

## Infecções de corrente sanguínea em neonatos críticos Bloodstream infections in critically ill neonates

Analycy Rodrigues Xavier<sup>1</sup>, Antônio Orlando Santos Nunes<sup>1</sup>, Dulce Maria Caixeta Oliveira,<sup>1</sup> Maria Eduarda de Pádua Alcântara<sup>1</sup>, Pamela Ribeiro da Cunha Abrão<sup>1</sup>, Thamires Fernanda Sousa Soares<sup>1</sup>, Ralciane de Paula Menezes<sup>2</sup>, Denise Von Dolinger de Brito Röder<sup>3</sup>.

1. Discentes do curso de enfermagem. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

2. Técnica do Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde (UFU). Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

3. Docente do Departamento de Microbiologia. Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

### **Autor correspondente:**

Denise Von Dolinger de Brito Röder

Av Amazonas, Bloco 4C s/n, Departamento de Microbiologia, Campus Umuarama.

Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG. CEP: 38.405-317.

denise.roder@ufu.br

### **RESUMO**

**Introdução:** Neste artigo de revisão narrativa da literatura, foi abordado à respeito da epidemiologia das infecções de corrente sanguínea que acometem os neonatos críticos, assim como os fatores de risco, os agentes etiológicos e perfil de resistência dos patógenos envolvidos. **Objetivo:** Desenvolver uma revisão narrativa da literatura, abordando a epidemiologia das infecções de corrente sanguínea em neonatos críticos. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, na qual foi empregado um método de pesquisa que expõe a síntese de uma sequência de estudos publicados. A pesquisa foi feita no site da Pubmed, Scielo, CAPES e da Biblioteca Virtual em Saúde. **Resultados:** De acordo com o observado na literatura, as menores médias de peso e idade gestacional, bem como o maior tempo de permanência do cateter estão associados à ocorrência de infecção de corrente sanguínea associada ao cateter. Nos recém-nascidos com muito baixo peso ao nascimento (< 1.500 g), os microrganismos gram-positivos, a maioria estafilococos coagulase-negativos, causam cerca de 70% das infecções. Os organismos gram-negativos, incluindo *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* e *Serratia*, são responsáveis por cerca de 20%. As micoses (*Candida albicans* e *C. parapsilosis*) causam aproximadamente 10%. Os padrões de infecção (e resistência aos antibióticos) variam com as instituições e as unidades e mudam com o tempo. **Conclusão:** A infecção é facilitada por múltiplos procedimentos invasivos a que se submetem os recém-nascidos com muito baixo peso (p. ex., cateterismo arterial e venoso mantido por muito tempo, entubação endotraqueal, pressão positiva contínua das vias respiratórias, alimentação por sondas nasogástricas). Quanto maior a permanência em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal e quanto mais procedimentos executados, maior é a possibilidades de infecções.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** In this narrative literature review article, the epidemiology of bloodstream infections that affect critically ill neonates was addressed, as well as the risk factors, etiological agents and resistance profile of the pathogens involved. **Objective:** To develop a narrative review of the literature, addressing the epidemiology of bloodstream infections in critically ill neonates. **Method:** This is a narrative review of the literature, in which a research method was used that exposes the synthesis of a sequence of published studies. The research was carried out on the website of Pubmed, Scielo, CAPES and the Virtual Health Library. **Results:** According to what was observed in the literature, the lowest average weight and gestational age, as well as the longest catheter permanence time are associated with the occurrence of catheter-associated

bloodstream infection. In very low birth weight infants (< 1500 g), gram-positive microorganisms, mostly coagulase-negative staphylococci, cause about 70% of infections. Gram-negative organisms, including *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* and *Serratia*, account for about 20%. Mycoses (*Candida albicans* and *C. parapsilosis*) cause approximately 10%. Patterns of infection (and antibiotic resistance) vary across institutions and facilities and change over time. **Conclusion:** Infection is facilitated by multiple invasive procedures that very low birth weight infants undergo (eg, long-term arterial and venous catheterization, endotracheal intubation, continuous positive airway pressure, tube feeding nasogastric). The longer the stay in Neonatal Intensive Care Units and the more procedures performed, the greater the possibility of infections.

## RESUMEN

**Introducción:** En este artículo de revisión narrativa de la literatura se abordó la epidemiología de las infecciones del torrente sanguíneo que afectan a los neonatos en estado crítico, así como los factores de riesgo, agentes etiológicos y perfil de resistencia de los patógenos involucrados. **Objetivo:** Desarrollar una revisión narrativa de la literatura, abordando la epidemiología de las infecciones del torrente sanguíneo en neonatos críticamente enfermos. **Método:** Se trata de una revisión narrativa de la literatura, en la que se utilizó un método de investigación que expone la síntesis de una secuencia de estudios publicados. La investigación se realizó en el sitio web de Pubmed, Scielo, CAPES y la Biblioteca Virtual en Salud. **Resultados:** De acuerdo con lo observado en la literatura, el menor peso promedio y edad gestacional, así como el mayor tiempo de permanencia del catéter se asocian con la ocurrencia de infección del torrente sanguíneo asociada al catéter. En lactantes de muy bajo peso al nacer (< 1500 g), los microorganismos grampositivos, en su mayoría estafilococos coagulasa negativos, causan alrededor del 70% de las infecciones. Los organismos gram negativos, incluidos *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Serratia*, representan alrededor del 20 %. Las micosis (*Candida albicans* y *C. parapsilosis*) causan aproximadamente el 10%. Los patrones de infección (y la resistencia a los antibióticos) varían según las instituciones y los establecimientos y cambian con el tiempo. **Conclusión:** La infección es facilitada por múltiples procedimientos invasivos a los que se someten los bebés de muy bajo peso al nacer (p. ej., cateterismo arterial y venoso a largo plazo, intubación endotraqueal, presión positiva continua en las vías respiratorias, alimentación por sonda nasogástrica). Cuanto mayor sea la estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y cuantos más procedimientos se realicen, mayor será la posibilidad de infecciones.

## INTRODUÇÃO

Quando se tem uma doença clínica resultante de um processo inflamatório provocado por um patógeno isolado da corrente sanguínea, tem-se uma infecção de corrente sanguínea (ICS). Ademais, a *National Healthcare Safety Network* (NHSN) ainda subdivide as ICS em dois subgrupos, sendo eles: primário, quando ocorre através da barreira mucosa e, a secundária que está relacionada a lesões e associadas a cateteres centrais (CLABSI), confirmados em laboratório (HADFIELD; CANTEY, 2021).

A ICS é passível de afetar pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) de todas as faixas etárias e em diversos países, sejam estes emergentes ou desenvolvidos. Considerando todas as infecções associadas aos cuidados de saúde (IRAS), a ICS é responsável por cerca de 45% das infecções, de acordo com o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) (WÓJKOWSKA *et al.*, 2019).

A ICS pode ser classificada como precoces (EOS) e tardias (LOS). As infecções de corrente sanguínea precoces são recorrentes de transmissão materna intraparto, e ocorrem entre as 72 horas de vida iniciais. Já as de início tardio ocorre 72 horas após o nascimento, e a transmissão dos microrganismos pode ser comunitária ou advinda do sistema hospitalar (POKHREL, *et al.* 2018).

Em neonatos com baixo peso ao nascer ( $\leq 1500$ g) a taxa de ICS tardia varia entre 12% na América do Norte e 15% na Alemanha. Porém, quando se trata do Brasil, a incidência chega

a quase 50%, sendo que, desses, de acordo com os dados da Rede Brasileira de Pesquisa Neonatal, apenas 24% são confirmados na hemocultura (FREITAS *et al.*, 2019).

Os recém-nascidos (RN), sobretudo aqueles que nasceram antes de 37 semanas de idade gestacional, ou seja, pré-termos, são os que mais apresentam risco de infecção, principalmente por apresentarem uma resposta imunitária poucoeficiente, devido a imaturidade do seu sistema imunológico (ROSADO *et al.*, 2017). O objetivo da presente pesquisa foi desenvolver uma revisão narrativa da literatura, abordando a epidemiologia das infecções de corrente sanguínea em neonatos críticos.

## **MÉTOD**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura de artigos publicados nos últimos 5 anos, em inglês, espanhol ou português, na qual foi empregado um método de pesquisa que expõe a síntese de uma sequência de estudos publicados. A pesquisa foi feita no site da Pubmed, Scielo, CAPES e da Biblioteca Virtual em Saúde.

## **RESULTADOS**

Entre as infecções de corrente sanguínea, a mais frequente é a CLABSI, que possui uma taxa de mortalidade entre 12 e 25% (KHAN *et al.*, 2017). Ainda há pacientes críticos, como neonatos em UTIN, que requerem procedimentos invasivos para auxiliar na recuperação, e dentre eles os cateteres venosos de inserção periférica (PICC). Ademais, deve-se ressaltar que o cateter venoso central(CVC) é também um procedimento invasivo pois, ao ser colocado no paciente, acaba por comprometer a integridade da pele, podendo levar a prejuízos na barreira física natural dela. Consequentemente, isso facilita a entrada de microrganismos oportunistas, que podem invadir a corrente sanguínea (ROSADO *et al.*, 2017).

No Brasil, em pacientes em uso de CVC internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTINs), há uma densidade de ocorrência de infecção sanguínea que varia de 7,6 a 8,9/1000 CVC-dia. Por isso, a ICS associada ao cateter venoso central representa um sério problema de saúde para a população neonatal (ROSADO *et al.*, 2017).

Os fatores de risco para a ocorrência de ICS estão diretamente relacionados à imunidade do neonato. Especialmente, no caso do neonato prematuro, seu sistema imunológico está fragilizado, permitindo que o microrganismo oportunista possa atingir esse indivíduo, o que pode deixá-lo gravemente doente (HU *et al.*, 2021). A caracterização de sua resposta imune é dada através da diminuição da adesão endotelial dos neutrófilos, devido a níveis baixos de fatores do sistema complemento e a imaturidade das diversas subpopulações de linfócitos e células fagocíticas mononucleares (ROSADO *et al.*, 2017).

Com isso, os fatores de risco para ocorrência de ICS dividem-se em intrínsecos e extrínsecos. Entre os intrínsecos estão: o baixo peso ao nascer ( $\leq 1500g$ ), a idade gestacional (HASSINI *et al.*, 2019) e a prematuridade (com média de 29 semanas) (ROSADO *et al.*, 2017), a pontuação de Apgar (5 minutos Apgar pontuação  $\leq 7$ ), utilização de antimicrobianos e tempo de internação do neonato crítico ( $>7$  dias) (GARCÍA *et al.*, 2018).

Além disso, entre os extrínsecos incluem: a presença de CVC ou PICC (maiorou igual a 21 dias) (HU *et al.*, 2021), a de cateteres umbilicais (por um período  $\geq 6$  dias) e a ventilação mecânica (por um tempo  $\geq 24$  dias) (GARZILLO *et al.*, 2017). Outros fatores de risco muito relevantes para entender as causas das ICS nesses pacientes estão relacionados à alta carga de trabalho dos profissionais de saúde e à higiene pessoal de cada indivíduo (KÜNG *et al.*, 2019).

Ainda, deve-se levar em consideração também que estes procedimentos invasivos, muitas vezes se tornam fatores de risco por conta da exaustão dos profissionais de saúde, que exercem longas jornadas de trabalho, os quais não realizam as atividades necessárias com a devida segurança, qualidade e eficácia. Dessa forma, negligenciam a higienização das mãos antes de realizarem os procedimentos, nos quais podem ocorrer uma contaminação por meio de microrganismos provenientes da microbiota normal ou patogênica para o neonato crítico no momento da introdução de tais dispositivos (KÜNG *et al.*, 2019).

Além disso, o uso prolongado dos antimicrobianos pode ser um fator bastante grave. Isso porque a microbiota normal do paciente pode ser afetada, tornando-se um ambiente propício à proliferação dessa infecção, visto que a flora de bactérias existente no corpo humano é individual e é utilizada como uma forma de proteção. Por isso, os neonatos possuem baixa resistência imunológica, sendo um grupo de alto risco para as infecções nosocomiais. A função de defesa desses indivíduos compeso ao nascer menor ou igual a 1500g é imperfeita, e os recém-nascidos com escore Apgar  $\leq 7$  estão em más condições físicas. Ocasionalmente, isso irá agravar os riscos de ICS em neonatos críticos (HU *et al.*, 2021).

A incidência dos patógenos responsáveis por causar ICS varia de acordo como país, região e hospital (MENEZES, *et al.* 2021). Sendo os bacilos gram-negativos e os fungos responsáveis por infecções mais graves e, por consequência, com maior índice de mortalidade, principalmente nos neonatos críticos (WU *et al.*, 2017). Entre as bactérias Gram-positivas as seguintes espécies destacam-se: *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativos (CONS)*, que incluem *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus capitis*. Dentre os patógenos mais comumente identificados, globalmente, como causadores da LOS, *S. aureus* se destaca (FLEISCHMANN, *et al.*, 2020). Ainda, quase 120.000 ICS por *S. aureus* e 20.000 mortes associadas ocorreram nos Estados Unidos em 2017 (DONG, *et al.*, 2020). Dentre os *Staphylococcus*, *S. aureus* é mais recorrente e responsável pelos casos de LOS, bem como de grandes taxas de morbidade e mortalidade dos neonatos críticos. A infecção por *S. aureus* tem, como contribuintes, os fatores de virulência e a resistência a antimicrobianos. Foram encontrados diversos genes de *S. aureus*, tais como, genes resistentes à tetraciclina, incluindo tet (M) e tet (K) e genes resistentes à eritromicina, incluindo erm (A) e erm (C) (DONG *et al.*, 2020).

Além disso, também foram encontrados diversos genes de virulência, como da toxina de leucocidina Pantón-Valentine, da toxina-1 da síndrome do choque térmico, da enterotoxina estafilocócica, bem como dos genes do cluster de evasão imune e da hemolisina (DONG *et al.*, 2020). Essas toxinas podem auxiliar na permanência de *S. aureus*, além de ajudar na persistência de infecções e lesões teciduais. Isso reforça como essas bactérias são patogênicas (DONG, *et al.*, 2018).

Sabe-se que os *S. aureus* são grandes produtores de biofilme. Alguns clones de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA) revelaram serem mais potentes ainda na produção dessa matriz extracelular. A fixação e agregação de MRSA aos dispositivos médicos usados internamente nos tecidos do hospedeiro, em especial dos neonatos, são controlados pelos fatores de agregação, bem como de proteínas de ligação de fibronectina, elastina e colágeno (DONG, *et al.*, 2018).

Os *Staphylococcus coagulase negativa* são conhecidos pela alta incidência em LOS e por sua transmissibilidade devido às intervenções invasivas prolongadas nas UTINs, o que reforça a ideia de fatores de risco serem facilitadores de invasão bacteriana (HERBOZO *et al.*, 2021).

Em países desenvolvidos, apesar de as bactérias gram-positivas serem mais comuns em ICS, a incidência de infecções nosocomiais por bactérias gram-negativas têm aumentado através dos anos, principalmente devido ao uso rotineiro e indiscriminado de antibióticos de largo espectro (MENEZES, *et al.*, 2021). A maioria das bactérias gram-negativas causadoras de ICS em neonatos são das espécies *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, que é a mais comum. Entretanto, outras espécies têm emergido como ameaças, pois são resistentes às drogas mais comuns no tratamento desses pacientes (HADFIELD; CANTEY, 2021; MENEZES, *et al.*, 2021).

A incidência de bactérias Gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos tem se tornado uma grande preocupação (WEINER-LASTINGER, *et al.*, 2020). Essa classe de antibióticos é muito usada contra bactérias produtoras de beta lactamase, como a *E. coli* e a *Klebsiella*, a exposição precoce, prolongada e desnecessária desses antibióticos é o principal fator de risco para a disseminação dessas bactérias multirresistentes (HADFIELD; CANTEY, 2021).

A colonização por *Candida spp* na pele e nas mucosas é um dos pontos cruciais para o início da infecção. Depois de colonizar ambas, o patógeno rompe as barreiras epiteliais através da inserção de cateteres, ventilações mecânicas, queimaduras e feridas cirúrgicas (CHAUDHURY *et al.*, 2020).

O uso de dispositivos invasivos, a longa permanência na UTIN e os fatores de risco anteriormente citados aumentam a chance de desenvolver infecções fúngicas em neonatos críticos. Além disso, neonatos que estavam hospitalizados por infecções fúngicas, quando comparados aos acometidos por infecções bacterianas, ficam em média 15 dias a mais de internação. Além disso, a fungemia é mais severa em neonatos críticos e, conseqüentemente, possui maior taxa de mortalidade e de sequelas graves. (MENEZES *et al.*, 2021).

A princípio, os antimicrobianos possuem, como alvo de ação, as funções celulares consideradas essenciais. Entretanto, a resistência a antimicrobianos se dá quando as bactérias adquirem genes de resistência exógenos ou mutações cromossômicas. Para isso, a bactéria utiliza alguns mecanismos de resistência (DURÃO; BALPONTIN; GORDO, 2018).

O primeiro mecanismo a ser citado é a alteração da permeabilidade da membrana externa, quando as porinas são perdidas ou sofrem alterações em sua funcionalidade, mecanismo este que impede a entrada de antimicrobianos para o interior da célula. Além disso, tem-se as bombas de efluxo, que são responsáveis por expelir diferentes antimicrobianos e substratos e, assim, promovem a diminuição da concentração intracelular destes antimicrobianos; as mutações, as quais alteram o local ativo de ligação do antimicrobiano e, por fim, os genes, que codificam enzimas responsáveis por destruir o antimicrobiano, os quais são frequentemente renovados (DURÃO; BALPONTIN; GORDO, 2018).

A utilização irracional de antimicrobianos, juntamente com seu consumo excessivo e uso prolongado, impulsionam a criação e evolução de patógenos multirresistentes, sobretudo nas UTINs. Além disso, a microbiota intestinal dos neonatos pode ser afetada devido a esses fatores e, conseqüentemente, aumentar as chances de ocorrência de ICS. Em razão da infecção de neonatos por patógenos multirresistentes, surtos nosocomiais podem ocorrer no ambiente hospitalar. Portanto, o uso cauteloso de antimicrobianos é essencial para a segurança do ambiente hospitalar e dos neonatos (GKENTZI; DIMITRIOU, 2019).

Por conseguinte, alguns patógenos são conhecidos por serem multirresistentes, como as bactérias das espécies *Staphylococcus* (resistentes à meticilina), *Klebsiella* (resistentes à gentamicina), *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Acinetobacter* e espécies gram-negativas (resistentes à cefalosporina e ao carbapenema). Estes microrganismos estão evoluindo para resistentes a diversos antimicrobianos atualmente em uso, e o índice desses microrganismos considerados multirresistentes difere de acordo com diferentes regiões (DEVLETA *et al.*, 2020).

Em particular, o *Acinetobacter baumannii* é um dos principais patógenos nosocomiais conhecidos no mundo, pois é responsável por causar doenças que afetam o trato respiratório, a corrente sanguínea e o sítio cirúrgico, por exemplo. Esse patógeno é dificilmente controlado em UTIs, devido à sua capacidade de desenvolver genes resistentes. Com isso, a resistência para os carbapenemos é a mais comumente relatada, e está associada às carbapenemases e aos metalo- $\beta$ -lactamases do tipo Oxacilinases (OXA) (ARHOUNE *et al.*, 2019). Ademais, a aquisição desse patógeno ocorre devido a transmissões cruzadas presentes no ambiente hospitalar e comorbidades que o paciente possui (ARHOUNE *et al.*, 2019).

Por fim, é de conhecimento amplo que os patógenos multirresistentes se propagam com determinada facilidade. Além disso, a ICS causada por bactérias resistentes apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade. Portanto, deve haver um rigoroso controle da propagação desses microrganismos, a partir da participação de profissionais da saúde, de governantes e da população (DEVLETA *et al.*, 2020). Neonatologistas, por sua vez, possuem

importante responsabilidade no uso adequado de antimicrobianos, que são os principais responsáveis na criação de novas bactérias resistentes (GKENTZI; DIMITRIOU, 2019).

Quanto às medidas de controle das infecções hospitalares na UTIN, destaca-se a vigilância ativa como programa fundamental para acompanhar o quadro clínico dos neonatos críticos, o qual para ser bem-sucedido, deve ser discutido e formulado por uma equipe ou comitê de controle de infecção, constituído por uma equipe multiprofissional que acompanha a unidade de atendimento, e deve ser elaborado de acordo com as necessidades específicas da unidade e, ao mesmo tempo, deve estar em consonância com comitês de outros hospitais (WÓJKOWSKA-MACH *et al.*, 2019).

Além disso, é fundamental que, nesse programa, sejam realizadas atividades que incluam a coleta contínua de dados sobre a incidência de infecções sistêmicas, sobre quais os microrganismos causadores (bem como sobre a sensibilidade e a resistência à medicamentos), sobre o controle das taxas de utilização de dispositivos invasivos e sobre a avaliação das intervenções e práticas implementadas pelos profissionais para melhor assistir os pacientes a partir de *bundles* (WÓJKOWSKA-MACH *et al.*, 2019).

*Bundles* podem ser definidos como estratégias que se baseiam em práticas fundamentadas em evidências, para melhorar os cuidados com os pacientes hospitalizados. Também podem ser denominados pacotes de medidas ou de cuidados, os quais foram desenvolvidos pelo *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) com a finalidade de diminuir a incidência de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), por meio da execução de medidas simples e inovadoras (PINHO *et al.*, 2020).

Essas estratégias de controle são essenciais nas UTINs, pois bactérias patogênicas que produzem biofilme podem ser encontradas em diversas superfícies da unidade e provocar ICS nos neonatos, essa matriz extracelular microbiana propicia maior resistência desses patógenos aos desinfetantes e à ação mecânica eficaz (COSTA *et al.*, 2019).

Nessa perspectiva, é imprescindível a desinfecção do ambiente hospitalar, em especial das incubadoras nas UTINs, nas quais se encontram os neonatos críticos com dispositivos invasivos, pois tal prática reduz essa carga bacteriana, incluindo bactérias multirresistentes que possam estar nessas superfícies inanimadas, sendo uma importante ferramenta no combate e prevenção de infecções (INACIO *et al.*, 2021).

Outro ponto crucial é o uso excessivo e inadequado de antimicrobianos de amplo espectro nessas unidades que podem levar ao surgimento de organismos resistentes aos medicamentos (TING *et al.*, 2020). Essa pressão seletiva exercida por esses fármacos sobre esses microrganismos colaboram, também, para facilitar a troca de genes de resistência entre esses patógenos residentes nos biofilmes anteriormente já mencionados, e por isso é importante que se tenha controle e vigilância para utilização adequada dessas medicações nas unidades (COSTA *et al.*, 2019).

Portanto, sabe-se que implementar práticas de controle de infecções, como visto nos *bundles*, bem como esforços bem coordenados da equipe e com envolvimento de todos, possibilitam reduzir as taxas dessas infecções, além de estender essas melhorias por um período mais prolongado. Dessa forma, a gestão hospitalar deve priorizar a formação com educação contínua em serviço de toda a equipe multidisciplinar responsável pela inserção e manutenção das linhas centrais nos neonatos, pois isso é essencial para manter e aprimorar o programa de prevenção e vigilância de ICS nesses ambientes (GELDENHUYS e JENKINS, 2017).

## REFERÊNCIAS

- BARBOSA, Cassiano Moreira; DA SILVA SOUZA, José Carlos. INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA.
- COSTA, D. M. et al. Biofilm contamination of high-touched surfaces in intensive care units: epidemiology and potential impacts. **Letters in applied microbiology**, v. 68, n. 4, p. 269-276, 2019.

EL HASSANI, Sofia El Manouni et al. Risk factors for late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter case-control study. **Neonatology**, v. 116, n. 1, p. 42-51, 2019.

FLEISCHMANN, Carolin et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 106, n. 8, p. 745-752, 2021.

FREITAS, F. T. M. et al. Late-onset sepsis and mortality among neonates in a Brazilian Intensive Care Unit: a cohort study and survival analysis. **Epidemiology & Infection**, v. 147, 2019.

GARZILLO, Carmine et al. Risk factors for *Candida parapsilosis* bloodstream infection in a neonatal intensive care unit: a case-control study. **Italian journal of pediatrics**, v. 43, n. 1, p. 1-9, 2017.

GELDENHUYS, Chandré et al. Central-line-associated bloodstream infections in a resource-limited South African neonatal intensive care unit. **South African Medical Journal**, v. 107, n. 9, p. 758-762, 2017.

GORDON, Adrienne; GREENHALGH, Mark; MCGUIRE, William. Early planned removal versus expectant management of peripherally inserted central catheters to prevent infection in newborn infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2018.

HADFIELD, Brandon R.; CANTEY, Joseph B. Neonatal bloodstream infections. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 34, n. 5, p. 533-537, 2021.

GARCÍA, Heladia et al. Risk factors for nosocomial infections after cardiac surgery in newborns with congenital heart disease. **Pediatrics & Neonatology**, v. 59, n. 4, p. 404-409, 2018.

HIGGINS, Maddie et al. The microbial biofilm composition on peripherally inserted central catheters: a comparison of polyurethane and hydrophobic catheters collected from paediatric patients. **The Journal of Vascular Access**, v. 22, n. 3, p. 388-393, 2021.

HU, Yan et al. Analysis of risk factors of PICC-related bloodstream infection in newborns: implications for nursing care. **European Journal of Medical Research**, v. 26, n. 1, p. 1-6, 2021.

INACIO, Ricardo Cantarim et al. DESCRIÇÃO DE SURTO DE SEPSE NEONATAL TARDIA E SUA RELAÇÃO COM A DESINFECÇÃO COM O AMBIENTE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 2021.

KHAN, Hassan Ahmed; BAIG, Fatima Kanwal; MEHBOOB, Riffat. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 5, p. 478-482, 2017.

KÜNG, Erik et al. Increased nurse workload is associated with bloodstream infections in very low birth weight infants. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-6, 2019.

RAMASETHU, Jayashree. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections. **Maternal health, neonatology and perinatology**, v. 3, n. 1, p. 1-11, 2017.

ROSADO, Viviane et al. Risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population-systematic review. **Jornal de pediatria**, v. 94, p. 3-14, 2018.

MENEZES, Ralciane P. et al. Healthcare-associated infections in high-risk neonates: Temporal trends in a national surveillance system. **Early Human Development**, v. 158, p. 105394, 2021.

PINHO, Clarissa Mourão et al. O uso dos bundles em unidades de terapia intensiva: prevenção e redução das infecções. **Rev. Enferm. Digit. Cuid. Promoção Saúde**, v. 5, n. 2, p. 117-124, 2020.

WÓJKOWSKA-MACH, Jadwiga et al. Neonate bloodstream infections in organization for economic cooperation and development countries: An update on epidemiology and prevention. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 10, p. 1750, 2019.

CARTER, Glen P. et al. Genomic analysis of multiresistant *Staphylococcus capitis* associated with neonatal sepsis. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 62, n. 11, p. e00898-18, 2018.

DONG, Qian et al. Phenotypic and molecular characteristics of community-associated *Staphylococcus aureus* infection in neonates. **Infection and drug resistance**, v. 13, p. 4589, 2020.

DONG, Ying; GLASER, Kirsten; SPEER, Christian P. New threats from an old foe: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in neonates. **Neonatology**, v. 114, n. 2, p. 127-134, 2018.

DONG, Ying; SPEER, Christian P.; GLASER, Kirsten. Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity. **Virulence**, v. 9, n. 1, p. 621-633, 2018.

HERBOZO, Cecilia et al. Incidence and microbiological characteristics of neonatal late onset sepsis in a neonatal intensive care unit in Peru. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 108, p. 171-175, 2021.

KWIECINSKI, Jakub M.; HORSWILL, Alexander R. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. **Current opinion in microbiology**, v. 53, p. 51-60, 2020.

TING, Joseph Y. et al. Protocol: Development of a national neonatal intensive care unit-specific antimicrobial stewardship programme in Canada: protocol for a cohort study. **BMJ Open**, v. 10, n. 12, 2020.