

ARTIGO ORIGINAL

Infecções hospitalares em uma unidade de terapia intensiva neonatal: um estudo de coorte de três anos

Edison Nagata,¹ Angela S. J. Brito,¹ Tiemi Matsuo.¹¹Hospital Universitário de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

Recebido em: 13/09/2015

Aceito em: 07/11/2014

edison.nagata@uol.com.br

RESUMO

Resumo: O avanço na tecnologia de cuidados médicos tem contribuído para uma maior sobrevida e hospitalização mais prolongada de recém-nascidos com imunidade reduzida e que são expostos a procedimentos invasivos frequentes. Os objetivos deste estudo foram determinar a incidência, as infecções mais frequentes e os fatores de risco para as infecções hospitalares em uma unidade de terapia intensiva neonatal no sul do Brasil. Foi realizado um estudo de coorte com 503 recém-nascidos internados por mais de 24 horas, de fevereiro de 2004 a outubro de 2007, identificando aqueles que desenvolveram infecção. Os resultados foram submetidos ao teste do χ^2 e à análise multivariada.

A taxa de infecção foi de 55,9% e a densidade de incidência de 64,7 infecções por 1.000 pacientes-dia. Os sítios de infecção, em ordem de frequência, foram: pneumonia (43,8%), infecção

primária da corrente sanguínea (31,6%), meningite (11,0%), infecção de pele (6,8%) e enterocolite necrosante (6,4%). A análise multivariada identificou 4 fatores de risco independentes: ventilação mecânica, nutrição parenteral total, cateter central de inserção periférica e peso de nascimento. Os agentes isolados mais comuns foram *Staphylococcus coagulase*-negativos (45,4%), *Candida* spp (25,8%) e bacilos Gram-negativos (20,6%).

As infecções mais frequentes foram semelhantes às relatadas na literatura, porém a incidência foi mais elevada. A identificação dos fatores de risco, embora já descritos por outros autores, foi inédita no setor e útil para a conscientização de toda a equipe profissional.

Palavras-chave: infecção hospitalar; recém-nascido; fatores de risco; incidência; neonatologia.

ABSTRACT

Abstract: Advances in medical care technology have contributed to longer survival and prolonged hospitalization of immunologically compromised neonates that are exposed to frequent invasive procedures. The objectives of this study were to determine the incidence, the most common infections and the risk factors for nosocomial infections (Nis) in a neonatal intensive care unit (NICU) in the south of Brazil.

A cohort study was conducted with 503 neonates, from February 2004 to October 2007, identifying those with NIs. All neonates were followed-up and the exposure to risk factors was assessed. The results were submitted to χ^2 test and to multivariate analysis.

The infection rate and the incidence density were 55.9% and 64.7 infections per 1000 patient-days, respectively. The sites of infection, in order of frequency were: pneumonia, primary bloodstream infection, meningitis,

skin infection and necrotizing enterocolitis. The multivariate analysis identified 4 independent risk factors for nosocomial infection: mechanical ventilation, total parenteral nutrition (TPN), peripherally inserted central catheter (PICC) and birth weight. The most prominent isolated pathogens were coagulase-negative *Staphylococcus* (45.4%), *Candida* spp (25.8%) and Gram-negative rods (20.6%).

The most common infections were consistent with the literature; however, the incidence was much higher than in other studies. Although the risk factors have already been reported by many authors, they had not been identified in our unit before and, therefore, they were valuable in raising the awareness of our health care professionals.

Keywords: nosocomial infection; neonate; risk factors; incidence; neonatology.

INTRODUÇÃO

A melhora na sobrevivência de recém-nascidos de baixo peso criou uma população sob risco prolongado de adquirir infecção hospitalar (IH). O avanço na tecnologia de cuidados médicos tem contribuído para uma hospitalização mais prolongada, com procedimentos invasivos e cuidados de suporte em recém-nascidos com imunidade reduzida.^{1,2-5}

Os custos elevados da hospitalização têm motivado estudos em diversos países que relatam incidências de IH com grande variação. Entretanto, há controvérsias nos resultados devido ao emprego de diferentes conceitos e metodologias, não existindo uma padronização que permita uma comparação satisfatória.^{6,7} No Brasil, há poucos estudos sistemáticos de IH em unidades de terapia intensiva neonatais, com metodologias e resultados divergentes, dificultando o estabelecimento de um perfil epidemiológico dessas infecções em nosso país.⁸⁻¹¹

Os objetivos deste estudo foram estudar a incidência e as IH mais comuns em uma unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal no Sul do Brasil, identificar os fatores de risco para essas IH.

MÉTODOS

No período de fevereiro de 2004 a outubro de 2007, todos os pacientes admitidos na UTI neonatal do Hospital Universitário de Londrina e permaneceram internados por mais de 24 horas foram incluídos no estudo e avaliados quanto à ocorrência de desfechos finais definidos como: desenvolvimento de IH, óbito ou transferência para outras unidades. Neste último caso, foram acompanhados por mais 48 horas. Foram caracterizados dois grupos de RN: com e sem infecção. Foram excluídos os pacientes encaminhados de outros serviços.

Todos os RN que apresentavam sinais clínicos sugestivos de infecção ou fatores de risco maternos, os RN foram submetidos à triagem diagnóstica de infecção conforme rotinas do serviço. A classificação de infecção hospitalar foi feita segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para paciente com idade igual ou menor a 1 ano.¹²

Foi denominada de *infecção de início precoce* toda infecção que ocorreu dentro das primeiras 48 horas de admissão e de *infecção de início tardio* quando se desenvolveu após esse período.

A definição de infecções primárias de corrente sanguínea incluiu a sepse clínica e as infecções de corrente sanguínea confirmadas laboratorialmente. A *sepse clínica* foi caracterizada como o comprometimento sistêmico causado por bactérias e/ou suas toxinas na corrente sanguínea, com evidência clínica e laboratorial de infecção. Uma hemocultura positiva não foi obrigatória. Para as *infecções primárias de corrente sanguínea confirmadas laboratorialmente*, foram necessárias duas hemoculturas positivas de microrganismo não relacionado com infecção em outro sítio.¹³

Foi avaliada com o teste de χ^2 a associação bivariada entre infecção e as variáveis: peso de nascimento, idade gestacional, ventilação mecânica, pressão positiva contínua nas vias aéreas por

pronga nasal (CPAP nasal), nutrição parenteral total (NPT), cateter umbilical, cateter central de inserção periférica (PICC), terapia antibiótica, dreno de tórax, cirurgias realizadas e intubação ao nascimento. As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ foram analisadas pela regressão logística multivariada. Foram consideradas significativas aquelas que apresentaram valor de $p < 0,05$. O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Bioética da Universidade Estadual de Londrina.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 512 RN foram admitidos e permaneceram por pelo menos 24 horas na unidade, sendo 503 RN elegíveis para a inclusão no estudo, correspondendo a 4.360 pacientes-dia. Um total de 257 pacientes desenvolveu 281 IH segundo os critérios adotados (taxa de incidência de 55,9% e densidade de incidência de 64,7/1.000 pacientes-dia). Destas infecções, 17,4% (n=49) foram de início precoce.

As IH mais comuns foram pneumonia (n=123), das quais 31 (25,2%) foram de início precoce; infecções da corrente sanguínea (n=89), das quais 14 (15,7%) foram de início precoce e meningite (n=31), sendo 2 (6,5%) de início precoce. Também foram diagnosticadas infecções de pele (n=19), enterocolites (n=18) e infecção urinária (n=1) (Tabela 1). Em 34,5% (97/281) de todas as infecções, foram isolados agentes etiológicos por hemoculturas (Tabela 1).

Foram isolados 97 microrganismos das hemoculturas de pacientes com evidência clínica de infecção. Os agentes etiológicos mais comuns foram: *Staphylococcus coagulase-negativos* (n = 44), *Candida spp* (n = 25), bacilos Gram-negativos (n = 20) e *Staphylococcus aureus* (n = 4).

Para fins de análise estatística, optamos por excluir as infecções de início precoce para avaliar os fatores de risco. Os seguintes fatores mostraram associação com IH: peso de nascimento, idade gestacional, ventilação mecânica, CPAP nasal, NPT, PICC, cateter umbilical, uso prévio de antibióticos e intubação em sala de parto (Tabelas 2, 3 e 4).

A regressão logística desses fatores categorizados identificou os seguintes fatores de risco independentemente associados com infecção hospitalar tardia: ventilação mecânica, NPT, PICC e peso de nascimento (Tabela 5).

As taxas de infecções por dispositivos-dia foram as seguintes: 62,6 pneumonias por 1.000 ventiladores-dia e 28,5 infecções primárias da corrente sanguínea por 1.000 cateteres-dia.

A taxa de letalidade dos RN com infecção foi de 17,5% e a mortalidade geral observada foi de 14,3%.

DISCUSSÃO

Há uma grande variação nas taxas relatadas na literatura, de 6 a 57,5 infecções por 100 pacientes.^{11,14,15}

No entanto, pelas diferentes metodologias e critérios adotados,

Tabela 1 – Distribuição das infecções hospitalares.

Sítios de infecção	Início Precoce		Início Tardio		Total	
	n	%	n	%	n	%
Pneumonia	31	25.2	92	74.8	123	43.8
IPCS* confirmada	2	4.3	45	95.7	47	16.7
IPCS* clínica	12	28.6	30	71.4	42	14.9
Meningite	2	6.5	29	93.5	31	11
Infecção de pele	1	5.3	18	94.7	19	6.8
ECN†	1	5.6	17	94.4	18	6.4
Infecção urinária	0	0	1	100	1	0.4
Total	49	17.4	232	82.6	281	100

*IPCS = infecção primária da corrente sanguínea; †ECN = enterocolite necrosante

Tabela 2 – Comparação de categorias de peso de nascimento e infecção hospitalar (IH).

Peso ao nascer	N. de Pacientes	Tempo de permanência Com IH	Tempo de permanência Sem IH	N. de IH	Incidência	Densidade de incidência*	Mortalidade
<1000g	122	37.6±23.3	10.7±13.7	100	89.3	28.7	40.2%
1001 a 1500g	143	24.3±15.6	11.4±6.9	88	61.5	32.8	10.5%
1501 a 2500g	160	14.9±14.5	5.1±4.3	59	36.9	43.3	6.9%
>2500g	88	10.6±6.3	5.6±4.3	34	38.6	51.4	1.1%

$\chi^2 = 51,85$, $P < 0,0001$, para diferença entre os grupos com e sem infecção em relação ao peso de nascimento *por 1.000 pacientes-dia.

Tabela 3 – Comparação de categorias de idade gestacional e infecção hospitalar.

Idade Gestacional	N. de Pacientes	Tempo de permanência Com IH	Tempo de permanência Sem IH	N. de IH	Incidência	Densidade de incidência*	Mortalidade
<28 semanas	128	36.6±22.2	10.3±11.4	114	89.1	29.3	37.5%
29 - 32 semanas	158	22.2±16.1	9.7±8.1	85	53.8	33.5	7.0%
33 - 36 semanas	164	14.0±13.7	5.2±4.2	56	34.1	42.4	6.1%
>36 semanas	53	10.8±6.1	6.3±5.2	26	49.1	57.9	5.7%

$\chi^2 = 56,47$, $P < 0,001$, para diferença entre os grupos com e sem infecção em relação à idade gestacional *por 1.000 pacientes-dia.

Tabela 4 – Exposição a fatores de risco.

Fatores de Risco	Com Infecção (n=215)		Sem Infecção (n=288)		Total (n=503)		Valor de p*
	n	%	n	%	n	%	
Ventilação mecânica	145	67.4	95	33.0	240	47.7	<.0001
CPAP nasal	71	33.0	66	22.9	137	27.2	.0118
NPT	163	75.8	106	36.8	269	53.5	<.0001
PICC	80	37.2	31	10.8	111	22.1	<.0001
Cateter Umbilical	168	78.1	135	46.9	303	60.2	<.0001
Uso de antibióticos	142	66.0	130	45.1	272	54.1	.0001
Dreno de tórax	5	2.4	9	3.1	14	2.8	.5897
Intubação ao nascer	109	50.7	79	27.4	188	37.4	<.0001
Cirurgia	8	3.7	7	2.4	15	3.0	.3999

*Teste do χ^2

Tabela 5 – Regressão Logística.

Fatores de Risco	Razão de chances	I. C. 95%	p
Ventilação mecânica	2.37	1.36-4.13	.0023
CPAP nasal	1.09	0.66-1.80	.7382
NPT	1.81	1.06-3.09	.0307
PICC	2.17	1.22-3.88	.0086
Cateter umbilical	1.40	0.83-2.37	.2091
Uso de antibióticos	1.46	0.86-2.47	.1569
Intubação ao nascer	0.88	0.53-1.46	.6218
Peso ao nascer <1000g	8.58	2.52-29.19	.0006
Peso ao nascer 1000-1500g	5.99	2.01-17.82	.0013
Peso ao nascer 1501-2500g	3.06	1.20-7.82	.0194
Idade gestacional <28 sem	0.44	0.12-1.61	.2165
Idade gestacional 29-32 sem	0.33	0.11-0.99	.0481
Idade gestacional 33-36 sem	0.23	0.09-0.61	.0033

Teste de razão de verossimilhança = 159,14, $p < 0,0001$

torna-se difícil a comparação das taxas de IH nos diferentes estudos. Alguns autores relatam taxas gerais de infecções, enquanto outros focam em uma ou mais infecções localizadas. Existem aqueles que incluem somente as infecções bacterianas, excluindo aquelas que se desenvolveram nas primeiras 48 horas de vida.^{6,16}

A taxa de IH neste estudo prospectivo foi de 55,9% (281/503), sendo muito mais elevada que as relatadas por outros autores, mas semelhante a de outro estudo brasileiro.¹¹

Embora as taxas de IH sejam comumente relatadas na literatura, pode ser enganoso compará-las sem controlar as diferenças

no tempo de permanência nas diferentes instituições. Estas diferenças podem ser parcialmente controladas utilizando-se a densidade de incidência, que é representada pelo número de infecções por pacientes-dia. Encontramos neste estudo uma taxa bem elevada de 64,7 infecções por 1.000 pacientes-dia, porém incluímos todas as infecções de início precoce, que representaram 17,4% do total, e aquelas com diagnóstico clínico sem comprovação por culturas. Pode também refletir as consequências da estrutura física inadequada da nossa UTI e a razão paciente: enfermagem mais elevada que a recomendada.¹⁴

O emprego de dispositivos pode ser um marcador para o tipo de UTI neonatal e pode também indicar as práticas invasivas da unidade em estudo, em taxas cujo denominador se refere à exposição ao maior fator de risco para uma infecção específica. Observamos 62,6 pneumonias por 1.000 ventiladores-dia e 28,5 infecções primárias da corrente sanguínea por 1.000 cateteres-dia. Nossas taxas de densidade de incidência foram bastante elevadas, provavelmente pelas mesmas razões citadas anteriormente.¹⁷

Avaliamos a associação de fatores de risco conhecidos para IH de início tardio em nossa UTI neonatal.¹⁸ Os fatores que apresentaram associação significativa ($p < 0,20$) foram inseridos em análise de regressão logística multivariada, identificando a ventilação mecânica, a NPT, o PICC e o peso de nascimento como fatores de risco em nossa UTI.

O peso de nascimento tem sido relatado como um importante determinante de risco de infecção. Estima-se que para cada 100 gramas de diminuição de peso, o risco de IH aumenta 1,47 vezes e RN com peso <1500 gramas tem 2,69 mais probabilidade de IH.^{15,19} O baixo peso foi considerado um fator de risco na análise bivariada e foi estatisticamente significativo na análise

multivariada, com relação inversamente proporcional.

No estudo multicêntrico de Couto e colaboradores,¹¹ o peso de nascimento teve um pequeno desempenho como uma variável para taxa de IH estratificada por risco, exceto para infecções primárias da corrente sanguínea. Não fizemos esta estratificação por dificuldades técnicas e diagnósticas e classificamos todas as infecções primárias da corrente sanguínea laboratorialmente confirmadas, associadas ou não a cateter, em um só grupo. A confirmação laboratorial de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter em RN prematuros e de baixo peso é difícil por várias razões e a obtenção de hemoculturas quantitativas pareadas de veias periféricas e linhas centrais é frequentemente impossível.²⁰ Deste modo, muitas infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateter deixariam de ser identificadas.

Segundo a literatura, o risco de infecção também é inversamente correlacionado com a idade gestacional.⁵ A imaturidade imunológica é mais intensa quanto mais precoce é a idade gestacional do RN ao nascimento.²¹ A idade gestacional não foi estatisticamente significativa na regressão logística, apesar de significativa na análise bivariada.

Há muito se sabe que a colonização bacteriana traqueal e infecção aumentam conforme o tempo de intubação e número de reintubações.^{22,23} O risco de infecção aumenta em 4 a 16 vezes com a exposição a qualquer dispositivo de suporte respiratório.²⁴ A ventilação pulmonar mecânica é um conhecido fator de risco para pneumonias em RN.²⁵ Na população estudada, 188 RNs (37,4%) foram intubados em sala de parto e, destes, 58,0% evoluíram com infecção tardia. Observamos 377 RN (74,9%) que necessitaram de assistência ventilatória (ventilação mecânica e CPAP nasal). Destes, 216 (57,3%) desenvolveram IH tardia. Pela análise multivariada, a ventilação mecânica foi fortemente associada com IH neste estudo, o mesmo não ocorrendo com a intubação em sala de parto e o CPAP nasal.

O uso de cateteres venosos centrais é bastante frequente em UTI Neonatal para uma menor frequência de punções e para facilitar a administração de nutrientes, derivados sanguíneos e medicações.²⁶ O sítio de inserção na pele e a peça de conexão do cateter representam importantes portas de entrada para microrganismos, que podem migrar ao longo da superfície externa ou interna do cateter levando a bacteremia ou sepse.⁴ Esta última também pode ser causada por translocação de patógenos intestinais que subsequentemente infectam o cateter venoso central.^{27,28} Cateteres venosos implantados cirurgicamente tem maior associação com infecções primárias da corrente sanguínea que cateteres umbilicais.²⁹ No presente estudo, houve diferença significativa entre os RN que evoluíram com infecção segundo o uso do cateter umbilical, com $p < 0,0001$, mas não foram fatores de risco independentes pela análise multivariada.

Mais recentemente, pela sua facilidade de inserção, segurança e manutenção de um acesso venoso profundo por tempo prolongado, o cateter venoso central de inserção periférica (PICC) tem sido cada vez mais utilizado. Paralelamente, o uso de cateteres inseridos cirurgicamente tem decrescido na maioria das UTI neonatais.^{3,30} A maioria das infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateter em RN com PICC são causadas por *Staphylococcus* coagulase-negativos e derivam de contaminação intraluminal.³¹ Segundo Mahieu e colaboradores,²⁰ a incidência dessas infecções foi de 7,2%, que está de acordo com os relatos da literatura que variam de 1,3 a 12,9%. Em nosso estudo, a incidência foi de 17% (19 infecções de corrente sanguínea laboratorialmente confirmadas em 112 RN com PICC) e 41,8 infecções por 1.000 PICC-dia. Não podemos afirmar que todas estas infecções tenham sido causadas pelo PICC, mas consideramos importante relatar estes dados para observações posteriores. Houve diferença significativa entre os RN que evoluíram com infecção segundo o uso do PICC, com nível de significância $p < 0,0001$ na análise bivariada e foi fator de risco fortemente associado com IH pela regressão logística. Apesar destes achados, o PICC continua sendo indica-

do porque não representa um risco adicional quando comparado a outros cateteres venosos, apresenta um reduzido risco de flebites e proporciona menor número de punções venosas aos RN que necessitam terapia endovenosa prolongada.³²⁻³⁴

As soluções de intralípides são utilizadas para fornecer um melhor aporte calórico e, consequentemente, estimular as defesas naturais do hospedeiro. Entretanto, podem aumentar o risco de bacteremia por *Staphylococcus* coagulase-negativos.³⁵ A nutrição parenteral tem sido relatada como um forte fator de risco para infecções primárias da corrente sanguínea assim como a sua duração, concomitante ao uso de um cateter venoso central.^{4,20,27} Atualmente, a nutrição parenteral total exclusiva, com o paciente em jejum, é conduzida cada vez menos frequente. Devido ao seu efeito protetor, a nutrição enteral mínima é iniciada precocemente, dependendo das condições clínicas do RN.^{36,37} Também neste estudo, a utilização de nutrição parenteral total foi significativa no desenvolvimento de IH na análise bivariada e foi fator de risco significativo pelo modelo de regressão logística.

O uso de antibióticos contribui para a emergência e disseminação de bactérias multirresistentes em pacientes de UTI.³⁸⁻⁴⁰ Desse modo, os antibióticos e a duração de seu uso são fatores de risco que estão frequentemente associados com infecções da corrente sanguínea em RN prematuros.²⁶ Källman e colaboradores⁴¹ relataram que entre 11 e 23 RN sem infecção recebem antibióticos para cada um com real infecção. Houve utilização precoce de antibióticos em 54,1% dos RN acompanhados neste estudo, sendo um fator de risco pela análise bivariada, mas não foi estatisticamente significativo pela análise multivariada.

As infecções mais frequentes na coorte estudada foram: pneumonias (43,8%), infecções primárias da corrente sanguínea (31,6%), meningites (11,0%), infecções de pele (6,8%) e enterocolites (6,4%). Estes achados são semelhantes aos citados por outros autores.^{9,12,17} O diagnóstico de pneumonia, infecção mais frequente, pode ter sido superestimado por se basear em dados clínicos e em achados radiográficos.

Apesar da baixa positividade das hemoculturas realizadas, a frequência das infecções por *Staphylococcus* coagulase-negativos e agentes Gram-negativos em nosso estudo é consistente com a literatura.^{11,42} É importante ressaltar a emergência de *Candida spp* como o segundo agente mais comum, com morbidade e mortalidade elevadas, principalmente em RN com peso < 1500 g em nossa UTI.⁴³

Novos procedimentos terapêuticos e métodos diagnósticos de tecnologia aprimorada podem implicar no surgimento de novos fatores de risco para IH. Desse modo, parece ser impossível reduzir as taxas de IH, já que as técnicas invasivas fazem parte dos cuidados neonatais contemporâneos. Entretanto, outras atitudes como o uso adequado e racional de antibióticos e dos recursos disponíveis para o aprimoramento dos cuidados aos nossos pacientes devem ser encorajados diante da equipe do setor para que os riscos de IH sejam minimizados.

CONCLUSÃO

As taxas de incidência de IH em nossa UTI foram bastante elevadas, com as infecções mais frequentes semelhantes às relatadas na literatura. A análise multivariada identificou quatro fatores de risco independentes para IH. Embora já abordados em outros estudos, foi de valor imensurável avaliar estes dados para atrair a atenção dos profissionais de saúde para esta importante causa de morbidade e mortalidade e também para conhecer a microbiota hospitalar de nosso serviço.

Este foi um estudo descritivo e observacional. O emprego de novas estratégias para reduzir o número de infecções não foi um de nossos objetivos. Outros estudos, com a utilização de outras variáveis e recursos laboratoriais, poderão ser úteis para o diagnóstico mais precoce das IH e assim possibilitar o tratamento mais imediato e eficaz de nossos pequenos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Kawagoe JY, Segre CAM, Pereira CR, Cardoso MFS, Silva CV, Fukushima JT. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5-year prospective cohort study. *Am J Infect Control* 2001; 29:109-114.
- Zafar N, Wallace CM, Kieffer P, Schroeder P, Schootman M, Hamvas A. Improving survival of vulnerable infants increases neonatal intensive care unit nosocomial infection rate. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:1098-1104.
- Adams-Chapman I, Stoll BJ. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:157-164.
- Edwards WH. Preventing nosocomial bloodstream infection in very low birth weight infants. *Semin Neonatol* 2002; 7:325-333.
- Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003; 27:293-301.
- Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis WR. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. *Am J Infect Control* 2001; 29:152-157.
- Gastmeier P, Hentschel J, DeVeer J, Obladen M, Rüden H. Device-associated nosocomial infection surveillance in neonatal intensive care using specified criteria for neonates. *J Hosp Infect* 1998; 38:51-60.
- Pessoa-Silva CL, Miyasaki CH, Almeida MF, Kopelman BI, Raggio RL, Wey SB. Neonatal late-onset bloodstream infection: attributable mortality, excess of length of stay and risk factors. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:715-720.
- Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, Santos RMRS, Costa MLM, Frota ACC et al. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:772-777.
- Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005; 365:1175-1188.
- Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedrosa ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 2007; 35:183-189.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-140.
- Horan TC, Emori TG. Definitions of key terms used in the NNIS System. *Am J Infect Control* 1997; 25:112-116.
- Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ, et al. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996; 98:357-361.
- Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran L, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr* 2001; 139:821-827.
- Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. *Semin Perinatol* 1998; 22:25-32.
- Gastmeier P, Geffers C, Schwab F, Fitzner J, Obladen M, Rüden H. Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany. *J Hosp Infect* 2004; 57:126-131.
- Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:593-598.
- Robles Garcia MB, Díaz Argüello JJ, Jarvis WR, Orejas Rodríguez-Arango G, Rey Galán C. Factores de riesgo asociados com bacteriemia nosocomial en recién nacidos de bajo peso al nacimiento. *Gac Sanit* 2001; 15:111-117.
- Mahieu LM, De Muynck AO, Ieven MM, De Dooy JJ, Goossens HJ, Van Reempts PJ. Risk factors for central vascular catheter-associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001; 48:108-116.
- Brady MT. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2005; 33: 268-275.
- Harris H, Wirtschaffter D, Cassady G. Endotracheal intubation and its relationship to bacterial colonization and systemic infection of newborn infants. *Pediatrics* 1976; 56:816-823.
- Inglis GD, Jardine LA, Davies MW. Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*; (3):CD004338, 2007.
- Moro ML, DeToni A, Stolji J, Carrieri MP, Braga M, Zunin C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. *Eur J Pediatr* 1996; 155:315-322.
- Van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM, Berkhof J, Fetter WP, Parlevliet GA, et al. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infections specifically adapted for neonates. *J Hosp Infect* 2005 Dec; 61:300-311.
- Saiman L. Risk factors for hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 2002; 26:315-321.
- Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 2007 Apr; 35:177-182.
- Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:101-106.
- Brodie SB, Sands KE, Gray JE, Parker RA, Goldmann DA, Davis RB, et al. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:56-62.
- Urrea M, Iriondo M, Thio M, Krauel X, Serra M, LaTorre C, et al. A prospective incidence study of nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2003; 31:505-507.
- Garland JS, Alex CP, Sevallius JM, Murphy DM, Good MJ, Volberding AM et al. Cohort study of the pathogenesis and molecular epidemiology of catheter-related bloodstream infection in neonates with peripherally inserted central venous catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:243-249.
- Janes M, Kalyn A, Pinelli J, Paes B. A randomized trial comparing peripherally inserted central venous catheters and peripheral intravenous catheters in infants with very low birth weight. *J Pediatr Surg* 2000; 35:1040-1044.
- Barria RM, Lorca P, Muñoz S. Randomized controlled trial of vascular access in newborns in the neonatal intensive care unit. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007; 36:450-456.
- Ainsworth SB, Clerihew L, McGuire W. Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
- Avila-Figueroa C, Goldmann DA, Richardson DK, Gray JE, Ferrari A, Freeman J. Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 10-17.
- Mayhew SL, Gonzalez ER. Neonatal nutrition: a focus on parenteral nutrition and early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2003; 18:406-413.
- Adamkin DH. Early aggressive nutrition: parenteral amino acids and minimal enteral nutrition for extremely low birth weight (<1000g) infants. *Minerva Pediatr* 2007; 59:369-377.
- Hudome SM, Fisher MC. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:303-307.
- Goldmann DA, Grohskopf LA, Huskins CW, Jarvis WR, Levine GL, Sinkowitz-Cochran RL. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 766-773. 2003;53:25-30.
- Srivastava S, Shetty N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from constraining worlds. *J Hosp Infect* 2007; 65:292-306.
- Källman J, Kihlström E, Sjöberg L, Schollin J. Increase of staphylococci in neonatal seticaemia: a fourteen-year study. *Acta Paediatr* 1997; 86:533-538.
- Isaacs D. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:89-93.
- Nagata E, Brito ASJ, Matsuo T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: incidence and risk factors. *Am J Infect Control* 2002; 30:26-31.