (FELDMAN et al., 2013; HAVERKATE et al., 2014; LUCET; KOULENTI; ZAHAR, 2014; ZIMMERMAN et al., 2013). Dentre os que se aproximaram do método da atual pesquisa, estudo multicêntrico europeu realizado em 13 hospitais com objetivo de avaliar o período para descolonização após alta da UTI, mostrou período médio de descolonização de 4,8 meses considerando os 926 pacientes colonizados por MOMR que reinternaram nas UTIs do estudo (HAVERKATE et al., 2014). Este foi o único estudo que considerou todas as espécies de MOMR isolados por swab, bem como o presente estudo, que mostrou período médio de 3,4 meses para descolonização. A diferença de 1,4 meses pode ser justificada dentro da periodicidade mensal de coleta de exames do

3 Estudo 2

presente estudo no ambiente extra-hospitalar, que difere da referida pesquisa que considerou as oportunidades de reinternação hospitalar.

Ainda considerando a descolonização em adultos, em pesquisa realizada em Israel, com o objetivo de avaliar o período médio para descolonização por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE) em 97 pacientes adultos após a alta hospitalar, o tempo médio foi de 387 dias e aos 3 meses, 78% dos adultos ainda estavam colonizados (ZIMMERMAN et al., 2013). É importante ressaltar que alguns pacientes desta pesquisa foram reinternados ou eram idosos que viviam em instituições de longa permanência, condições estas que pode justificar o tempo mais elevado para descolonização em comparação com o presente estudo, que excluiu os bebês reinternados e mostrou tempo médio variando de 1 a 3 meses para descolonização por CRE. Tanto a reinternação como a institucionalização de idosos estão relacionadas à maior exposição aos MOMR, considerando a pressão seletiva destes serviços (SILVA; GARBACCIO, 2016).

Em relação as bactérias multirresistentes Gram-positivas, apenas MRSA colonizou os bebês da atual pesquisa, com tempo médio de 3 meses para descolonização. Esta espécie microbiana é frequente em infecções neonatais relacionadas a assistência a saúde (NELSON et al., 2014; POPOOLA et al., 2016). Diante desta ameaça a descolonização por MRSA é recomendada com uso de antimicrobianos tópicos, entretanto a prática não é recomendada em alguns estudos, devido à imaturidade das barreiras epiteliais neonatais e o potencial de toxicidade da medicação (NELSON et al., 2014) bem como o risco de resistência antimicrobiana e a exposição a outros patógenos (NELSON et al., 2014; SEPTIMUS; SCHWEIZER, 2016). Estudo de coorte realizado em um centro médico universitário, realizou a descolonização com mupirocina nasal e banho com clorexedina em bebês colonizados com MRSA, evidenciando que após essa prática 38% dos bebês foram recolonizados com o mesmo microrganismo e 16% desenvolveram infecção por MRSA, tornando essa prática limitada para descolonização neonatal (POPOOLA et al., 2014).

Como fragilidades desta pesquisa, destacamos as perdas na coleta de swab no momento da alta, bem como a impossibilidade de investigar os fatores relacionados ao uso da terapia antimicrobiana no domicílio, considerando os relatos das mães e ausência de registros das medicações usadas. Entretanto, esta

pesquisa teve como alicerces seu rigor metodológico no seguimento de bebês após a alta hospitalar, bem como a investigação das diferentes espécies de MOMR dentro de uma considerável casuística.

O ineditismo dos resultados desta pesquisa vai ao encontro de uma temática relevante na saúde global, a resistência antimicrobiana, e contribuem para preencher a lacuna do conhecimento em relação ao período de colonização em bebês por MOMR após a alta hospitalar.

3.5 CONCLUSÃO

Este estudo identificou que o período médio para descolonização espontânea por MOMR no contexto extra hospitalar foi de 3,4 meses considerando todas as espécies de MOMR, e máximo de 9 meses, com predomínio de bactérias Gram-negativas produtores de ESBL.

3.6 AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo fomento desta pesquisa, de acordo com edital 14/2014, processo nº 444646/2014-0. A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo fornecimento de bolsa no decorrer do curso de mestrado e ao Programa de Apoio à Pós-Graduação (PROAP), código de financiamento 01.

3.7 REFERÊNCIAS

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTIONS. **Antibiotic resistance threats in the United States**, 2013. Current, 2013. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Acesso em: 08 out. 2018.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**, Wayne, PA: CLSI; 2014.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**, Wayne, PA: CLSI; 2015.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**, Wayne, PA: CLSI; 2016.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**, Wayne, PA: CLSI; 2017.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**, Wayne, PA: CLSI; 2018.

CLOCK, S. A. *et al.* Colonization With Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Bacilli at Neonatal Intensive Care Unit Discharge. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 6, n. 3, p. 219-226, set. 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpids/article/6/3/219/2957356>. Acesso em: 01 set. 2018.

COLLADO, M. C. *et al.* Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. **Scientific Reports**, v. 6, n. 2, p. 1-13, mar. 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep23129>. Acesso em: 05 out. 2018.

DEWEERDT, S. Baby thrivers. **Nature**, v. 555, n. 7695, p. S18-S19, 2018. Disponível em: <https://www.depts.ttu.edu/biology/people/Faculty/Held/FoM8-Microbiome.pdf>. Acesso em: 07 out. 2018.

DOMINGUEZ-BELLO, M. G. *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 26, p. 11971-11975, 2010. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/107/26/11971.long>. Acesso em: 08 out. 2018.

EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. **EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance**, v. 1.0, 2013.

Disponível em:

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf. Acesso em: 07 out. 2018.

FELDMAN, N. *et al.* Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, n. 4, p. E190-E196, 2013. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60994-0/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60994-0/fulltext). Acesso em: 20 out. 2018.

HARTZ, L. E.; BRADSHAW, W.; BRANDON, D. H. Potential NICU Environmental Influences on the Neonate's Microbiome: a Systematic Review. **Advances in neonatal care**: official journal of the National Association of Neonatal Nurses, v. 15,

n. 5, p. 324-335, out. 2015. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4583357/>. Acesso em: 29 set. 2018.

HAVERKATE, M. R. *et al.* Duration of colonization with antimicrobial-resistant bacteria after ICU discharge. **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 4, p. 564-571, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3969519/>. Acesso em: 15 out. 2018.

HOOVEN, T. A.; POLIN, R. A. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. **Early Human Development**, v. 90, n.1, p. S4-S6, 2014.

ITANI, T. *et al.* Establishment and development of the intestinal microbiota of preterm infants in a Lebanese tertiary hospital. **Anaerobe**, v. 43, p. 4-14, 2017. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1075996416301366?via%3Dihub>. Acesso em: 10 out. 2018.

LÖHR, I. H. *et al.* Long-term faecal carriage in infants and intra-household transmission of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* following a nosocomial outbreak. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 5, p. 1043-1048, 2013.

LUCET, J. C.; KOULENTI, D.; ZAHAR, J. R. Persistence of colonisation with MDR following discharge from the ICU. **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 4, p. 603-605, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-014-3258-z>. Acesso em: 16 out. 2018.

MOLES, L. *et al.* Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, 2013. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0066986>. Acesso em: 15 set. 2018.

NELSON, M. U. *et al.* One size does not fit all: why universal decolonization strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in adult intensive care units may be inappropriate for neonatal intensive care units. **Journal of perinatology** : official journal of the California Perinatal Association, v. 34, n. 9, p. 653-655, 2014. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/jp2014125>. Acesso em: 16 out. 2018.

POPOOLA, V. O. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infections in a neonatal intensive care unit despite active surveillance cultures and decolonization: challenges for infection prevention. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 35, n. 4, p. 412-418, abr. 2014. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950943/>. Acesso em: 16 out. 2018.

POPOOLA, V. O. *et al.* Active Surveillance Cultures and Decolonization to Reduce *Staphylococcus aureus* Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 37, n. 4, p. 381-387, abr. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805482/>. Acesso em: 15 set. 2018.

SEPTIMUS, E. J.; SCHWEIZER, M. L. Decolonization in Prevention of Health Care-Associated Infections. **Clinical microbiology reviews**, v. 29, n. 2, p. 201-222, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786886/>. Acesso em: 18 set. 2018.

SILVA, A. G.; GARBACCIO, J. L. Registro do uso de antimicrobianos em Instituições de Longa Permanência para Idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 2, p. 325-334, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgg/v19n2/1809-9823-rbgg-19-02-00325.pdf>. Acesso em: 18 out. 2018.

STRENGER, V. *et al.* Fecal carriage and intrafamilial spread of extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae following colonization at the neonatal ICU. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 14, n. 2, p. 157-163, 2013.

VALENTINE, G. *et al.* Relationships Between Perinatal Interventions, Maternal-Infant Microbiomes, and Neonatal Outcomes. **Clinics in Perinatology**, v. 45, n. 2, p. 339-355, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095510818300083?via%3Dihub>. Acesso em: 29 set. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. **World Health Organization**, v. 61, n. 3, p. 383-394, abr. 2014. Disponível em: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Acesso em: 29 set. 2018.

ZIMMERMAN, F. S. *et al.* Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. **American Journal of Infection Control**, v. 41, n. 3, p. 190-194, 2013. Disponível em: [https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(12\)01268-0/fulltext](https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(12)01268-0/fulltext). Acesso em: 14 out. 2018.

4 Considerações finais



4 *Considerações finais*

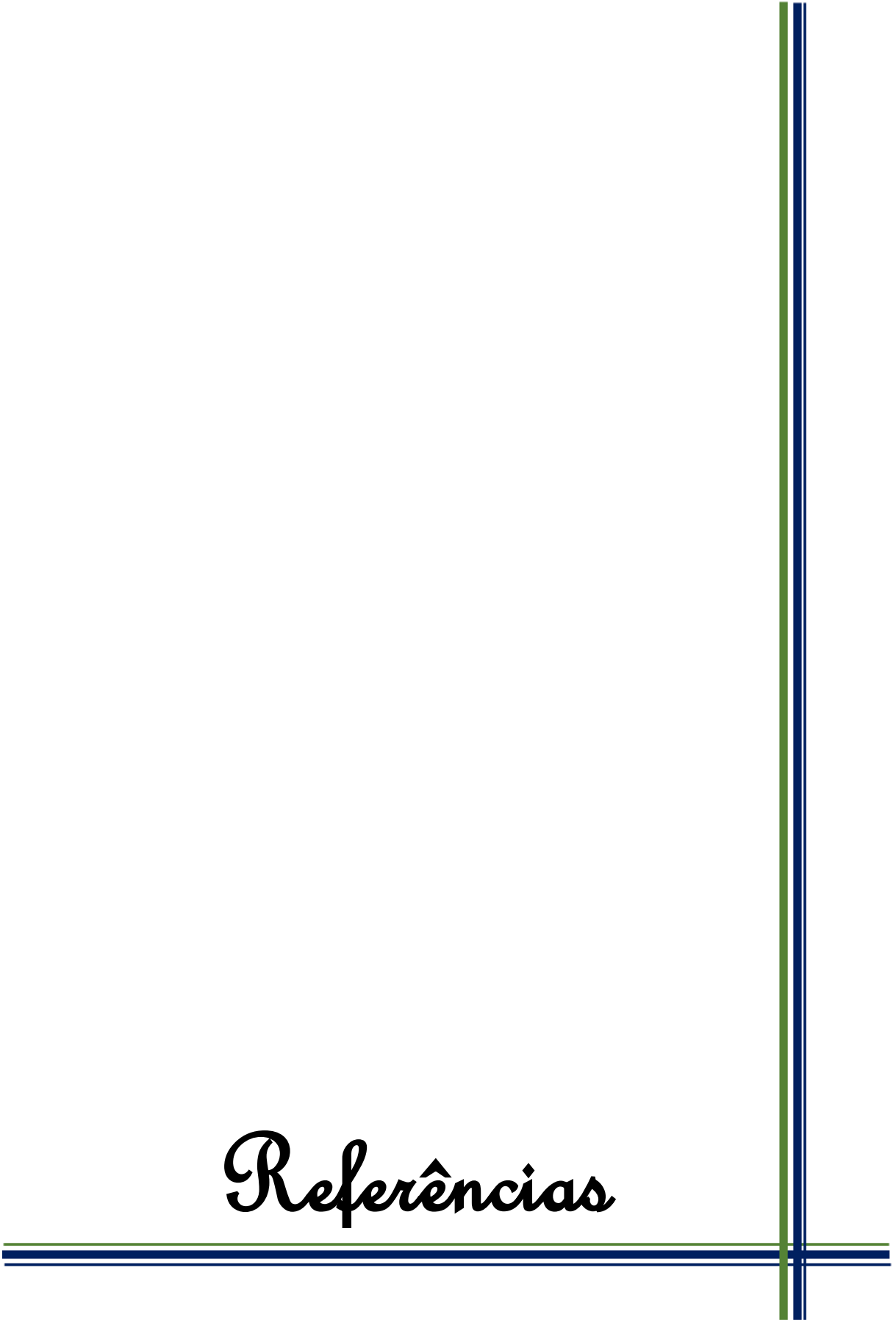
Esta pesquisa explorou o processo de colonização por MOMR na população de bebês e suas mães. Os resultados indicaram que as variáveis perinatais do bebê foram relacionadas com a colonização do bebê e do binômio mãe-filho. E as variáveis clínicas relacionadas a terapia antimicrobiana, exposição a procedimentos invasivos e o período de hospitalização superior a 10 dias, estiveram relacionados com a colonização do bebê, da mãe ou do binômio, independente dos fatores gestacionais.

Os resultados também indicaram que o ambiente onde a mãe está inserida pode oferecer riscos para colonização por MOMR, considerando o perfil de colonização distinto entre os binômios, e a identificação de mães cujos filhos não eram colonizados por MOMR.

Neste sentido é importante assegurar o contato pele a pele entre mãe e filho durante a hospitalização, considerando todos os benefícios comprovados por esta técnica, e incentivar a higienização das mãos destas mães durante a estadia junto a seus filhos em uma unidade de terapia intensiva neonatal.

Quanto ao período de descolonização, os resultados mostraram permanência do MOMR, após a alta hospitalar, por períodos que variaram entre as espécies e os mecanismos de resistência antimicrobiana, com média de 3,4 meses para descolonização entre todas as espécies.

Referências



- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota Técnica nº 01/2013**. Câmara Técnica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde, p. 1-22, 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec>. Acesso em: 07 out. 2017.
- BANACH, D. B. *et al.* Duration of Contact Precautions for Acute-Care Settings. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 39, n. 2, p. 127-144, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/ice.2017.245>. Acesso em: 08 out. 2018.
- BARBOSA, T. A. **Epidemiologia da colonização e infecção microbiana em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal**: abordagem clínica e molecular. 2016. 72 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2016. Disponível em: <http://repositorio.unesp.br/handle/11449/136351>. Acesso em: 02 set. 2018.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTIONS. **Antibiotic resistance threats in the United States**, 2013. Current, 2013. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Acesso em: 08 out. 2018.
- CLOCK, S. A. *et al.* Colonization With Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Bacilli at Neonatal Intensive Care Unit Discharge. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 6, n. 3, p. 219-226, set. 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpids/article/6/3/219/2957356>. Acesso em: 01 set. 2018.
- COLLADO, M. C. *et al.* Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. **Scientific Reports**, v. 6, n. 2, p. 1-13, mar. 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep23129>. Acesso em: 05 out. 2018.
- CONDE-AGUEDELO, A.; DÍAZ-ROSSELLO, J. L. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, p. 1-149, 2016. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002771.pub4/media/CDSR/CD002771/CD002771.pdf>. Acesso em: 10 out. 2018.
- DOMINGUEZ-BELLO, M. G. *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 26, p. 11971-11975, 2010. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/107/26/11971.long>. Acesso em: 08 out. 2018.
- DOMINGUEZ-BELLO, M. G. *et al.* Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. **Nature medicine**, v. 22, n. 3, p. 250-253, mar. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5062956/>. Acesso em: 08 out. 2018.

FELDMAN, N. *et al.* Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, n. 4, p. E190-E196, 2013. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60994-0/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60994-0/fulltext). Acesso em: 20 out. 2018.

FOLGORI, L. *et al.* Healthcare-Associated Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: Impact of Underlying Risk Factors and Antimicrobial Resistance on 30-Day Case-Fatality in Italy and Brazil. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 37, n. 11, p. 1302-1309, 2016. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/1CA1BF8EC73125FC0E713CAFED81D7FB/S0899823X16001859a.pdf/healthcareassociated_infections_in_pediatric_and_neonatal_intensive_care_units_impact_of_underlying_risk_factors_and_antimicrobial_resistance_on_30day_casefatality_in_italy_and_brazil.pdf. Acesso em: 20 out. 2018.

GENSOLLEN, T. *et al.* How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. **Science**, v. 352, n. 6285 p. 539-544, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5050524/>. Acesso em: 20 out. 2018.

HARTZ, L. E.; BRADSHAW, W.; BRANDON, D. H. Potential NICU Environmental Influences on the Neonate's Microbiome: a Systematic Review. **Advances in neonatal care**: official journal of the National Association of Neonatal Nurses, v. 15, n. 5, p. 324-335, out. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4583357/>. Acesso em: 29 set. 2018.

HAVERKATE, M. R. *et al.* Duration of colonization with antimicrobial-resistant bacteria after ICU discharge. **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 4, p. 564-571, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3969519/>. Acesso em: 15 out. 2018.

HOOVEN, T. A.; POLIN, R. A. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. **Early Human Development**, v. 90, n.1, p. S4-S6, 2014.

ITANI, T. *et al.* Establishment and development of the intestinal microbiota of preterm infants in a Lebanese tertiary hospital. **Anaerobe**, v. 43, p. 4-14, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1075996416301366?via%3Dihub>. Acesso em: 10 out. 2018.

LÖHR, I. H. *et al.* Long-term faecal carriage in infants and intra-household transmission of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* following a nosocomial outbreak. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 5, p. 1043-1048, 2013.

LUCET, J. C.; KOULENTI, D.; ZAHAR, J. R. Persistence of colonisation with MDR following discharge from the ICU. **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 4, p. 603-605, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-014-3258-z>. Acesso em: 16 out. 2018.

Referências

- MOLES, L. *et al.* Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0066986>. Acesso em: 15 set. 2018.
- NELSON, M. U. *et al.* One size does not fit all: why universal decolonization strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in adult intensive care units may be inappropriate for neonatal intensive care units. **Journal of perinatology** : official journal of the California Perinatal Association, v. 34, n. 9, p. 653-655, 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/jp2014125>. Acesso em: 16 out. 2018.
- PARM, U. *et al.* Risk factors associated with gut and nasopharyngeal colonization by common Gram-negative species and yeasts in neonatal intensive care units patients. **Early Human Development**, v. 87, n. 6, p. 391-399, 2011.
- RAUTAVA, S. Early microbial contact, the breast milk microbiome and child health. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 7, n. 1, p. 5-14, 2016. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/BAC428C08779F804DB06D55426AC1DAC/S2040174415001233a.pdf/early_microbial_contact_the_breast_milk_microbiome_and_child_health.pdf. Acesso em: 11 out. 2018.
- REIS, T. B. *et al.* Contact precaution: the perception of people accompanying children hospitalized at a pediatric unit. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 14, n. 3, p. 1315, 2015. Disponível em: http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/24171/pdf_373. Acesso em: 07 set. 2018.
- RUTAYISIRE, E. *et al.* The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. **BMC Gastroenterology**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2016. Disponível em: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-016-0498-0>. Acesso em: 08 set. 2018.
- SEPTIMUS, E. J.; SCHWEIZER, M. L. Decolonization in Prevention of Health Care-Associated Infections. **Clinical microbiology reviews**, v. 29, n. 2, p. 201-222, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786886/>. Acesso em: 18 set. 2018.
- VALENTINE, G. *et al.* Relationships Between Perinatal Interventions, Maternal-Infant Microbiomes, and Neonatal Outcomes. **Clinics in Perinatology**, v. 45, n. 2, p. 339-355, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095510818300083?via%3Dihub>. Acesso em: 29 set. 2018.

Referências

ZIMMERMAN, F. S. *et al.* Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. **American Journal of Infection Control**, v. 41, n. 3, p. 190-194, 2013. Disponível em: [https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(12\)01268-0/fulltext](https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(12)01268-0/fulltext). Acesso em: 14 out. 2018.

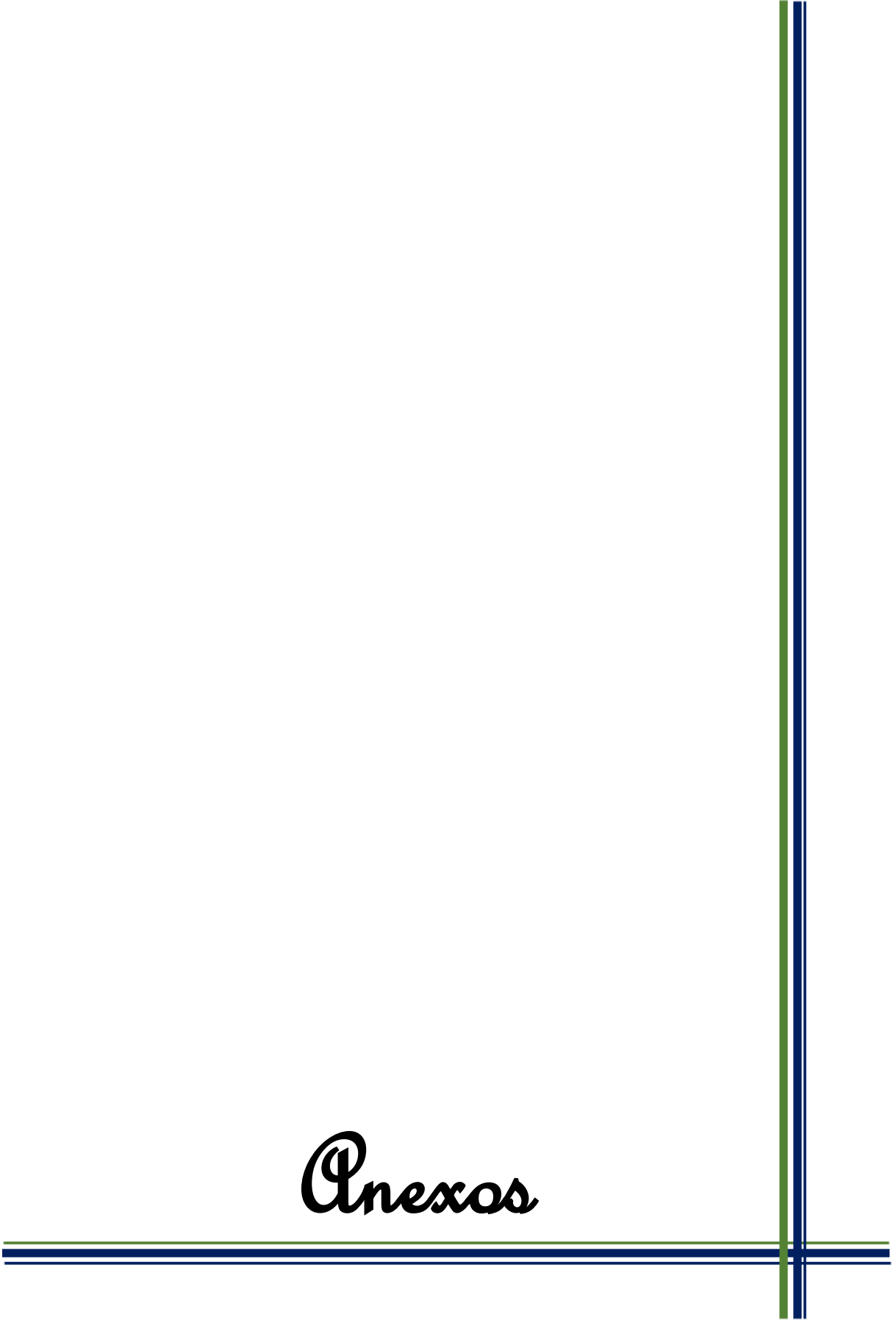
Apêndices



APÊNDICE A
Instrumento de Coleta de Dados

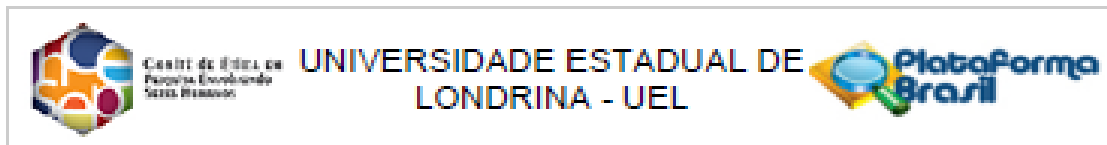
N° Projeto:	Nome da Criança:	()F ()M	N° Prontuário:	N° Internação:	Internação: __/__/201						
Nascimento: Data __/__/201		Peso ____kg	IG: ____sem	Alta / Óbito / Aloj / Ped: Data __/__/201							
		Peso ____kg	Id Corrigida: ____sem								
Dados Mãe											
Nome:		N° Prontuário:		Idade:	Telefones: ()_____-_____-_____-_____-_____-_____-						
Escolaridade: Fundamental: ()Inc ()Com			Médio: ()Inc ()Com	Superior: ()Inc ()Com							
			Parto: () Normal () Cesária () Fórceps								
Endereço:		N°	Bairro:	CEP _____._____-_____-_____-	Cidade:						
				Zona: () Urb () Rural							
Internação											
Canguru:		Tempo (dias): _____		Tempo (hrs): _____							
Procedimentos Invasivos:		VPM () PICC () Cat. Umb.() Flebotomia () Drenos () SVD () Cat. Urinário () Cirurgia () Nome Cirurgia:									
Infecções:		PNM () ITU() PELE/PM () OSTE/ART () ICV () TGI () ISC () SNC () SEPSE () ICS () Outras:									
ATB Qual: _____ N° de dias: _____		ATB Qual: _____ N° de dias: _____		ATB Qual: _____ N° de dias: _____							
ATB Qual: _____ N° de dias: _____		ATB Qual: _____ N° de dias: _____		ATB Qual: _____ N° de dias: _____							
ATB Qual: _____ N° de dias: _____		ATB Qual: _____ N° de dias: _____		ATB Qual: _____ N° de dias: _____							
ATB Qual: _____ N° de dias: _____		ATB Qual: _____ N° de dias: _____		ATB Qual: _____ N° de dias: _____							
Colonização / Seguimento											
DATA	RN MO1	n° cultura	RN MO2	n° cultura	Atb / Qual?	Alimentação	MÃE MO1	n° cultura	MÃE MO1	n° cultura	
ALTA											
__/__/201											
__/__/201											
__/__/201											
__/__/201											
Exclusão:			Reinternação () Outros: _____			Perdas:		Óbito ()		Perda de Contato ()	
										Desistência ()	

Anexos



ANEXO A

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Colonização e descolonização por microrganismos multiresistentes do binômio mãe-criança hospitalizado: estudo prospectivo

Pesquisador: Giselena Kerbauy Lopes

Área Temática:

Versão: 8

CAAE: 15415413.4.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Enfermagem

Patrocinador Principal: CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.440.269

Apresentação do Projeto:

Trata-se de solicitação de emenda ao projeto original em função de dificuldades metodológicas nas fases de coleta de dados. As dificuldades foram encontradas apenas no seguimento pós alta das crianças e por isso os ajustes no projeto estão voltados ao estudo desta população, não abrangendo o grupo de neonatos.

Objetivo da Pesquisa:

Nesta readequação, foram incluídos:

- 1 Objetivo Geral: ampliar o estudo de colonização durante o período de hospitalização das crianças no setor de pediatria. [A pesquisadora responsável afirma que a coleta de swab durante a hospitalização é uma atividade rotineira de vigilância da resistência microbiana entretanto, com os recursos financeiros adquiridos neste projeto será possível intensificar essa rotina e contribuir também para a vigilância hospitalar].

- 2 Objetivos Específicos:

A) Estimar o custo da hospitalização de crianças infectadas ou colonizadas por bactérias

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Centro de Estudos em
Pesquisa envolvendo
Saúde Humana

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 1.440.289

resistentes. [A pesquisadora responsável afirma que este objetivo visa contribuir com o gerenciamento dos recursos do hospital. Sua execução não altera a metodologia de coleta de dados das crianças e mães/acompanhantes, tendo em vista que os dados de custo são fornecidos pelo setor e custo do hospital].

B) Seguimento extra hospitalar dos neonatos pelo ambulatório de infecto-pediatria do Hospital das Clínicas das UEL. [A pesquisadora responsável afirma que essa estratégia visa responder às lacunas do conhecimento, utilizando para tanto os recursos materiais adquiridos pelo financiamento científico].

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foi descartado o seguimento extra hospitalar na população de crianças. [A pesquisadora responsável afirma que "tendo em vista a dificuldade de realizar o seguimento dos mesmo no ambiente fora do hospital pois as mães não retornaram com as crianças nos dias agendados no ambulatório do HU, e não dispomos de transporte para fazer essas visitas"].

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos apresentados de forma adequada.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezada Pesquisadora,

Este é o parecer de aprovação referente à Emenda 2, submetida a este CEP para análise.

É sua responsabilidade cumprir e fazer cumprir as diretrizes da CNS 466/2012, bem como, a impressão deste documento para apresentação às Instituições envolvidas neste estudo.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-3455

E-mail: cep288@uel.br



Centro de Estudos em
Pesquisa Avaliando
Sua Qualidade

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 1.440.289

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_564652 E2.pdf	04/03/2016 11:44:05		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TS2016.pdf	04/03/2016 11:43:36	Giselena Kerbauly Lopes	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AuthU.pdf	03/03/2016 12:00:39	Giselena Kerbauly Lopes	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECPED2016.pdf	03/03/2016 12:00:15	Giselena Kerbauly Lopes	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECNEO2016.pdf	03/03/2016 12:00:01	Giselena Kerbauly Lopes	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEAPED2016.pdf	03/03/2016 11:59:39	Giselena Kerbauly Lopes	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEANEO2016.pdf	03/03/2016 11:59:22	Giselena Kerbauly Lopes	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoEmenda2016.pdf	17/02/2016 20:23:30	Giselena Kerbauly Lopes	Acelto
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CL.pdf	04/10/2015 11:16:07	Giselena Kerbauly Lopes	Acelto
Folha de Rosto	FR.pdf	25/09/2015 11:39:02	Giselena Kerbauly Lopes	Acelto
Outros	Notific.pdf	24/09/2015 16:52:50	Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli	Acelto
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CNPq.pdf	31/08/2015 12:25:55	EDILAINE GIOVANINI ROSSETTO	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

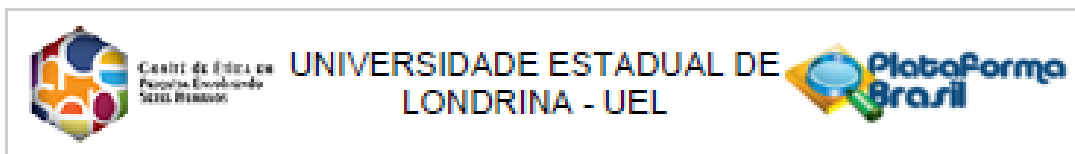
CEP: 86.057-870

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep289@uel.br



Continuação do Parecer: 1.440.269

LONDRINA, 07 de Março de 2016

Assinado por:
Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
(Coordenador)

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário
UF: PR Município: LONDRINA CEP: 86.057-970
Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br