

Usefulness of catheter tip culture in the diagnosis of neonatal infections

Utilidade da cultura da ponta de cateter no diagnóstico de infecção neonatal

Camila Marconi¹, Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha², João C. Lyra³,
Maria R. Bentlin⁴, Jackson E. N. Batalha⁵, Maria Fátima Sugizaki², José E. Corrente⁶,
Lígia M. S. S. Rugolo⁴

Resumo

Objetivo: Determinar o número de unidades formadoras de colônias que melhor correlaciona com a infecção relacionada a cateter em recém-nascidos.

Métodos: Este foi um estudo prospectivo de culturas semiquantitativas de pontas de cateteres de recém-nascidos da unidade neonatal da Faculdade de Medicina de Botucatu. Os microrganismos isolados de cateteres e hemoculturas periféricas foram identificados e submetidos ao teste de sensibilidade a drogas. O ponto de corte ótimo foi determinado pela curva *receiver operating characteristic* (ROC).

Resultados: Foram estudados 85 cateteres de 63 recém-nascidos. A espécie *Staphylococcus epidermidis* foi prevalente (75%) nos cateteres. Dos 11 episódios de infecção diagnosticados, oito (72,7%) foram associados aos estafilococos coagulase-negativa, dos quais seis pertenciam à espécie *S. epidermidis*. Pela curva ROC, o ponto de corte ótimo para o diagnóstico de infecção relacionada a cateter foi 122 unidades formadoras de colônias.

Conclusão: O ponto de corte 122 unidades formadoras de colônias melhor se correlacionou com o diagnóstico de infecção relacionada a cateter em recém-nascidos.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(1):80-83: Infecção relacionada a cateter, cultura de cateter, cultura semiquantitativa, recém-nascidos, estafilococos coagulase-negativa.

Introdução

Observa-se um aumento progressivo na sobrevivência dos recém-nascidos prematuros e com baixo peso ao nascimento. A utilização de procedimentos invasivos, como os cateteres intravasculares, constitui importante fator de risco

Abstract

Objective: To determine the number of colony-forming units (CFU) that best correlates with catheter-related infections (CRI) in newborns.

Methods: This was a prospective study of semiquantitative cultures of catheter tips obtained from newborns in the neonatal unit at Faculdade de Medicina de Botucatu, state of São Paulo, Brazil. The microorganisms isolated from catheter and peripheral blood cultures were identified and submitted to a drug susceptibility test. The optimal cutoff point was determined by the receiver operating characteristic (ROC) curve.

Results: A total of 85 catheters obtained from 63 newborns were studied. *Staphylococcus epidermidis* was the predominant species in the catheters (75%). Eight of 11 (72.7%) CRI episodes were associated with coagulase-negative staphylococci, six of which were of the *S. epidermidis* type. ROC curve analysis indicated that the optimal cutoff point for the diagnosis of CRI was 122 CFU.

Conclusion: The cutoff point of 122 CFU correlated best with the diagnosis of CRI in newborns.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(1):80-83: Catheter-related infection, catheter culture, semiquantitative culture, newborn, coagulase-negative Staphylococcus.

para o desenvolvimento de infecções nosocomiais, dentre as quais se destacam as infecções relacionadas a cateter (IRC)^{1,2}.

As IRC são diagnosticadas quando microrganismos idênticos são isolados de culturas de cateteres e das hemoculturas sem fonte aparente de infecção, exceto seu cateter³. O

1. Aluna de pós-graduação, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP.

2. Doutora. Professora assistente, Departamento de Microbiologia e Imunologia, Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu, SP.

3. Médico. Neonatologista, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, UNESP, Botucatu, SP.

4. Doutora. Professora assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UNESP, Botucatu, SP.

5. Aluno de pós-graduação, Departamento de Microbiologia e Imunologia, Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu, SP.

6. Doutor. Professor assistente, Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Marconi C, da Cunha ML, Lyra JC, Bentlin MR, Batalha JE, Sugizaki MF, et al. Usefulness of catheter tip culture in the diagnosis of neonatal infections. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(1):80-83.

Artigo submetido em 17.03.08, aceito em 02.06.08.

doi:10.2223/JPED.1813

principal método de cultura utilizado com esta finalidade é o semiquantitativo, proposto por Maki et al.⁴ e recomendado para o diagnóstico de IRC pelo Centers for Disease Control and Prevention³. Segundo critérios de Maki et al.⁴, são consideradas culturas positivas de cateter aquelas que apresentam crescimento ≥ 15 unidades formadoras de colônias (UFC), já que este número de UFC melhor correlaciona com a presença de infecção quando comparado com o método qualitativo de cultura de cateter, onde a infecção e contaminação são indistinguíveis. Embora outros autores já tenham realizado estudos para avaliação de pontos de corte em pacientes adultos^{4,5}, não foram encontrados estudos que avaliam o melhor ponto de corte da cultura semiquantitativa para o diagnóstico de IRC em recém-nascidos. Sendo assim, este estudo objetivou determinar o número de UFC que melhor se correlaciona com a presença de IRC em recém-nascidos.

Métodos

Neste estudo prospectivo, foram incluídas 85 pontas de cateteres provenientes de 63 recém-nascidos internados na unidade neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), SP, no período fixado de 2 anos, de setembro de 2001 a agosto de 2003. Os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina.

Foram incluídos neste estudo microrganismos isolados a partir de pontas de cateteres e de hemoculturas de pacientes que possuíam hemoculturas coletadas próximas à data de remoção dos cateteres. Foram excluídas as amostras isoladas de recém-nascidos cujos dados clínicos e laboratoriais referentes a um período de 1 semana anterior e 1 semana posterior à data de remoção do cateter não foram localizados.

As culturas de pontas de cateteres foram realizadas pelo método semiquantitativo de Maki et al.⁴, e as hemoculturas foram colhidas e cultivadas pelo sistema automatizado Bactec, conforme as normas descritas por Koneman et al.⁶. A identificação dos microrganismos foi realizada conforme preconizado por Koneman et al.⁶, e, para a identificação das espécies de estafilococos coagulase-negativa (ECN), foram utilizados os critérios propostos por Kloos & Scheifeir⁷ e Kloos & Bannerman⁸, utilizando um esquema simplificado de provas bioquímicas. O teste de sensibilidade às drogas antimicrobianas foi realizado pela técnica da difusão da droga em ágar a partir de discos impregnados, conforme critérios recomendados pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)⁹. Os halos de inibição foram medidos (mm), e os resultados foram comparados entre os germes isolados do mesmo recém-nascido (cateter e hemocultura) para verificar a similaridade entre as amostras.

O diagnóstico de certeza de IRC foi definido segundo critérios propostos pelo Centers for Disease Control (CDC)³, pela presença de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: febre (≥ 38 °C), hipotermia (< 36 °C), apnéia, bradicardia ou

sinais de choque, além da presença de pelo menos uma hemocultura positiva em paciente cujo cateter vascular apresentou cultura semiquantitativa positiva. O mesmo microrganismo (espécie e perfil de sensibilidade às drogas) foi isolado a partir do cateter e da hemocultura periférica, sem fonte aparente de outro foco de infecção, exceto seu cateter.

Para a avaliação dos pontos de corte da cultura semiquantitativa no diagnóstico de IRC, foram calculadas a sensibilidade e especificidade para os números de UFC das culturas. O padrão-ouro correspondeu ao diagnóstico de certeza de IRC, com o isolamento do mesmo microrganismo (espécie e antibiograma) nas culturas de cateter e nas hemoculturas.

O ponto de corte ótimo foi determinado pela curva *receiver operating characteristic* (ROC), através da representação da taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade) no eixo y, contra a taxa de falsos positivos (1 - especificidade) no eixo x. Foram analisadas todas as contagens obtidas nas culturas dos cateteres: 1, 2, 7, 8, 9, 11, 12, 17, 22, 23, 30, 36, 60, 73, 122, 125, 130, 150, 193 e 300 UFC.

Resultados

Foram estudadas 85 pontas de cateteres provenientes de 63 recém-nascidos internados na UNESP. A identificação dos microrganismos das culturas de cateteres revelou uma predominância de espécies de ECN (81,8%) (Tabela 1), dentre as quais o *Staphylococcus epidermidis* foi a espécie mais frequente (75%).

A análise do perfil de sensibilidade a drogas dos isolados provenientes de 17 pacientes cujas culturas de cateter e sangue provenientes foram positivas para a mesma espécie de microrganismo permitiu o diagnóstico de IRC em 11 do total de casos. Com relação aos microrganismos associados à etiologia dos episódios de IRC diagnosticados, oito (72,7%) foram associados a espécies de ECN, dos quais seis (54,5%) pertenciam à espécie *Staphylococcus epidermidis*. Também foram detectados dois casos de IRC por *S. aureus* e um por *Candida parapsilosis*.

Através da análise da curva ROC, o ponto de corte ótimo correspondeu a 122 UFC, já que apresentou maior sensibilidade (91%), maior especificidade (81,1%) e maiores valores preditivos positivo (41,7%) e negativo (98,4%) quando comparado aos outros pontos de corte avaliados. O cálculo do comprimento do intervalo de confiança a 95% (IC95%), mostrou que o tamanho amostral foi adequado para a determinação dos pontos de corte estudados, e a área abaixo da curva correspondeu a 0,860, indicando bom ajuste da curva ROC. Do total de 11 casos diagnosticados de IRC, 10 (90,9%) apresentaram crescimento ≥ 122 UFC e em apenas um caso verificou-se o crescimento de oito UFC.

Discussão

O diagnóstico das IRC nas unidades neonatais tem sido realizado conforme o recomendado pelo CDC³, sendo similares aos empregados para o diagnóstico dessa infecção em

Tabela 1 - Espécies de microrganismos isolados a partir das culturas semiquantitativas de cateter

Microrganismos	Crescimento positivo n (%)	IRC n (%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	33 (75)	6 (54,5)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (2,3)	1 (9,1)
<i>Staphylococcus simulans</i>	1 (2,3)	1 (9,1)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (2,3)	-
Total ECN	36 (81,8)	8 (72,7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (4,5)	2 (18,2)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (2,3)	-
<i>Candida parapsilosis</i>	4 (9,1)	1 (9,1)
Bacilo gram-positivo	1 (2,3)	-
Total	44	11

ECN = estafilococos coagulase-negativa; IRC = infecção relacionada a cateter.

pacientes adultos. Devido à inexistência na literatura de trabalhos específicos para o diagnóstico de IRC em recém-nascidos, este estudo prospectivo foi conduzido.

As espécies envolvidas na etiologia dos casos de IRC neste estudo estão de acordo com a literatura, já que os ECN foram associados a 81,8% dos casos de IRC e esses são os microrganismos mais frequentemente envolvidos com a IRC em recém-nascidos^{10,11}. Também foram observados episódios de IRC por *S. aureus* e *Candida parapsilosis*, sendo que ambos microrganismos são considerados frequentes, embora não predominantes, agentes etiológicos de IRC em recém-nascidos^{11,12}.

Dentre os casos de IRC associados a espécies de ECN, a espécie *S. epidermidis* foi a mais encontrada. A maior frequência do *S. epidermidis* nesta intercorrência é esperada, já que é a espécie predominante na flora do recém-nascido. Esta predominância na colonização dos indivíduos e a maior patogenicidade de algumas cepas podem explicar o fato de o *S. epidermidis* ser a espécie mais comumente associada aos processos infecciosos em recém-nascidos conforme o relato em estudo realizado por Cunha et al.¹³.

A análise da curva ROC demonstrou que o ponto de corte de 122 UFC revelou maior especificidade, sem perda da sensibilidade quando comparado com 15 UFC, ponto de corte recomendado pelo CDC³ cujos valores de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (VPP) foram, respectivamente, 91,0, 71,6 e 32,3% em nossos resultados. Em estudo realizado por Collignon et al.⁵, com pacientes adultos, foi encontrado que o melhor ponto de corte para a detecção de IRC é de ≥ 5 UFC. Considerando que a cultura semiquantitativa de pontas de cateteres é útil para o diagnóstico de IRC, um teste com alta especificidade e VPP é necessário e desejado; entretanto, o VPP encontrado por Collignon et al.⁵ foi de apenas 8,8%. Segundo Brun et al.¹⁴, esses autores

deveriam escolher como melhor ponto de corte o crescimento de ≥ 100 UFC, ao invés de ≥ 5 UFC, pois um teste de diagnóstico com VPP menor que 10% não pode ser considerado adequado para uso no diagnóstico clínico. Em nosso estudo, o ponto de corte de ≥ 122 UFC correspondeu a menor número de falsos-positivos e maior especificidade e VPP quando comparado com os outros valores estudados.

Apesar da maioria dos casos de IRC apresentarem crescimento superior a 122 UFC, foi observado um caso de IRC por *S. aureus* cuja cultura apresentou crescimento de apenas oito UFC. Outros autores também têm verificado IRC e culturas semiquantitativas com crescimento < 15 UFC⁵. Esses resultados podem ser explicados pelo uso de antibióticos antes da cultura ou então pela contaminação intraluminal do cateter, que constitui o fator limitante da cultura semiquantitativa, a qual detecta somente os microrganismos aderidos na superfície externa do dispositivo¹⁵. Outra desvantagem dessa metodologia é a necessidade de retirada do cateter para a realização da cultura, de forma que outras metodologias de diagnóstico de IRC devem ser consideradas, como a utilização de hemoculturas pareadas de veia periférica e cateter que dispensam a retirada do dispositivo.

Concluiu-se que a cultura semiquantitativa com crescimento ≥ 122 UFC melhor se correlaciona com a presença de infecção relacionada a cateter em recém-nascidos quando comparado com o crescimento de ≥ 15 UFC, que é o valor considerado até hoje na literatura. Entretanto, sua interpretação deve ser cautelosa, devendo esse resultado fazer parte de um conjunto de fatores que indicam o diagnóstico e um tratamento específico.

Referências

1. Carrieri MP, Stolfi I, Moro ML; Italian Study Group on Hospital Acquired Infections in Neonatal Intensive Care Units. [Intercenter variability and time of onset: two crucial issues in the analysis of risk factors for nosocomial sepsis](#). *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22:599-609.

2. Araujo CC, Lima MC, Falbo GH. [Percutaneous subclavian central venous catheterization in children and adolescents: success, complications and related factors.](#) J Pediatr (Rio J). 2007; 83:64-70.
3. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. [Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections.](#) Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 2002;51:1-29.
4. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. [A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection.](#) N Engl J Méd. 1977;296:1305-9.
5. Collignon PJ, Soni N, Pearson IY, Woods WP, Munro R, Sorrell TC. [Is semiquantitative culture of central vein catheter tips useful in the diagnosis of catheter-associated bacteremia?](#) J Clin Microbiol. 1986;24:532-5.
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr. WC. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1997.
7. Kloos WE, Schleifer KH. [Simplified scheme for routine identification of human Staphylococcus species.](#) J Clin Microbiol. 1975;1:82-8.
8. Kloos WE, Bannerman TL. Staphylococcus and Micrococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington: American Society Microbiology; 1995. p.282-98.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Pennsylvania, NCCLS document M100-S12,2002.
10. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990 - May 1999, issued June 1999. Am J Infect Control. 1999;27:520-32.
11. Chien LY, Macnab Y, Aziz K, Andrews W, McMillan DD, Lee SK. Canadian Neonatal Network. [Variations in central venous catheter-related infection risks among Canadian neonatal intensive care units.](#) Pediatr Infect Dis J. 2002;21:505-11.
12. Subha RS, Joseph MP, Lavi R, Macaden R. [Infections related to vascular catheters in pediatric intensive care unit.](#) Indian Pediatr. 2005;42:667-72.
13. Cunha ML, Lopes CA, Rugolo LM, Chalita LV. [Significância clínica de estafilococos coagulase-negativa isolados de recém-nascidos.](#) J Pediatr (Rio J). 2002;78:279-88.
14. Brun BC, Rauss A, Legrand P. [Semiquantitative culture of catheter tips.](#) J Clin Microbiol. 1987;25:1343-4.
15. Hampton AA, Sherertz RJ. [Vascular-access infections in hospitalized patients.](#) Surg Clin North Am. 1988;68:57-71.

Correspondência:

Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha
Instituto de Biociências - UNESP
Caixa Postal 510, Rubião Júnior
CEP 18618-000 - Botucatu, SP
Tel.: (14) 3811.6058
Fax: (14) 3815.3744
E-mail: cunhamlr@ibb.unesp.br