

Identificação dos principais patógenos responsáveis por Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal: Revisão Integrativa

Identification of the main pathogens responsible for Healthcare-Related Infections in Neonatal Intensive Care Units: Integrative Review

Identificación de los principales patógenos responsables de Infecciones Relacionadas con la Atención de la Salud en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales: Revisión Integrativa

Recebido: 08/04/2022 | Revisado: 15/04/2022 | Aceito: 25/04/2022 | Publicado: 28/04/2022

Eduarda Pereira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-8066>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: dudaps@ufpi.edu.br

Sabrina Maria Portela Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6079-3602>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: saportela@ufpi.edu.br

Maria Luísa Lima Barreto do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2242-3392>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: mlbarreto95@gmail.com

Maria Crisnanda Almeida Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0554-001X>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: mariacrisnanda@ufpi.edu.br

Flavio Leal Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4941-8558>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: flavioleal81@hotmail.com

Isione Oliveira Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9549-4733>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: isioneo@gmail.com

Ana Tarcila Alves de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5365-7124>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: anatarcila@ufpi.edu.br

Resumo

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são responsáveis por um terço da mortalidade infantil. As IRAS são infecções adquiridas que ocorrem durante a internação e frequentemente são causadas por Bactérias Gram Negativas (BGN). O objetivo desse trabalho de revisão integrativa foi identificar os principais microrganismos responsáveis por causar infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes internados em unidades de terapia intensiva neonatal além de identificar os sítios de infecção. Realizou-se uma busca de artigos científicos publicados nos últimos 5 anos indexados nas bases de dados BVS/LILACS, BVS-MEDLINE, Science Direct, PUBMED. Foi utilizado os seguintes descritores “neonatal intensive care unit”, “bacteremia “infeccion nosocomial”. Com essas estratégias de buscas foram verificadas se havia ocorrência no título, resumo ou palavras-chaves de artigos científicos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. Após a triagem foram selecionados 1186 artigos elegíveis para a pesquisa, destes, apenas 24 artigos foram selecionados para a pesquisa. A *Klebsiella spp.* foi o patógeno mais comumente encontrado em infecções hospitalares, seguido da *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus Coagulase negativo (CoNS)*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, os demais microrganismos identificados foram identificados com menor importância clínica. As infecções que foram mais prevalentes nos estudos foram: infecção da corrente sanguínea, uso de cateter e pneumonia associada ao ventilador, tendo como principais microrganismos causadores, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Staphylococcus Coagulase negativo*.

Palavras-chave: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; Infecção Hospitalar; Infecções bacterianas; Ensino.

Abstract

Healthcare-Related Infections (ARs) account for one third of infant mortality. IRAS are acquired infections that occur during hospitalization and are often caused by Gram Negative Bacteria (BGN). The objective of this integrative review work was to identify the main microorganisms responsible for causing healthcare-related infections in patients hospitalized in neonatal intensive care units, in addition to identifying the sites of infection. A search was carried out for scientific articles published in the last 5 years indexed in the databases BVS/LILACS, BVS/MEDLINE, Science Direct, PUBMED. The following descriptors were used: “neonatal intensive care unit”, “bacteremia “infection nosocomial”. With these search strategies, it was verified whether there was occurrence in the title, abstract or keywords of scientific articles published in Portuguese, English and Spanish. After screening, 1186 eligible articles were selected for the research, of these, only 24 articles were selected for the research. *Klebsiella spp.* was the most common pathogen found in nosocomial infections, followed by *Acinetobacter baumannii*, *Coagulase negative Staphylococcus (CoNS)*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, the other microorganisms identified were identified with less clinical importance. The infections that were most prevalent in the studies were: bloodstream infection, catheter use and ventilator-associated pneumonia, with *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus Coagulase negative* as the main causative microorganisms.

Keywords: Neonatal Intensive Care Unit; Cross Infection; Bacterial Infections; Teaching.

Resumen

Las infecciones relacionadas con la atención de la salud (IRAS) son responsables de un tercio de la mortalidad infantil. Las HAI son infecciones adquiridas que ocurren durante la hospitalización y, a menudo, son causadas por bacterias Gram-negativas (BGN). Este trabajo de revisión integradora tuvo como objetivo identificar los principales microorganismos responsables de causar infecciones asociadas a la atención de la salud en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales, además de identificar los sitios de infección. Se realizó una búsqueda de artículos científicos publicados en los últimos 5 años indexados en las bases de datos BVS/LILACS, BVS-MEDLINE, Science Direct, PUBMED. Se utilizaron los siguientes descriptores: “unidad de cuidados intensivos neonatales”, “bacteriemia” e “infección nosocomial”. Con esas estrategias de búsqueda, se verificó si había ocurrencias en el título, resumen o palabras clave de artículos científicos publicados en portugués, inglés y español. Después de la selección, se seleccionaron 1186 artículos elegibles para la investigación, de los cuales solo se seleccionaron 24 artículos para la investigación. *Klebsiella spp.* fue el patógeno más comúnmente encontrado en infecciones hospitalarias, seguido de *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus coagulasa negativo (CoNS)*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, los demás microorganismos identificados fueron identificados con menor importancia clínica. Las infecciones que fueron más prevalentes en los estudios fueron: infección del torrente sanguíneo, uso de catéteres y neumonía asociada a ventilador, con *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus coagulasa-negativo* como los principales microorganismos causantes.

Palabras clave: Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal; Infección Hospitalaria; Infecciones Bacterianas; Enseñanza.

1. Introdução

As infecções hospitalares são responsáveis pelas principais causas de mortalidade e morbidade dentro da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), chegando a um terço da mortalidade infantil. Sendo as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) definidas como adquiridas quando os sinais e sintomas se manifestam nas primeiras 48 horas de vida, já as tardias ocorrem posteriormente a 48 horas a contar do período de admissão (Calil et al., 2017). A elevada incidência de infecção hospitalar está relacionada com a vulnerabilidade e à colonização dos recém-nascidos com microrganismos multirresistentes, levando ao aumento da taxa de ocupação hospitalar e consequentemente o aumento dos custos para o sistema de saúde (Brito et al., 2010; Dal-Bó et al., 2012).

As IRAS são infecções adquiridas que ocorrem durante a internação e frequentemente são causadas por Bactérias Gram Negativas (BGN). Pondera-se que aproximadamente 4 milhões de pessoas adquiram IRAS na União Europeia. Desses 37.000 indivíduos vem a óbito devido a essas infecções adquiridas nas unidades de internação. Com esse crescente avanço dos microrganismos multirresistentes a terapia farmacológica, estima-se que esses microrganismos causarão 10 milhões de mortes por ano até 2050 em todo o mundo se não for realizada intervenções a fins de controlar esse grande problema de saúde pública (Maia et al., 2021).

A resistência antimicrobiana atualmente é um dos principais problemas de saúde pública relatado em todo o mundo, que afeta a saúde humana, animal e o meio ambiente. Esse fato teve um aumento considerável no número de microrganismos resistentes nos últimos 15 anos, devido à frequência de doenças infecciosas decorrentes da ineficácia terapêutica. A resistência bacteriana deve-se ao uso indiscriminado de antimicrobianos em unidades de Terapia Intensiva, principalmente aos antibióticos de amplo espectro. Dessa forma, contribui para o aumento dos custos para as instituições, prolonga o tempo de hospitalização, assim como a crescente mobilidade e mortalidade da população em geral (Zowawi Hm et al., 2016; Loureiro et al., 2016). Segundo a Organização Mundial da Saúde, a sepse neonatal é responsável por cerca de quatro milhões de mortes de recém-nascidos a cada ano. Destes, as principais causas são prematuridade, baixo peso ao nascer, complicações da gravidez, infecções maternas e trabalho de parto prolongado. Anualmente, é responsável por cerca de 30% das mortes neonatais em países em desenvolvimento, como o Brasil (Getabelew et al., 2018; Dos Reis et al., 2018; Belachew et al., 2020).

Dentre as principais IRAS, pode-se destacar as pneumonias (causadas por intubação endotraqueal, sondas nasogástricas e etc), infecção do trato urinário geralmente associada à cateter vesical de demora, infecção da corrente sanguínea (devido ao cateter de acesso central) e as Infecções de Sítio Cirúrgicos (ocorrem principalmente no pós-operatório em cerca de 3 a 20% dos procedimentos realizados) (Brasil, et al., 2017). Essas IRAS estão cada vez mais prevalentes em UTIN e são consideradas uma das principais infecções causadas por microrganismos multirresistentes frequentemente encontrados. Deste modo, a visão mundial das IRAS nas UTIs pode ser avaliada comparando estudos de desenvolvimento em vários países, esclarecer quais os microrganismos prevalentes e os sítios de infecção que mais acometem recém-nascidos no ambiente hospitalar poderia permitir uma melhor segmentação de intervenções nos pacientes com maior risco de eventos adversos decorrentes de infecções oportunistas (Folgori, et al., 2016).

O presente trabalho tem como objetivo identificar os principais microrganismos responsáveis por causar infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes internados em unidades de terapia intensiva neonatal, além de identificar os sítios de infecção.

2. Metodologia

A pesquisa foi conduzida observando os passos a seguir: (1) elaboração da questão de pesquisa; (2) amostragem e estratégia de coleta de dados; (3) extração dos dados relevantes dos estudos primários; (4) avaliação dos estudos; (5) análise e síntese dos resultados da revisão e (6) apresentação da revisão integrativa (Melnyk, 2003).

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura sobre os principais microrganismos responsáveis por causar infecções relacionadas a assistência à saúde em recém-nascidos que partiu da seguinte questão norteadora: “Quais os microrganismos são responsáveis por causar infecções relacionadas à assistência à saúde em recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal?” elaborada por meio da estratégia “População/Problema, Interesse e Contexto” (PICO) (Mascarenhas, et al., 2019). Através dessa estratégia o pesquisador tem acesso às melhores informações definidas sobre o tema.

Quadro 1: Pergunta norteadora segundo a estratégia PICO.

PICO	Componente	Descritor	Tipo
População/problema	Recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal	“neonatal intensive care unit”	DeCS
Interesse	Microrganismos	“bacteremia”	DeCS/MeSH
Contexto	Infecções nosocomiais	“infeccion nosocomial”	DeCS/MeSH

Fonte: Autoria própria.

2.1 Estratégia de busca e seleção dos dados

Para a busca e seleção dos artigos foram utilizadas as seguintes estratégias de buscas usando o operador booleano “and”: (“*neonatal intensive care unit*” and “*bacteremia*”), (“*neonatal intensive care unit*” and “*infeccion nosocomial*”). Com essas estratégias de buscas foram verificadas se havia ocorrência no título, resumo ou palavras-chaves de artigos científicos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol.

2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão para a pesquisa

Foram incluídos para a revisão os artigos publicados nos últimos 5 anos (2016 a 2021) indexados nas bases de dados BVS/LILACS, BVS/MEDLINE, Science Direct, PUBMED (Mascarenhas, et al., 2019). Foram selecionados artigos que abordavam microrganismos relacionados às infecções nosocomiais em unidade de terapia intensiva neonatal. Já os critérios de exclusão foram os artigos duplicados, teses, dissertações, reflexões, revisões, estudos realizados na população adulta, estudos que não tinham como objetivo a avaliação das infecções relacionadas à assistência à saúde em UTI neonatais e publicados em outros idiomas, além dos já descritos e trabalhos que não tem relação direta com a pesquisa.

2.3 Extração dos dados obtidos

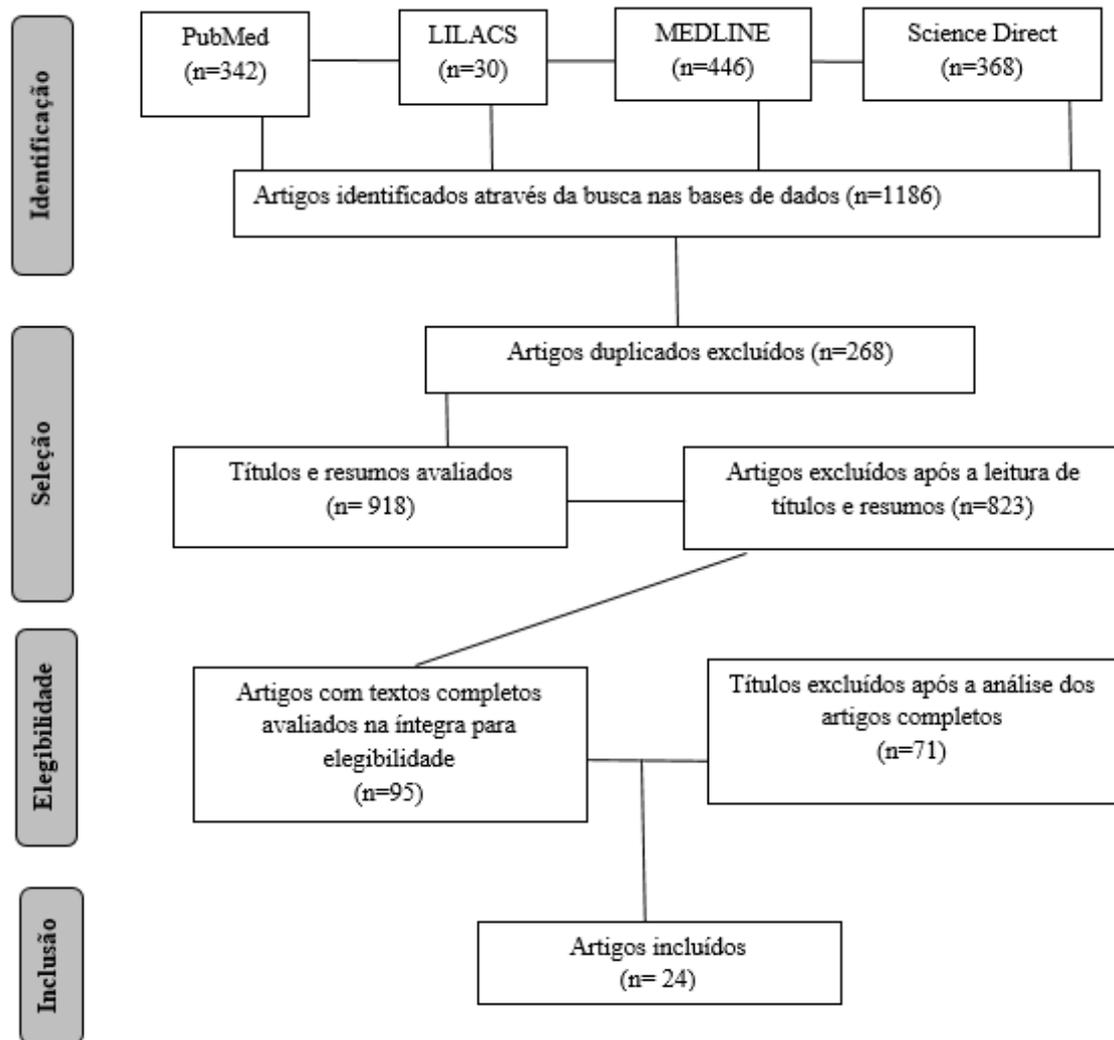
A seleção dos estudos foi realizada através do RAYYAN por meio da leitura dos títulos e resumos utilizando os critérios de inclusão e exclusão descritos anteriormente conforme sequência de eventos prevista no modelo PRISMA.

3. Resultados e Discussão

A pesquisa bibliográfica na literatura científica identificou 1186 artigos elegíveis para a pesquisa encontrados nas principais bases de dados: PubMed, BVS-MEDLINE, BVS-LILACS e Science Direct. Destes, 268 eram duplicados e foram excluídos da pesquisa. Após essa etapa, permaneceram 918 artigos para a análise de títulos e resumos. Mediante esta análise de títulos e resumos, apenas 95 artigos foram baixados dos bancos de dados para análise do texto completo. Após a revisão desses artigos de pesquisa, 71 foram excluídos.

Posterior a triagem, 24 artigos foram selecionados para o desenvolvimento da revisão integrativa. A Figura 1 apresenta de forma resumida como foi realizada a triagem para a seleção dos estudos.

Figura 1. Fluxograma adaptado do modelo PRISMA com os resultados da triagem dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

Tabela 1 apresenta os resultados encontrados nos artigos científicos, em que identificaram os principais microrganismos responsáveis por causar infecções nosocomiais na UTIN e as infecções de acordo com os sítios de infecção. Do total de estudos encontrados, em 67% dos artigos a *Klebsiella spp.* foi o patógeno mais comumente encontrado em infecções hospitalares, seguido da *Acinetobacter baumannii* (46%), *Staphylococcus Coagulase-negativa (CoNS)* (41,6%), *Escherichia coli* (37,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (29,7%), *Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA)* (20,3%), *Enterococcus faecallis* (16,6%) e *Serratia marcescens* (8,30%). Os artigos analisados apresentam a infecção da corrente sanguínea associada ao uso de cateter venoso de acesso central como as mais prevalentes, seguidas de pneumonia associada a ventilação mecânica, infecção do trato urinário, infecção de sítio cirúrgico e infecção relacionada ao uso de nutrição parenteral. Pôde-se observar que a maioria dos trabalhos publicados foram realizados na Índia, China e Vietnã, sendo um único estudo realizado no Brasil. Para a determinação da positividade das infecções os autores utilizaram como método de diagnóstico a cultura de sangue, de secreção nasal, cultura de ponta de cateter, cultura de secreção endotraqueal, cultura de urina, radiografia, hemocultura e contonetes. As infecções hospitalares são identificadas com maior frequência em pacientes internados na UTI do que em pacientes internados nas enfermarias. Isso ocorre devido à baixa imunidade do paciente (pacientes críticos), a realização de procedimentos invasivos, alta rotatividade de pacientes e profissionais nos setores, além do ambiente hospitalar ser propício ao desenvolvimento de

infecções causadas comumente pelo *Staphylococcus aureus resistente á meticilina (MRSA)*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, e microrganismos gram positivos e gram negativos (Mcgrath et al., 2011).

Os microrganismos são frequentemente isolados em Unidades de Terapia Intensiva, sendo um problema relatado mundialmente pelas instituições. A incidência microbiana implica no tempo de hospitalização do paciente, no aumento da taxa de mortalidade, aparecimento de morbidades e no aumento da resistência antimicrobiana (Oliveira et al., 2016).

A infecção bacteriana é o tipo de infecção mais relatado nas unidades de Terapia Intensiva Neonatal, isso é justificado pela baixa imunidade, fragilidade dos tecidos, prematuridade e procedimentos invasivos (Marisela et al., 2019).

Tabela 1. Informações extraídas dos artigos utilizados para a revisão Integrativa.

Autor/ano	População	Local	Microrganismo	Método de diagnóstico	Sítio de Infecção
Peters et al., 2019	327 participantes, 62,4% eram do sexo masculino e 37,6% do sexo feminino	Vietnã	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	Cultura sanguínea	Pneumonia (nasofaringe), infecções da corrente sanguínea, infecções do trato urinário, infecções no local cirúrgico.
Chen et al., 2017	512 neonatos admitidos na UTIN	Taiwan (China)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus aureus resistente à metilina (MRSA)</i> , <i>Staphylococcus Coagulase-negativa (CoNS)</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>S. epidermidis</i> e <i>E. cloacae</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecium</i>	Cultura realizadas de acordo com o sítio	Corrente sanguínea, infecções do trato respiratório inferior e infecções do trato urinário.
Ferry et al., 2020	30 neonatos	-	<i>Enterobacter cloacae</i>	Cultura em ágar não seletivo, hemocultura de sangue e líquido cefalorraquidiano	Sítio cirúrgico
Fu et al., 2018	48 neonatos com candidemia, 28 tiveram candidemia persistente	Liuzhou, China	<i>Candida albicans</i> 39,6% de todos os casos (19/48), seguida por <i>Candida glabrata</i> com 33,3% (16/48) e <i>Candida tropicalis</i> com 27,1% (13/48)	Hemocultura CHROM Agar e os isolados foram identificados usando API 20C AUX	Ventilação mecânica, intubação orotraqueal.
Julia et al. 2020	4073 recém-nascidos	Índia	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> e <i>Citrobacter spp.</i>	Cultura sanguínea	Infecção da corrente sanguínea.
Demirdag et al., 2021	849 pacientes internados em UTIs. O diagnóstico de 65 desses pacientes foram incluídos como infecção hospitalar	Turquia	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	Culturas obtidas através de cateteres centrais, aspiradores endotraqueais ou amostras de sangue periféricos	Infecções de corrente sanguínea associadas à linha central. Cateter venoso umbilical (UVC), seguido pelo cateter venoso periférico e central. Pneumonia Associada ao Ventilador VAP.
Chu S-M et al., 2020	333 neonatos	Taiwan	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> e <i>Acineto baumannii</i> .	Cultura sanguínea	Cateter Venoso de Acesso Central, Nutrição Parenteral, , ventilação mecânica e condições crônicas subjacentes.
Kanika et al., 2018	591 recém-nascidos preencheram os critérios de inclusão e foram inscritos no estudo	Índia	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella sp.</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Cultura sanguínea	Nutrição parenteral total Alimentação orogástrica Inserção de cateter venoso periférico.

Kilic et al., 2019	Durante o estudo 474 foram internados na UTIN. 122 pacientes foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão. Um total de 352 recém-nascidos foram avaliados	-	<i>Enterobacter spp. (infecção da corrente sanguínea) Enterococcus spp. Acinetobacter baumannii. Staphylococcus coagulase-negativa (CoNS). Espectro estendido β-lactamase (ESBL) e Escherichia coli.</i>	Cultura da ponta de cateter, cultura de urina	Infecção da Corrente Sanguínea, seguido por pneumonia, ITU, infecção do sistema nervoso central, e infecção de sítio cirúrgico.
Kumar et al., 2018	298 bebês no estudo e 297 bebês no grupo controle	Índia	<i>S. aureus</i> constituiu a maioria da qual o <i>MRSA</i> representou	A amostra de sangue, proteína C reativa, e cultura sanguínea	Sepse clínica, pneumonia, meningite, lesão de pele e tecido mole, conjuntivite e infecção do trato urinário.
Yin Hsiang et al., 2016	164 episódios de BSIs comprovados pela cultura	Taiwan	<i>Candida spp.</i> O patógeno mais comum foi o <i>Stafilococcus coagulase negativo</i> , seguido por <i>klebsiella pneumoniae</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilicina.	Cultura sanguínea, cultura urinária, cultura de escarro	A inserção do cateter venoso central, nutrição parenteral, hemorragia intraventricular.
Manandhar et al., 2021	142 recém nascidos foram admitidos na UTIN	Nepal (Reino Unido)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter spp.</i> e <i>Acinetobacter spp.</i> sendo a mais comum	Cultura sanguínea e sinais clínicos	Ventilação mecânica, cateter da artéria umbilical, cânula intravenosa.
Matrat et al., 2020	57 neonatos	França	<i>Staphylococcus Coagulase-negativa(CoNS)</i> resistente à metilicina, seguido por <i>S. aureus</i> e <i>E. faecalis</i> .	Cultura sanguínea, achados de exames físicos, evidências radiográficas e cultura positiva de escarro traqueal aspirado	Infecção da corrente sanguínea e pneumonia.
Pinkie Mpinda- et al., 2019.	366 neonatos internados na UTIN	-	<i>Staphylococcus Coagulase Negative (CoNS)</i> foi o organismo mais comum (31,97%), isolado, seguido pelo <i>Enterococcus spp.</i> (18.03%)	Cultura sanguínea	Osteomielite pós-cirúrgica e infecções intracranianas, infecções associadas ao ventilador, úlceras de decúbito, infecções por corrente sanguínea confirmadas laboratorialmente e infecções do trato urinário.
Najafian, et al., 2017.	39 recém-nascidos (50,3% do sexo masculino e 49,7% do sexo feminino)	Teerã, Irã	<i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Enterobacter</i>	Cultura de secreção endotraqueal, cultura sanguínea	Infecção da corrente sanguínea.
Jiang et al., 2020	25.725 bebês	China	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphyococcus coagulase negativa</i> , <i>E. Coli</i> e <i>Candida Albicans</i>	Cultura positiva de sangue ou fluido cerebral Bactec FX, BacT/ALERT 3D	Sepse de início tardio.
Piening et al., 2017	Foram incluídos na análise 55.465 bebês VLBW de 242 departamentos neonatais	Alemanha	Os organismos mais identificados foram o <i>CoNS</i> , seguido pelo <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>C. albicans</i> e <i>Serratia spp.</i>	Cultura sanguínea	Infecção da corrente sanguínea.

Scamardo et al., 2020	1265 recém-nascidos	Itália	<i>Staphylococcus Coagulase-negativa (CONS)</i> (25,3%), <i>Candida parapsilosis</i> (21,8%), <i>Candida albicans</i> (4,6%), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (5,7%), <i>Escherichia coli</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i> (6,8%)	-	A infecção por corrente sanguínea associada à linha central (CLABSI) foi a infecção mais frequente, seguida por pneumonia associada ao ventilador (VAP), infecção do trato urinário (ITU) e enterocolite necrosante (NEC).
Silago et al., 2020.	144 participantes	Tanzânia	<i>K.pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>E. coli</i> e <i>C. freundii</i> (isolados do sangue de recém-nascidos), <i>K. pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> e <i>E. aerogenes</i> (isolados dos berços de recém-nascidos e as mãos das mães)	Amostras de sangue neonatal, cotonetes retal cotonetes de berço e cotonetes maternos	Procedimentos invasivos, como cateter de acesso central.
Wang, et al., 2020.	720 recém-nascidos	-	<i>Staphylococcus aureus</i> , seguido por <i>K. pneumonia</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Serratia marcescens</i> e <i>E. coli</i>	Cultura de escarro	Pneumonia associada ao ventilador.
Softić et al., 2017	200 recém nascidos	Bósnia	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	Hemocultura	Cateter venoso central, intervenção cirúrgica e ventilação assistida.
DeNIS et al., 2016.	13 530 recém-nascidos de 88 636 nascidos foram inscritos entre 18 de julho de 2011 e 28 de fevereiro de 2014.	Índia	<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> e <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Enterococcus spp</i>	Cultura sanguínea e de fluidos corporais	A meningite e a infecção por corrente sanguínea associada à linha central.
Slingerland et al., 2020.	112 recém nascidos	-	<i>Staphylococcus Coagulase-negativa(CoNS)</i> e suscetível à metilina (MSSA)	Culturas sanguíneas, espectrometria de tempo de voo, espectrometria de massa	Infecção da corrente sanguínea.
Da Silva et al., 2020	308 pacientes foram internados na UTIN	Rio de Janeiro (Brasil)	<i>K. pneumonia</i> e <i>cândida spp.</i>	-	Infecções da corrente sanguínea, sepse clínica, uma infecção urinária associada a cateter vesical, peritonite, conjuntivite e infecção urinária não associada a cateter vesical.

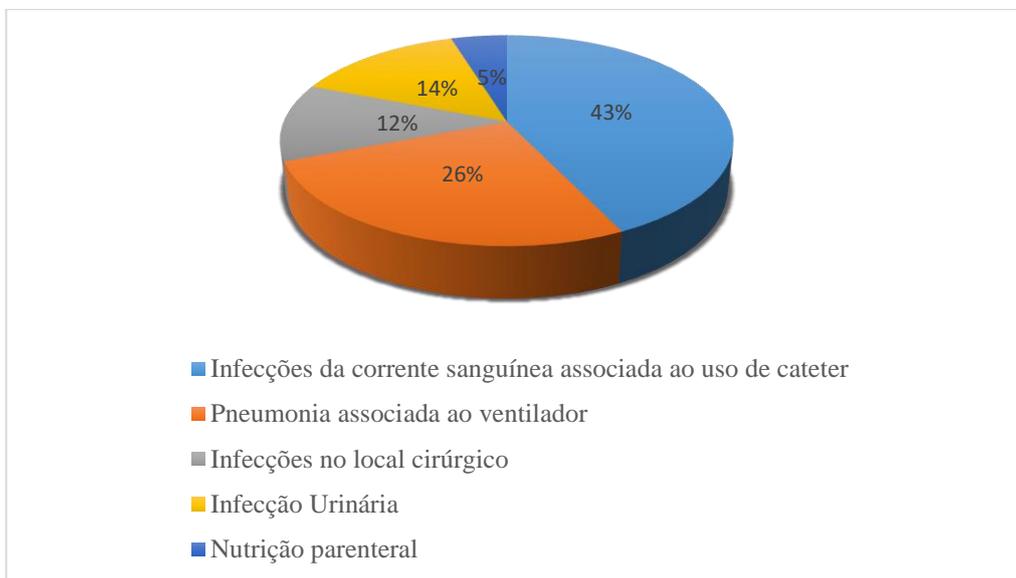
Fonte: Autoria própria.

3.1 Métodos de diagnóstico

Para o isolamento dos microrganismos foram utilizadas culturas de vários fluidos biológicos, como por exemplo, hemocultura (cultura da ponta de cateter, cultura de swab nasal, cultura do trato urinário, cultura de secreção endotraqueal) e cotonetes. Nos estudos selecionados, o isolamento dos microrganismos foi realizado utilizando o meio de cultura em consonância com o patógeno de investigação. O Ministério da Saúde preconiza que para a definição de infecção da corrente sanguínea deve possuir ao menos uma ou mais hemoculturas positivas de acordo com critérios clínicos específicos e que as infecções ocorram posteriormente a 48 horas de internação ou de uso de dispositivos e ventilação mecânica.

O Gráfico 1 mostra os principais sítios de infecção identificados na literatura científica, em que as infecções da corrente sanguínea associadas ao uso de cateter foram as mais identificadas seguida pela pneumonia associada ao ventilador, infecções no local cirúrgico, infecção urinária e em menor prevalência a nutrição parenteral.

Gráfico 1: Principais infecções relacionadas à Assistência à Saúde de acordo com o sítio de infecção.



Fonte: Autoria própria.

3.2 Infecção da corrente sanguínea associada ao uso de Cateter

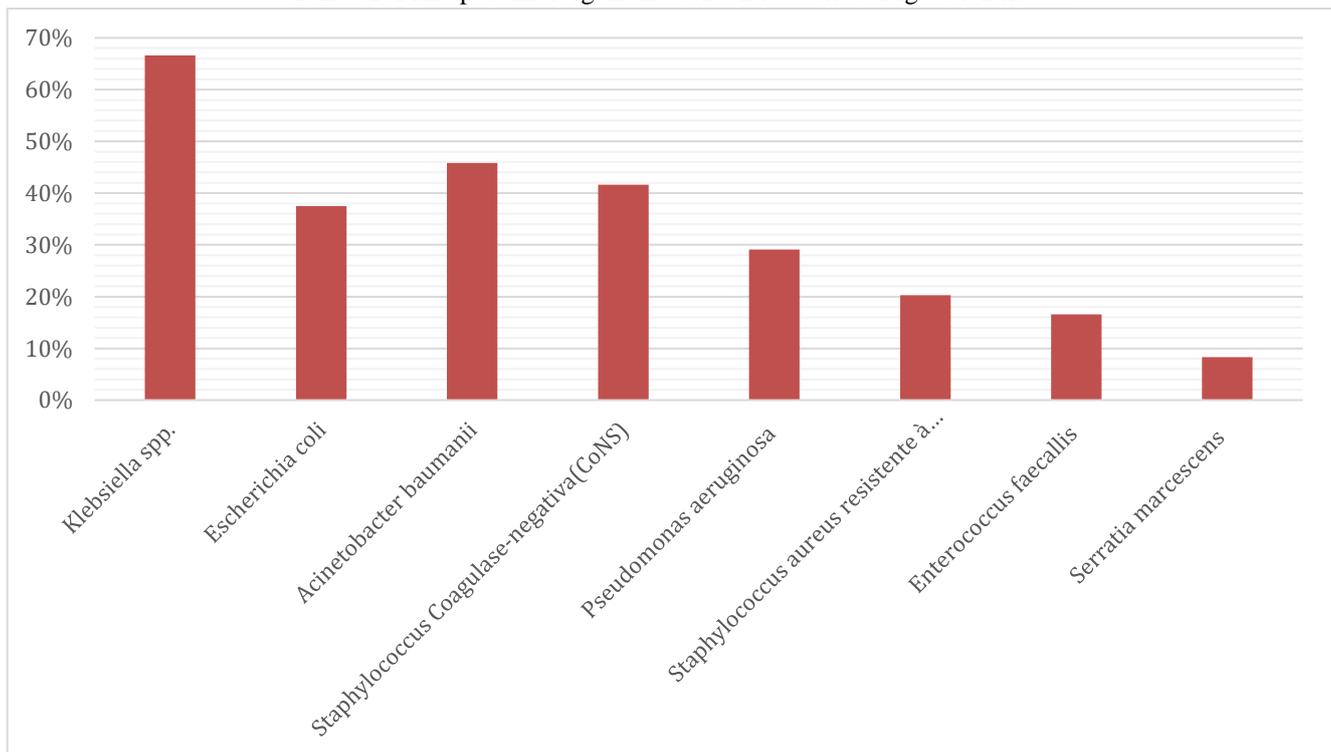
Segundo Gahlot et al. (2014) o cateter venoso de acesso central é o principal responsável por causar infecção da corrente sanguínea, originada de microrganismos nosocomiais. Esse dispositivo é comumente utilizado em UTI, pois no ambiente hospitalar regularmente os pacientes estão em estado crítico e necessitam do seu uso para a infusão de medicamentos, fluidos, monitoramento hemodinâmico e uso de suporte nutricional. Com o aumento do uso desses dispositivos nas UTI, também ocorre um crescimento, na faixa de 10 a 20% das infecções hospitalares, com isso prolonga o tempo de hospitalização do paciente e aumenta a morbimortalidade. Os fatores de risco que desempenham um forte impacto nessas infecções são o uso de curativos oclusivos, má higiene pessoal dos profissionais, colonização do cateter por microrganismos oportunistas e tratamento inadequado da água utilizada na unidade de saúde. Os organismos que causam a infecção do cateter, geralmente estão presentes na microbiota normal da pele, o que predispõem a colonização do cateter.

O estudo de coorte realizado por Julia et al. (2020) identificou que os principais fatores associados à incidência de infecção da corrente sanguínea em neonatos estão relacionados ao baixo peso dos recém-nascidos, à prematuridade e à necessidade do uso de dispositivos invasivos. A taxa de incidência de infecção da corrente sanguínea de início tardio foi a mais prevalente, em que o ambiente hospitalar foi considerado o fator provável de aquisição da infecção, sendo que cerca de 23% das

infecções foram causadas por *K. pneumoniae*, seguida por *Acinetobacter* spp. e *Citrobacter* spp. Nesse mesmo estudo, relataram que a sepsé de início tardio, pneumonia associada ao ventilador e infecção do cateter de acesso central foram as mais relatadas, corroborando com o estudo de prevalência realizado por Olivier et al. (2018) onde afirma que 33,3% dos pacientes tiveram pneumonia associada ao ventilador, 20% tiveram infecções da corrente sanguínea, sendo que a prevalência pontual de IRAs foi de 7% em recém-nascidos.

A *Klebsiella Peumoniae* é um microrganismo gram-negativo, que faz parte da família das *enterobactérias* assim como a *Escherichia coli*. Esse microrganismo é responsável por causar a grande maioria das infecções nosocomiais adquiridas em ambientes hospitalares, uma vez que frequentemente causam infecções em pacientes imunodeprimidos e hospitalizados. As infecções normalmente relatadas por esse patógeno são as da corrente sanguínea, pneumonia, infecções do trato urinário e cateter venoso de acesso central. A *K. pneumoniae* é geralmente encontrada em superfícies, como o solo e água, devido a essas características, há uma maior possibilidade de transmissão microbiana na UTI principalmente através do contato das mãos do profissional de saúde com o paciente, assim como instrumentos e superfícies do ambiente hospitalar (Long et al., 2017; Martin et al., 2018).

Gráfico 2. Principais microrganismos encontrados nos artigos científicos.



Fonte: Autoria própria.

A *Klebsiella pneumoniae* foi o microrganismo que teve maior prevalência nos estudos (Gráfico 2). Segundo o estudo realizado por Peters et al. (2019) em que identificaram as principais IRAs e os patógenos causadores, destes as IRAs mais presentes foram a pneumonia e a sepsé neonatal. Os principais microrganismos responsáveis por estas infecções foram o *Acinetobacter baumannii* (27,9%), *Klebsiella Pneumoniae* (25,3%), *Pseudomonas Aeruginosa* (20,5%), *Escherichia coli* (9,0%), *Serratia marcescens* (2,7%), *Staphylococcus aureus* (MRSA, 1,9%). Nesse estudo foram incluídos 327 recém-nascidos internados na UTIN, no qual adquiriram infecções no ambiente hospitalar (posterior a 48 horas de internação). O estudo mostra que as bactérias Gram negativas foram as frequentemente encontradas e a ocorrência desse tipo de infecção está intimamente

relacionado ao tempo de hospitalização do recém-nascido, assim como ao uso de antimicrobianos, que são responsáveis pelas altas taxas de resistência aos microrganismos nas UTI.

O trabalho de Chen et al. (2017) analisou a mudança no padrão de infecções causadas por microrganismos antes e após a transferência da UTI para um novo local. Na antiga UTIN identificaram 46 microrganismos onde a *Klebsiella pneumoniae* foi a bactéria mais comumente encontrada. Durante esse processo de mudança entre as UTIN observou-se que a taxa média de infecção nosocomial diminuiu de 19,0% para 11,1%. Sendo que a taxa de infecção por *K. pneumoniae* também reduziu de 4,6% para 0,7%, esse fato é justificado devido a nova mudança de ambiente hospitalar, amplo espaço entre os leitos, instalações para o isolamento e pias de lavagem das mãos que foram implantadas na nova UTIN. Jiang et al. (2020) também isolou a *K. pneumoniae* em cultura sanguínea de pacientes neonatos em um estudo realizado na China (2015-2018).

O *Acinetobacter baumannii*, foi o segundo microrganismo mais frequentemente relatado nos estudos (46% dos estudos), esse patógeno está amplamente relacionado a colonização da pele, mucosas, o solo e a água. No ambiente hospitalar, a transmissão do *Acinetobacter* através da pele foi encontrada em 75% dos pacientes. A colonização dos pacientes com o *Acinetobacter* muitas vezes é prolongada se a terapia farmacológica for inadequada, levando a resistência antimicrobiana. Esse patógeno é passível de ser encontrado em pacientes que estão entubados, fazendo uso de suplementação nutricional por via parenteral, cateteres e drenos cirúrgicos. (Manchanda et al., 2010; Ballouz et al., 2017).

Chu et al. (2020) realizou um estudo com 333 neonatos, destes 98,7 % dos casos eram de infecções nosocomiais adquiridas na UTIN. Os microrganismos que apresentaram maior prevalência foi a *Klebsiella spp.* (32,4%), *Escherichia coli* (24,5%), *Enterobacter spp.* (11,4%) e *Acinetobacter baumannii* (11,4%). Nesse estudo a *A. baumannii* era responsivo a Aminoglicosídeos ou cefotaxima, tornando um ambiente fácil de controlar. Kumar et al. (2018), isolou em seu estudo o *Staphylococcus Aureus Resistente a Meticilina*, seguido pelo *A. baumannii*, *Enterobacter* e *E. coli*. Nesse mesmo estudo o uso de Cateter Venoso periférico apresentou 15,39 vezes maior risco de desenvolver IRAS quando comparada a ventilação mecânica. As infecções da corrente sanguínea foram as mais relatadas no estudo (73%), seguidas por pneumonia (12%). Nesses estudos pode-se observar que os fatores de riscos mais significativos para o desenvolvimento dessas infecções foram o baixo peso, prematuridade, baixa imunidade e falta de políticas assistenciais nas UTIN para reduzir esses tipos de infecções que estão relacionadas a falta de cuidados e higiene dos profissionais. Gadallah et al. (2014) também identificou em seu estudo que 85% das infecções estudadas na UTIN foram relacionadas a infecção da corrente sanguínea, tendo os microrganismos Gram negativos como os mais prevalentes, idade gestacional <38 semanas e o uso de dispositivos invasivos são os principais fatores de risco para essas infecções.

DeNNIS et al. (2016) pontuou a resistência antimicrobiana em seu estudo como um dos problemas de saúde de extrema importância para a saúde humana. Identificou *A. Baumannii*, seguido da *K. pneumoniae* e *E. coli* como um dos principais microrganismos resistentes a carbapeném, cefalosporinas e a colistina usados para o tratamento da sepse precoce nas UTIN indiana. Com esse exposto reforça a necessidade de implantações de políticas assistenciais nas UTIN a fim de elaborar protocolos com o intuito de evitar a progressão da resistência antibacteriana.

No estudo de Piening et al. (2017) os microrganismos mais identificados foram o CoNS, seguido pelo *S. aureus*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus*, *Klebsiella spp.*, *C. albicans* e *Serratia spp.* Destes o baixo peso ao nascer foram associados a maior taxa de fatalidade em infecções primárias da corrente sanguínea. Esse mesmo achado foi persistente no estudo de Scamargo et al. (2020). Durante esse período de estudo (2013-2017), as infecções relacionadas ao uso de cateter e VAP corresponde a 89 % das IRAS na unidade de terapia intensiva.

No estudo de coorte de Kilic et al., (2019), 352 neonatos foram analisados em buscas de infecções nosocomiais. As IRAs mais frequentemente encontrada no estudo são as infecções da corrente sanguínea, pneumonia, infecção do sistema nervoso central e com menor prevalência a infecção de sítio cirúrgico. O uso do Cateter Venoso central foi o mais prevalente, seguido

do VAP. Nesse estudo os microrganismos mais relatados foram os gram negativos (*Enterobacter spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *K. Pneumoniae*, *E. Coli*, *Serratia spp.*) seguido de algumas espécies de Gram positivo (*Enterococcus spp.* e *Staphylococcus aureus*). É importante ressaltar que os microrganismos variam de região para região, um exemplo são as espécies de Gram positivo (*Staphylococcus Coagulase Negativa*) presente em países desenvolvidos. Já os Gram negativos são mais prevalentes em países em desenvolvimento.

Semelhante a estudos anteriores, Wang et al. (2018) teve como objetivo em seu estudo avaliar as características epidemiológicas e clínicas da bacteremia em recém-nascidos em dois hospitais. O achado de Wang confirma o que foi relatado por Kilic et al. (2019) em que o perfil de microrganismo varia de um hospital para outro. Nesse estudo de Wang o *Staphylococcus Coagulase Negativo* (CoNS) foi a cepa mais identificada em pacientes com infecção da corrente sanguínea, assim como a *K. pneumoniae*, já a *E. coli* foi mais prevalente em um hospital do que em outro.

O CoNS é um dos microrganismos relacionados as taxas de infecções por sepse neonatal de início tardio. Representam cerca de 77% da sepse neonatal em países desenvolvidos e 46,5% em países em desenvolvimento. Esses microrganismos fazem parte dos agentes microbianos naturais da pele dos seres humanos, em situações de pressão mecânica (cateter, acesso central e equipamentos médicos) ocorre a inoculação do microrganismo nos tecidos levando a patogenicidade no tecido (Da Silva et al., 2021). Esse microrganismo foi um dos mais frequentemente encontrado no estudo de Piening et al. (2017) e Scamardo et al. (2020), o que pode justificar esse achado é que esses estudos foram realizados na Alemanha e na Austrália, comprovando o que já foi relatado na literatura científica, sobre a predominância em países desenvolvidos.

3.3 Infecção fúngica associada ao cateter e ao ventilador mecânico

A *Cândida albicans* é uma das espécies fúngicas que mais acometem neonatos e estão associados a morbimortalidade infantil. Esse fungo tornou-se cada vez mais importante em infecções nosocomiais da corrente sanguínea. É considerada um microrganismo comensal em seres humanos. A *Cândida Albicans* compõe a microbiota vaginal e oral, estando frequentemente associadas a infecções por uso de dispositivos, como cateter intravenoso e drenos cirúrgicos. Em pacientes imunodeprimidos, principalmente pacientes internados na UTI estão suscetíveis a infecções, como a sepse grave e até mesmo choque séptico (Pongracz et al., 2015; Tong et al., 2017; Thabiso et al., 2017).

Nessa revisão apenas 2 artigos citaram a presença de *cândida* com significância clínica em seus estudos. Fu et al. (2018) afirmou que a incidência a *cândida albicans* em neonatos é de 9,5 a cada 1000 recém-nascidos. Semelhante a outros estudos, a maioria dos casos de *cândida* reportados foram persistentes. Nesse mesmo estudo a espécie mais frequente foi da *cândida albicans*, seguido pela não *albicans*, *C. glabrata* e *tropicalis*. No estudo de Jiang et al. (2020) a *cândida albicans* representou 17,1% das infecções associadas a sepse de início tardio. Essa porcentagem de incidência, segundo o autor está relacionada ao uso de cateter de acesso central, nutrição parenteral, prematuridade e estado crítico dos recém-nascidos internados em UTIN. Deste modo a terapia antifúngica precoce deve ser adotada em pacientes com infecções fúngicas.

3.4 Pneumonia Associada ao Ventilador (PAV)

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) define pneumonia associada ao ventilador como pneumonia nosocomial em pacientes com suporte ventilatório (tubo endotraqueal) por um tempo superior a 48 horas. Os critérios de diagnóstico são baseados em exames radiológicos, sinais e sintomas clínicos e laboratoriais. A PAV é a segunda causa de infecção relacionada a assistência à saúde em UTI neonatais (Cernara et al., 2014). Esse sítio de infecção é altamente incidente em UTIN principalmente em países em desenvolvimento. Essa incidência é influenciada pela idade gestacional e o desenvolvimento financeiro do país. A pneumonia pode ser adquirida por fontes endógenas que são a colonização através de aspirado da naso ou orofaringe e secreções traqueais, além disso pode ser originada de outras fontes como através de mãos contaminadas dos profissionais, o sistema do ventilador e os tubos endotraqueais. Segundo Afieh et al. (2012) os microrganismos

mais frequentemente encontrados são o *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia Coli*.

Cernara et al. (2014) concluiu em seu estudo que a PAV está intimamente relacionada a prematuridade, baixo peso ao nascer, doença obstrutiva crônica e prolongamento do tempo de uso da ventilação mecânica. Wang et al. (2020) realizou um estudo onde a idade gestacional dos recém-nascidos foi de 26 semanas e peso ao nascer foram de 888,0 g em ambos os pacientes. Os microrganismos frequentemente isolados de culturas de secreção endotraqueais foi o *Staphylococcus aureus*, seguido por *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens* e *E. coli*, esses resultados também foram relatado por outros estudos já citados anteriormente. Diante do exposto, os resultados encontrados por Cernara et al. (2014) é confirmado por Wang et al. (2020) em que os recém-nascidos nesse estudo eram considerados pré termos e de extrema prematuridade. Nessa coorte alguns dos pacientes fazia uso de cateter e apresentava comorbidades subjacentes favorecendo a ocorrência de múltiplos focos de infecção. Ainda com base nesse estudo, pode-se levar em conta também a resistência antimicrobiana que foi prevalente em grande parte pelos BGN e *Staphylococcus aureus* MRSA.

Outro estudo realizado por Yin-Hsiang et al. (2016) também demonstrou que a cultura de bactérias realizadas no tubo endotraqueal de recém-nascidos foi *Enterobacter*, *Acinetobacter* e *Pseudomonas*. O presente estudo não constatou relação significativa da colonização bacteriana com o tempo de intubação do paciente, divergindo do que foi relatado por Cernara et al. (2014). Entretanto esse fato pode ser justificado devido ao menor número de pacientes que foram incluídos no estudo.

3.5 Infecção Urinária

A infecção do trato urinário (ITU) em recém-nascidos apresenta-se em até 1,1% dos casos (Beetz et al., 2012). Simões et al. (2020) relata que até 8% das crianças experimentarão pelo menos uma infecção do Trato Urinário entre 1 mês e 11 anos, e 30% dos recém-nascidos e crianças terão reincidiva durante os primeiros seis a 12 meses posteriormente a primeira ITU. Segundo o mesmo, em neonatos e crianças menores de três meses podem apresentar sinais e sintomas inespecíficos, nessa faixa etária há uma elevada probabilidade de desenvolver infecção bacteriana devido a facilidade de disseminação da infecção para outros locais levando a morbimortalidade.

Nos estudos descritos na tabela 1 apenas 5 artigos relataram a presença da infecção do trato urinário, porém nesses estudos a infecção do trato urinário não se mostrou significativa, no estudo de Chu et al. (2020) identificou essa infecção em 4 pacientes. Do mesmo modo o estudo de Da Silva et al. (2020) relatou 1 único caso de paciente com infecção urinária associada ao cateter vesical de demora, e outro caso sem relação com o cateter. Já no estudo Scamardo et al. (2020), também já citado anteriormente relatou que durante o período de 2013 a 2017 a ITU não associada ao cateter foi frequentemente presente na UTI e foi causada por *E. coli*, *K. Pneumoniae* e *Enterobacter spp.*

A *E. coli* é um microrganismo uropatogênico em que é frequentemente identificado em infecções adquiridas pela comunidade e aproximadamente 40% por infecções nosocomiais (Alghoribi et al., 2014).

As infecções Relacionadas a Assistência à Saúde são infecções de grande importância clínica, as UTIs são apontadas nos estudos como um ambiente de alta prevalência dessas infecções. A crescente prevalência dessas IRAS nas UTIs tanto adultas quanto pediátricas e neonatais caracterizam como má qualidade do cuidado assistencial ao paciente. As superfícies de hospitais e equipamentos utilizados por profissionais caracterizam a maior fonte de contaminação horizontal, devido as mãos dos profissionais estarem contaminadas, ocorrendo a possibilidade de inoculação do microrganismo no cateter durante a realização do procedimento. Tendo em vista que nesta revisão as infecções relacionadas ao uso de cateter foram as mais relatadas nos estudos, afirmando o que já foi mencionado anteriormente (Lima et al., 2019; Mir et al., 2021).

Os neonatos estão cada vez mais expostos a essas infecções por serem pacientes imunodeprimidos, na grande maioria são prematuros em que precisam da hospitalização por um certo período de tempo. Um fato agravante é que os microrganismos

mais prevalentes na revisão foram a *K. pneumoniae*, *A. baumannii* e *CoNS* estão associados a um crescimento nas resistências antimicrobianas e infecções oportunistas. Silago et al. 2020 relatou em seu estudo que a contaminação relacionada ao berçário e as mãos dos profissionais foram os mais apontados, tendo as bactérias Gram negativas como as mais frequentes. Com esses resultados faz-se necessário a implantação de medidas assistenciais dentro das unidades de terapia intensiva, isso cabe a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) promover treinamento e gerenciamento do uso de antibióticos nas UTIs, treinamento básico dos profissionais principalmente em relação a higiene das mãos e a importância da paramentação adequada durante a assistência ao paciente.

4. Conclusão

Com base nos dados apresentados, conclui-se que as infecções assistenciais nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal estão cada vez mais presentes e relacionadas a crescente morbimortalidade neonatal. As infecções que foram mais prevalentes nos estudos foram: infecção da corrente sanguínea, uso de cateter e pneumonia associada ao ventilador, tendo como principais microrganismos causadores, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Staphylococcus Coagulase-negativa* esses resultados demonstraram a necessidade de implantação de protocolos e atividades de educação profissional continuada nas UTIN.

Mediante a pesquisa realizada, pôde-se observar que ainda é muito frequente as infecções relacionadas a Assistência à Saúde nas Unidades de Terapia Intensiva, poucos estudos são realizados no Brasil sobre esse tema, tendo em vista esse trabalho é possível desenvolver novas pesquisas científicas com o tema relacionado.

Referências

- Ballouz, T., Aridi, J., Afif, C., Irani, J., Lakis, C., Nasreddine, R., & Azar, E. (2017). Risk factors, clinical presentation, and outcome of *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 156.
- Belachew, A., & Tewabe, T. (2020). Neonatal sepsis and its association with birth weight and gestational age among admitted neonates in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. *BMC pediatrics*, 20(1), 1-7.
- Calil, R. (2017). Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia. *CLAP/SMR. Publicação Científica*; 1613-03.
- Chu, S. M., Hsu, J. F., Lai, M. Y., Huang, H. R., Chiang, M. C., Fu, R. H., & Tsai, M. H. (2020). Risk factors of initial inappropriate antibiotic therapy and the impacts on outcomes of neonates with gram-negative bacteremia. *Antibiotics*, 9(4), 203.
- da Silva, A. R. A., de Almeida, A. T., Arantes, I. V., de Oliveira, J. V. M., & Schwarzer, L. T. (2020). Controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por bactérias Gram-negativas resistentes à carbapenêmicos em unidade de tratamento intensivo neonatal do Rio de Janeiro. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, 10(2).
- da Silva, B. H., Ramos, A. C. P., de Oliveira Santos, A. C. A., de Moraes Filho, A. V., & Fernandes, S. M. (2021). Abordagem sobre staphylococcus coagulase negativo em neonatos hospitalizados. *Brazilian Journal of Development*, 7(7), 74314-74329.
- Demirdağ, T. B., Koç, E., Tezer, H., Oğuz, S., Satar, M., Sağlam, Ö., & Kulah, F. (2021). The prevalence and diagnostic criteria of health-care associated infections in neonatal intensive care units in Turkey: A multicenter point-prevalence study. *Pediatrics & Neonatology*, 62(2), 208-217.
- Ferry, A., Plaisant, F., Ginevra, C., Dumont, Y., Grando, J., Claris, O., & Butin, M. (2020). Enterobacter cloacae colonisation and infection in a neonatal intensive care unit: retrospective investigation of preventive measures implemented after a multiclonal outbreak. *BMC infectious diseases*, 20(1), 1-7.
- Fu, J., Ding, Y., Jiang, Y., Mo, S., Xu, S., & Qin, P. (2018). Persistent candidemia in very low birth weight neonates: risk factors and clinical significance. *BMC infectious diseases*, 18(1), 1-6.
- Getabelew, A., Aman, M., Fantaye, E., & Yeheyis, T. (2018). Prevalence of neonatal sepsis and associated factors among neonates in neonatal intensive care unit at selected governmental hospitals in Shashemene Town, Oromia Regional State, Ethiopia, 2017. *International journal of pediatrics*, 2018.
- Gomes, M. F., & Moraes, V. L. (2018). O programa de controle de infecção relacionada à assistência à saúde em meio ambiente hospitalar e o dever de fiscalização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Revista de Direito Sanitário*, 18(3), 43-61.
- Izadi, N., Eshrati, B., Mehrabi, Y., Etemad, K., & Hashemi-Nazari, S. S. (2021). The national rate of intensive care units-acquired infections, one-year retrospective study in Iran. *BMC public health*, 21(1), 1-8.
- Johnson, J., Robinson, M. L., Rajput, U. C., Valvi, C., Kinikar, A., Parikh, T. B., & Manabe, Y. C. (2021). High burden of bloodstream infections associated with antimicrobial resistance and mortality in the neonatal intensive care unit in Pune, India. *Clinical Infectious Diseases*, 73(2), 271-280.

- Lima, L. K. O. L., Pinto, J. C. G., Misael, L. S., Castro, R. B., Coelho, D. D., Benevides, D. V. L., & Sousa, E. R. M. (2019). Avaliação da contaminação por *Acinetobacter* spp. em uma unidade de terapia intensiva. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, 9(3), 241-247.
- Manandhar, S., Amatya, P., Ansari, I., Joshi, N., Maharjan, N., Dongol, S., ... & Karkey, A. (2021). Risk factors for the development of neonatal sepsis in a neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital of Nepal. *BMC infectious diseases*, 21(1), 1-11.
- Matrat, L., Plaisant, F., Barreto, C., Claris, O., & Butin, M. (2020). Increasing use of linezolid in a tertiary NICU during a 10-year period: reasons and concerns for the future. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9(1), 1-8.
- Maia, P. L. C., dos Santos, J. K. G., de Barros, N. B., & Barros, R. R. (2021). Atenção farmacêutica: uma abordagem sobre a resistência antimicrobiana e o uso inadequado na vida cotidiana. *Brazilian Journal of Development*, 7(4), 43347-43362.
- Mir, M. A., Ashraf, M. W., Tripathi, V., & Mir, B. A. (2021). Isolation, characterization and prevention of various microbial strains in NIC unit and PIC unit. *Scientific Reports*, 11(1), 1-12.
- Mpinda-Joseph, P., Anand Paramadhas, B. D., Reyes, G., Maruatona, M. B., Chise, M., Monokwane-Thupiso, B. B., ... & Godman, B. (2019). Healthcare-associated infections including neonatal bloodstream infections in a leading tertiary hospital in Botswana. *Hospital practice*, 47(4), 203-210.
- Najafian, B., Torkaman, M., Shahverdi, E., & Noroozian, R. (2017). The Main Causes of Bacterial Colonization in Endotracheal Tubes and Tracheal Secretions in Neonates Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. *Tanaffos*, 16(4), 277.
- Olivier, C., Kunneke, H., O'Connell, N., Von Delft, E., Wates, M., & Dramowski, A. (2018). Healthcare-associated infections in paediatric and neonatal wards: A point prevalence survey at four South African hospitals. *South African Medical Journal*, 108(5), 418-422.
- PETERS, Lynn et al. Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: a cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by gram-negative bacteria in Vietnam. *PLoS one*, 14(5), e0215666, 2019.
- Piening, B. C., Geffers, C., Gastmeier, P., & Schwab, F. (2017). Pathogen-specific mortality in very low birth weight infants with primary bloodstream infection. *PloS one*, 12(6), e0180134.
- Scamardo, M. S., Dolce, P., Esposito, E. P., Raimondi, F., Triassi, M., & Zarrilli, R. (2020). Trends, risk factors and outcomes of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2013–2017. *Italian Journal of Pediatrics*, 46(1), 1-10.
- Silago, V., Kovacs, D., Msanga, D. R., Seni, J., Matthews, L., Oravcová, K., ... & Mshana, S. E. (2020). Bacteremia in critical care units at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania: the role of colonization and contaminated cots and mothers' hands in cross-transmission of multidrug resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9(1), 1-14.
- Wang, H. C., Liao, C. C., Chu, S. M., Lai, M. Y., Huang, H. R., Chiang, M. C., ... & Tsai, M. H. (2020). Impacts of multidrug-resistant pathogens and inappropriate initial antibiotic therapy on the outcomes of neonates with ventilator-associated pneumonia. *Antibiotics*, 9(11), 760.