

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**TENDÊNCIAS DAS INFECÇÕES EM UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA NEONATAL AO LONGO DE SETE ANOS E MEIO**

ISADORA CAIXETA DA SILVEIRA FERREIRA

UBERLÂNDIA - MG

2024

ISADORA CAIXETA DA SILVEIRA FERREIRA

**TENDÊNCIAS DAS INFECÇÕES EM UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA NEONATAL AO LONGO DE SETE ANOS E MEIO**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Uberlândia, como requisito
parcial para a obtenção do título de Doutora em
Ciências da Saúde.**

Área de concentração: Ciências da Saúde.

**Orientadora: Profa. Dra. Denise Von Dolinger de Brito
Röder**

Coorientadora: Dra. Ralciane de Paula Menezes

UBERLÂNDIA - MG

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

F383 Ferreira, Isadora Caixeta da Silveira, 1994-
2024 TENDÊNCIAS DAS INFECÇÕES EM UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA NEONATAL AO LONGO DE SETE ANOS E MEIO [recurso
eletrônico] / Isadora Caixeta da Silveira Ferreira. -
2024.

Orientador: Denise Von Dolinger de Brito Röder.
Coorientador: Ralciane de Paula Menezes.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2024.251>
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas. I. Röder, Denise Von Dolinger de
Brito ,1976-, (Orient.). II. Menezes, Ralciane de Paula,
1990-, (Coorient.). III. Universidade Federal de
Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. IV.
Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

FOLHA DE APROVAÇÃO

Isadora Caixeta da Silveira Ferreira

Tendências das infecções em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal ao longo de sete anos e meio

Presidente da banca: Profa. Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular: Profa. Dra. Ana Carolina de Moraes Oliveira Scussel

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Titular: Profa. Dra. Daniela Marques de Lima Mota Ferreira

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Titular: Profa. Dra. Lislei Jorge Patrizzi

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Titular: Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 07/PPGCSAUDE				
Data:	28.03.2024	Hora de início:	13:30h	Hora de encerramento:	17:30h
Matrícula do Discente:	12213CSD004				
Nome do Discente:	Isadora Caixeta da Silveira Ferreira				
Título do Trabalho:	TENDÊNCIAS DAS INFECÇÕES EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL AO LONGO DE SETE ANOS E MEIO				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DAS DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Intervenções de Estilo de Vida e Microbiota Intestinal				

Reuniu-se na sala 210E - Sala 210 - Campus Umuarama, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Profs. Drs. Ana Carolina de Moraes Oliveira Scussel (UFTM), Lislei Jorge Patrizzi (UFTM), Reginaldo dos Santos Pedroso (UFU), Daniela Marques de Lima Mota Ferreira (UFU) e Denise Von Dolinger de Brito Röder (UFU), orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa, Profa. Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Denise Von Dolinger de Brito Roder, Professor(a) do Magistério Superior**, em 28/03/2024, às 17:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniela Marques de Lima Mota Ferreira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 28/03/2024, às 17:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Carolina de Moraes Oliveira Scussel, Usuário Externo**, em 28/03/2024, às 17:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Reginaldo dos Santos Pedroso, Professor(a) do Ensino Básico, Técnico e Tecnológico**, em 28/03/2024, às 17:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lislei Jorge Patrizzi Martins, Usuário Externo**, em 02/04/2024, às 10:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5306629** e o código CRC **F916318E**.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos professores que, ao longo da minha trajetória acadêmica, compartilharam generosamente seus conhecimentos e dedicaram tempo para me orientar. Sem a contribuição fundamental deles, esta jornada não seria possível. A inspiração que tenho por eles me impulsionou na busca pelo conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, fonte de vida e amor, por me presentear com dons que me conduziram nesta jornada. Sua dádiva de saúde proporcionou as condições físicas e psicológicas necessárias para dedicar-me aos estudos. Ele agraciou-me com a dedicação, a qual foi crucial e me impulsionou na busca por novos conhecimentos. Sem a presença Dele em minha vida, a realização deste sonho não seria possível.

Sou grata à minha família, em especial aos meus pais, Adriane de Fátima Caixeta e Marco Tulio da Silveira, e ao meu irmão, Tales Caixeta da Silveira, essenciais ao longo da minha jornada acadêmica, sendo fonte primordial de apoio e incentivo nos primeiros passos em direção ao conhecimento. Compreenderam a importância do meu sonho de me tornar pesquisadora e doutora, oferecendo suporte durante minha ausência em momentos dedicados aos estudos. Testemunharam minha partida de casa aos 18 anos, conscientes de que eu estava em busca da realização do meu sonho profissional.

Gostaria de salientar minha gratidão ao meu tio, Marcelo Sousa da Silveira, assim como às minhas madrinhas Elcia Heleni de Oliveira e Maria de Fátima da Conceição Alves. Ao longo da minha vida e trajetória acadêmica, vocês foram fontes inesgotáveis de apoio e encorajamento. Seu constante incentivo e crença no meu potencial foram fundamentais para alcançar esta conquista. Tenho consciência de que estão vibrando e sentindo orgulho neste momento. Obrigada por estarem ao meu lado em cada passo deste caminho.

Expresso minha gratidão ao meu esposo, Diego de Brito Ferreira, meu parceiro desde o ensino médio, que foi testemunha da minha jornada na busca de diversos objetivos profissionais, incluindo este que agora se realiza. Entre todos, ele foi quem acompanhou mais de perto minha dedicação ao doutorado, renunciando aos finais de semana e feriados em prol da ciência, uma paixão que exerço com amor. Agradeço pelo seu apoio constante, pelo aconchego nos momentos desafiadores e por estar ao meu lado durante a concretização deste tão sonhado objetivo. Sua presença foi crucial e valorizo cada gesto de apoio.

Agradeço também aos meus sogros, Edleuza de Brito Ferreira e Antônio Carlos Ferreira, especialmente à minha sogra, que esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis, sempre me apoiando e cuidando de mim prontamente quando necessário. Também sou grata pelo apoio das minhas cunhadas, Clébia Aparecida Ferreira e Magda de Brito Ferreira, por me incentivarem constantemente na busca por esse objetivo profissional em minha vida.

Gostaria de agradecer aos amigos, especialmente, Daiane, Guilherme, Juliana, Poliana, Ricardo e Waleska, que estiveram presentes ao longo da minha jornada. Cada um de vocês foi

peça valiosa na minha vida, enchendo meus dias com risadas, compartilhando momentos especiais e oferecendo apoio nos desafios. Agradeço por cada riso compartilhado, conselho dado e momento de companheirismo.

Quero expressar um agradecimento especial a todos os professores que tive a honra de conhecer ao longo da minha jornada acadêmica. Sempre os vi como exemplos em minha vida, detentores do conhecimento, e sinto uma imensa gratidão por compartilharem comigo o que sabiam, com amor e dedicação. Reconheço que sem os professores, não haveria profissionais. Cada um, com seus ensinamentos singulares, contribui para a formação de seres humanos melhores e capacitados a serem educadores das novas gerações.

Agradeço ao Ministério da Educação, pois toda minha trajetória educacional foi percorrida em instituições públicas. A universidade pública foi o local onde conquistei minha graduação, especialização, mestrado e agora doutorado, enquanto toda minha educação básica desdobrou-se em uma escola estadual. Tenho a convicção de que a educação pública foi uma força transformadora em minha vida, proporcionando oportunidades incríveis de aprendizado e revolucionando minha perspectiva de mundo. Almejo que outras crianças, assim como eu, possam desfrutar das mesmas oportunidades educacionais que tive.

Quero agradecer a toda a equipe do Instituto de Biologia da Universidade Federal de Uberlândia, com especial reconhecimento à minha colega de laboratório Dra. Alyne Dantas Mendes de Paula. Sua empatia foi essencial, proporcionando-me suporte nas responsabilidades do laboratório e viabilizando meu estudo e trabalho ao longo deste período. Sem dúvida, nosso esforço conjunto resultará em benefícios, uma vez que profissionais capacitados e realizados profissionalmente desempenham suas funções mais felizes.

Sou grata a todos os seus professores e técnicos administrativos do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, pela oportunidade singular de fazer parte como discente e adquirir novos conhecimentos. Tenho a convicção de que todas as disciplinas cursadas foram e continuarão sendo, fundamentais em minha trajetória profissional. Além disso, contribuíram para minha formação pessoal por meio da troca de experiências, debates, rodas de conversa e outras atividades enriquecedoras.

Expresso meu agradecimento a toda a equipe da Vigilância Epidemiológica das Infecções Neonatais, iniciando pela minha ilustre e estimada orientadora, Profa. Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder. Sua leveza e empatia trouxeram um novo significado à minha experiência na pós-graduação, ensinando-me que a pesquisa pode ser uma jornada tranquila e envolvente. Denise, você é um exemplo para mim, e sou grata por aceitar me orientar.

Agradeço também à minha amiga e coorientadora, Dra. Ralciane de Paula Menezes, uma pessoa admirável que Deus colocou em meu caminho anos antes do início do doutorado. Ral, agradeço por me apresentar à Denise e ao fascinante universo das infecções neonatais, pelo qual me apaixonei. Sua inspiração se estende tanto na esfera pessoal quanto profissional, e desejo levar nossa amizade por toda a vida.

Não posso deixar de expressar minha gratidão a todos que colaboraram para a concretização deste trabalho. Em particular, gostaria de destacar a contribuição dos discentes, Thiago Alves de Jesus, Mallu Santos Mendonça Lopes, Izabella Clara de Brito Machado e Aline Diulia Costa. O trabalho incansável de vocês foi fundamental para que eu pudesse elaborar os resultados desta tese. Agradeço sinceramente pela contribuição e empenho.

Gostaria de expressar meu agradecimento ao Prof. Dr. Lúcio Borges de Araújo, que prontamente colaborou com as análises estatísticas deste trabalho e sempre se mostrou disposto a esclarecer minhas dúvidas. Adicionalmente, agradeço à Profa. Dra. Daniela Marques de Lima Mota Ferreira por suas valiosas contribuições clínicas para os trabalhos desenvolvidos nesta tese. A dedicação de ambos foi essencial para o êxito desta pesquisa, e sua participação contribuiu para a qualidade e robustez dos resultados apresentados.

Agradeço à banca do exame de qualificação pelo aceite em participar deste momento crucial e pelas valiosas contribuições fornecidas. Estendo meu agradecimento à banca do exame de defesa de doutorado. A participação de vocês foi fundamental para o êxito desta etapa, e reconheço plenamente a importância de cada contribuição no aprimoramento deste trabalho. Obrigada pelo comprometimento e dedicação em tornar este momento possível.

Em suma, expresso minha profunda gratidão a todos que compartilharam este sonho comigo, seja por incentivos ativos, exemplo ou inspiração. Ninguém percorre seu caminho sozinho, sempre somos impulsionados pela força coletiva. Minha chegada até aqui é resultado da presença fundamental de pessoas incríveis ao meu lado. Sou grata por cada contribuição e apoio que possibilitaram a realização deste sonho.

*“A tarefa é não tanto para ver o que ninguém viu ainda,
mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre o que todo
mundo vê.”*

Arthur Schopenhauer

RESUMO

Introdução: As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) representam um risco para neonatos críticos, especialmente quando há resistência antimicrobiana, exigindo a compreensão dos aspectos epidemiológicos, incluindo a colonização intestinal, para reduzir a morbimortalidade. **Objetivo:** Realizar um estudo epidemiológico da colonização intestinal por bactéria Gram-negativa (CI-BGN), infecção invasiva por *Staphylococcus* spp. resistentes à oxacilina (ORS), conjuntivite neonatal e infecção do trato urinário (ITU), na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte observacional retrospectivo descritivo realizado por meio dos prontuários dos neonatos admitidos na UTIN entre janeiro de 2015 e junho de 2022. Os pacientes foram monitorados diariamente mediante fichas epidemiológicas da *National Healthcare Safety Network*. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFU (número 2.173.884/2017). **Resultados:** Dos neonatos admitidos na UTIN, 6,9% apresentaram CI-BGN, 12% infecção invasiva por ORS, 12,3% conjuntivite bacteriana e 3,9% ITU. A incidência por 1.000 paciente-dias apresentou redução na CI-BGN (6,4 para 1,5) entre 2018 e 2022, nas infecções invasivas por ORS (8,3 para 4) e na conjuntivite (14,1 para 9) de 2016 a 2022, e elevação na ITU (0,1 para 2,1) entre 2015 e 2022. Entre as BGN intestinais, 16,7% produziram beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) e 27,4% eram resistentes aos carbapenêmicos. A conjuntivite foi causada principalmente por bactérias Gram-positivas (BGP) (62,1%), e do total de isolados, 48,6% eram multirresistentes (MDR). Em contraste, 18,3% dos uropatógenos eram MDR e a maioria BGN (74,6%). A prescrição prévia de antimicrobianos e o uso de dispositivos invasivos aumentou o risco da CI-BGN e das IRAS. A CI-BGN e as infecções prolongaram o tempo de internação, e a CI-BGN e a infecção invasiva por ORS foram associadas a maior mortalidade. **Conclusão:** A detecção precoce da CI-BGN é crucial para prevenir infecções invasivas. Apesar da diminuição na incidência de ORS e conjuntivite, houve um aumento de ITU, sobretudo por uropatógenos MDR, intensificado pela prescrição prévia de antimicrobianos e uso de dispositivos invasivos. As infecções, especialmente por MDR, contribuíram para o prolongamento do tempo de internação e letalidade. Esses achados sublinham a urgência de medidas de prevenção e controle de infecções para mitigar complicações neonatais graves.

Palavras-chave: Infecção Hospitalar, Infecções Bacterianas e Fúngicas, Neonato, Microbiota Intestinal, Serviços de Vigilância Epidemiológica.

ABSTRACT

Introduction: Healthcare-Associated Infections (HAIs) pose a risk to critically ill neonates, especially in the presence of antimicrobial resistance, necessitating an understanding of epidemiological aspects, including intestinal colonization, to reduce morbidity and mortality.

Objective: To conduct an epidemiological study of Gram-negative bacteria (GNB) intestinal colonization, invasive infection by oxacillin-resistant *Staphylococcus* spp. (ORS), neonatal conjunctivitis, and urinary tract infection (UTI) in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU).

Material and Methods: This is a descriptive retrospective observational cohort study conducted through the medical records of neonates admitted to the NICU between January 2015 and June 2022. Patients were monitored daily using epidemiological forms from the National Healthcare Safety Network. This study was approved by the UFU Research Ethics Committee (number 2,173,884/2017). **Results:** Of the neonates admitted to the NICU, 6.9% had GNB intestinal colonization, 12% had invasive ORS infection, 12.3% had bacterial conjunctivitis, and 3.9% had UTI. The incidence per 1,000 patient-days showed a reduction in GNB intestinal colonization (6.4 to 1.5) between 2018 and 2022, in invasive ORS infections (8.3 to 4), and in conjunctivitis (14.1 to 9) from 2016 to 2022, and an increase in UTI (0.1 to 2.1) between 2015 and 2022. Among intestinal GNB, 16.7% produced extended-spectrum beta-lactamase (ESBL), and 27.4% were carbapenem-resistant. Conjunctivitis was primarily caused by Gram-positive bacteria (GPB) (62.1%), and of the total isolates, 48.6% were multidrug-resistant (MDR). In contrast, 18.3% of uropathogens were MDR, with the majority being GNB (74.6%). Previous antimicrobial prescription and invasive device use increased the risk of GNB intestinal colonization and HAIs. GNB intestinal colonization and infections prolonged hospital stay, and GNB intestinal colonization and invasive ORS infection were associated with higher mortality. **Conclusion:** Early detection of GNB intestinal colonization is crucial for preventing invasive infections. Despite the decrease in ORS and conjunctivitis incidence, there was an increase in UTI, especially due to MDR uropathogens, intensified by previous antimicrobial prescription and invasive device use. Infections, especially MDR ones, contributed to prolonged hospitalization and lethality. These findings underscore the urgency of infection prevention and control measures to mitigate severe neonatal complications.

Keywords: Hospital Infection, Fungal and Bacterial Infections, Neonate, Intestinal Microbiota, Epidemiological Surveillance Services.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Curva de probabilidade cumulativa de desenvolvimento de colonização intestinal (A) e sobrevivência (B e C) em neonatos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2018 e junho de 2022.	47
Figura 2. Agentes etiológicos de colonização intestinal e infecção na corrente sanguínea associada em neonatos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	47
Figura 3. Nível endêmico de <i>Acinetobacter baumannii</i> por 1.000 paciente-dias colonizados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	54
Figura 4. Nível endêmico de infecção invasiva por ORS/1.000 paciente-dias na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	67
Figura 5. Distribuição de ORS em relação à curva de Kaplan-Meier na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	68
Figura 6. Percentual de resistência antimicrobiana em infecções invasivas por ORS na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	72
Figura 7. Agentes etiológicos da conjuntivite neonatal por ano na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	88
Figura 8. Percentual de resistência aos antimicrobianos de patógenos de conjuntivite neonatal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	89
Figura 9. Nível endêmico de infecção do trato urinário em neonatos criticamente enfermos/1.000 paciente-dias na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	112
Figura 10. Resistência antimicrobiana em infecções do trato urinário em neonatos criticamente enfermos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Indicadores epidemiológicos da colonização intestinal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2018 e junho de 2022.	42
Tabela 2. Fatores de risco associados à colonização intestinal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2018 e junho de 2022.....	44
Tabela 3. Trajetória dos neonatos com colonização intestinal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.....	48
Tabela 4. Preditores da letalidade em neonatos com colonização intestinal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	51
Tabela 5. Fatores de risco associados à infecção invasiva por ORS na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	64
Tabela 6. Epidemiologia da infecção invasiva por ORS na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.....	69
Tabela 7. Indicadores epidemiológicos da conjuntivite neonatal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	82
Tabela 8. Fatores de risco associados à conjuntivite neonatal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.....	85
Tabela 9. Trajetória de neonatos com infecção do trato urinário, associada ou não a colonização intestinal e/ou a infecção de corrente sanguínea, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.....	100
Tabela 10. Fatores de risco associados à infecção do trato urinário na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.	106
Tabela 11. Indicadores epidemiológicos da infecção do trato urinário em neonatos criticamente enfermos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.....	110

LISTA DE SIGLAS

BGN	Bactéria Gram-negativa
BGP	Bactéria Gram-positiva
BPN	Baixo Peso ao Nascer
BrCAST	Comitê Brasileiro de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CI-BGN	Colonização Intestinal por Bactéria Gram-Negativa
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CN	Conjuntivite Neonatal
CoNS	<i>Staphylococcus</i> spp. Coagulase-negativa
CoPS	<i>Staphylococcus</i> spp. Coagulase-positiva
CRO	Microrganismo Resistente aos Carbapenêmicos
CVU	Cateter Venoso Umbilical
DP	Desvio Padrão
EBPN	Extremo Baixo Peso ao Nascer
EOS	Sepse Neonatal Precoce
ESBL	Beta-lactamase de Espectro Estendido
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
IC	Intervalo Confidencial
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
IRAS	Infecção Relacionada a Assistência à Saúde
ITU	Infecção do Trato Urinário
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LOS	Sepse Neonatal Tardia
MBPN	Muito Baixo Peso ao Nascer
MDR	Microrganismo Multirresistente
NHSN	Sistema Nacional de Vigilância em Saúde
NP	Nutrição Parenteral
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Razão de Chances

ORS	<i>Staphylococcus</i> spp. Resistentes à Oxacilina
PCT	Procalcitonina
PDSA	Planejar-Fazer-Estudar-Agir
PICC	Cateter Central de Inserção Periférica
RAM	Resistência Antimicrobiana
RPM	Ruptura Prematura de Membranas
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VISA	<i>Staphylococcus aureus</i> Intermediário à Vancomicina
VRE	<i>Enterococcus</i> spp. Resistente à Vancomicina
VRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Vancomicina
XDR	Microrganismo Extensivamente Resistente

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
2.1 Infecções Neonatais	19
2.2 Fatores de Risco	21
2.3 Agentes Etiológicos	23
2.4 Diagnóstico laboratorial	25
2.5 Tratamento Antimicrobiano	26
2.6 Resistência Antimicrobiana	28
2.7 Prevenção de IRAS	30
2.8 Vigilância Epidemiológica.....	33
3 OBJETIVOS	35
3.1 Objetivo Geral.....	35
3.2 Objetivos Específicos	35
4 ARTIGOS.....	36
4.1 Impacto da colonização intestinal por bactérias Gram-negativas na incidência de infecções de corrente sanguínea e letalidade em neonatos críticos (Anexo C)	36
4.2 <i>Staphylococcus</i> spp. resistentes à oxacilina: impactos na letalidade em uma UTIN no Brasil - enfrentando a tempestade perfeita	60
4.3 Conjuntivite neonatal em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal brasileira: incidência, etiologia, preditores e suscetibilidade antimicrobiana	77
4.4 Desvendando a epidemiologia das infecções do trato urinário em neonatos: perspectiva de uma UTIN brasileira (Anexo D)	95
5 CONCLUSÃO.....	120
REFERÊNCIAS	121
ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS	150
ANEXO B – FICHA EPIDEMIOLÓGICA	155
ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO.....	157
ANEXO D – ARTIGO PUBLICADO.....	167

1 INTRODUÇÃO

Concomitante aos progressos nos cuidados neonatais, houve um aumento na incidência de Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS) (SIKORA; ZAHRA, 2020). As principais IRAS neonatais incluem infecções de corrente sanguínea (ICS), conjuntivites e infecções urinárias (DE MELLO FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021). Elas podem evoluir para sepse, a qual acomete cerca de três milhões de neonatos globalmente por ano, com mortalidade entre 11% e 19% (BHAT; BHANDARI, 2022).

A incidência de IRAS é maior em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTINs) (HANNA *et al.*, 2023), devido à imaturidade imunológica, procedimentos invasivos, antibioticoterapia e hospitalização prolongada (WANG *et al.*, 2019). A fragilidade da pele e das mucosas dos neonatos aumenta a suscetibilidade (CHEN; SHI, 2023), e a resistência antimicrobiana (RAM) amplifica o risco de infecções graves (FERREIRA *et al.*, 2023).

Apesar do ônus da RAM em UTINs, contribuindo para cerca de 140.000 mortes neonatais anualmente no mundo, há uma carência de estudos em países em desenvolvimento. A variabilidade geográfica na resistência dos patógenos das IRAS neonatais salienta a inadequação de abordagens terapêuticas universais, enfatizando a importância da escolha da antibioticoterapia com base em dados epidemiológicos locais. Logo, há uma necessidade de estudos para embasar práticas clínicas com evidências recentes (DRAMOWSKI *et al.*, 2022).

A vigilância epidemiológica é crucial para redução de IRAS e RAM em UTINs. Essa abordagem inclui a coleta, análise e divulgação de dados, contribuindo para elaboração e implementação de políticas públicas direcionadas à prevenção e controle de infecções. Ela permite o monitoramento da transmissão e evolução de microrganismos ao longo do tempo na unidade, fornecendo uma visão atualizada da carga de doenças, identificando tendências e possíveis surtos (MADDAH *et al.*, 2023).

A análise epidemiológica das IRAS neonatais é crucial para mitigar a morbimortalidade neonatal (DRAMOWSKI *et al.*, 2022). Este estudo abrangente preenche uma lacuna ao investigar os agentes etiológicos, a suscetibilidade antimicrobiana, os fatores de risco, o manejo e a evolução clínica das IRAS em uma UTIN brasileira. Suas descobertas têm o potencial de direcionar estratégias direcionadas para o controle de patógenos e para a redução das infecções, resultando em impactos na morbimortalidade em neonatos críticos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Infecções Neonatais

O período neonatal é uma transição crítica para a vida extrauterina (DOHERTY; HU; SALIK, 2023), marcado por aproximadamente 2,4 milhões de óbitos globalmente, com uma média diária de 6.700 mortes. Essas fatalidades frequentemente ocorrem entre o terceiro e o sétimo dia de vida, destacando a importância do acesso aos cuidados de saúde para detecção precoce e gestão eficaz de infecções pós-natais (DOL *et al.*, 2023).

Cerca de 47% das mortes em crianças menores de cinco anos no mundo ocorrem no período neonatal, com um risco até 11 vezes maior em países em desenvolvimento. Dos óbitos neonatais anuais, em torno de um terço é atribuído às infecções (DRAMOWSKI *et al.*, 2022). Nas UTINs, as infecções são a principal causa de morte (HANNA *et al.*, 2023), resultando em internações prolongadas e custos elevados (RAOOFI *et al.*, 2023).

As principais IRAS neonatais incluem ICS, conjuntivites, infecções urinárias, pneumonias e meningites (DE MELLO FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021). Estima-se que as ICS representem 44,6% do total (WÓJKOWSKA-MACH *et al.*, 2019). Essas infecções podem progredir para sepse, caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica com disfunção múltipla de órgãos. Essa condição acomete cerca de três milhões de neonatos por ano no mundo, com mortalidade entre 11% e 19% (BHAT; BHANDARI, 2022).

Entre as IRAS neonatais, destaca-se a conjuntivite, com uma incidência média global de 1% a 12%. Essa infecção pode causar danos oculares permanentes, como a cegueira, com cerca de 10.000 casos anuais (OCHOA; MENDEZ, 2023). O principal patógeno é *Staphylococcus* spp., apresentando uma crescente RAM e risco de complicações graves (AZARI; ARABI, 2020), como disseminação hematogênica (OCHOA; MENDEZ, 2023).

Das IRAS neonatais, a infecção do trato urinário (ITU) acomete 4% a 25%, podendo culminar em complicações renais graves (WALAWENDER; HAINS; SCHWADERER, 2020). O tratamento empírico frequente contribui para RAM (SUGIANLI *et al.*, 2021). Em torno de um terço das crianças no primeiro ano de vida é acometido por essa infecção, com 30% dos episódios recorrentes, aumentando o risco de sepse (ZHOU *et al.*, 2023).

A sepse neonatal se apresenta nas primeiras 72 horas como sepse neonatal precoce (EOS), ou depois como sepse neonatal tardia (LOS) (COGGINS; GLASER, 2022). A EOS geralmente é adquirida verticalmente, e a LOS, nosocomial (RALLIS *et al.*, 2023). A sepse é terceira causa de morte neonatal, com 203.000 óbitos/ano (MAHMOUD *et al.*, 2023). Assim,

a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu a meta de reduzir a mortalidade neonatal para até 12/1.000 nascidos vivos até 2030 (SOKOU *et al.*, 2023).

A incidência da sepse neonatal varia de 1-4/1.000 nascidos vivos em países desenvolvidos, a 49-170/1.000 nascidos vivos em países em desenvolvimento (CELIK *et al.*, 2022). A média global é 28,2 (PARRA-LLORCA *et al.*, 2023), com disparidades atribuídas às diferenças nos recursos de saúde, fatores de risco e estratégias de prevenção (SOKOU *et al.*, 2023). A inequidade de acesso aos cuidados de saúde (DANIELA *et al.*, 2022), é evidenciada pela baixa incidência na Suíça (1,4) e a alta na Índia (170) (NATASCHA *et al.*, 2021).

A sepse neonatal confirmada em culturas microbiológicas tem incidências distintas em UTINs em diferentes países: Nepal (15%) (MANANDHAR *et al.*, 2021), Índia (13,1%) (SAHU *et al.*, 2022), Nigéria (9,6%) (G *et al.*, 2023) e França (8,1%) (JALOUSTRE *et al.*, 2023). Assim como a incidência de LOS: Peru (7,4%) (CECILIA *et al.*, 2021), Etiópia (19,6%) (ROBLE; AYEHUBIZU; OLAD, 2022), Iêmen (27,1%) (SALAH *et al.*, 2021), Brasil (23,5 IRAS/1.000 paciente-dias) (DE MELLO FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021) e Bélgica (8,2 LOS/1.000 paciente-dias) (ELSA *et al.*, 2023).

A disparidade regional na incidência da sepse neonatal reflete-se em letalidades distintas, conforme evidenciado em um estudo com 187 UTINs, incluindo 6.406 neonatos japoneses e 2.319 brasileiros. Pacientes internados no Brasil apresentaram uma letalidade 9,1 vezes maior, enquanto as chances de sobrevivência e alta da UTIN foram 2,7 vezes maiores no Japão (TOMO *et al.*, 2023). Essa discrepância ressalta a necessidade de abordagens específicas em diferentes contextos globais (SOKOU *et al.*, 2023).

Uma revisão de estudos brasileiros entre 1993 e 2016 revelou uma incidência de IRAS neonatais de 23,5/1.000 paciente-dias, com ICS (51,8%) mais frequentes, seguidas por conjuntivites (11,6%), infecções de pele e tecidos moles (8%) e pneumonias (7,5%) (DE MELLO FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021). Entre 2008 e 2018, o sistema público de saúde do Brasil registrou 148 casos de sepse neonatal/100.000 nascidos vivos, totalizando 47.554 internações e custo médio de US\$ 3.345,59/internação. Gastos mais elevados foram associados à sepse por bactérias Gram-negativas (BGN) (ABREU *et al.*, 2023).

No Brasil, de 384.687 óbitos infantis de 2008 a 2019, 10,4% foram atribuídos à sepse, e a septicemia bacteriana não especificada a causa principal (78,7%). A região Norte apresentou a maior mortalidade infantil por sepse em contraste com a Sul, e esses padrões foram correlacionados com os Índices de Desenvolvimento Humano. Houve uma tendência decrescente na mortalidade infantil por sepse (RODRIGUES *et al.*, 2021).

Uma revisão com 437.796 pacientes de 77 países revelou uma letalidade de 18% em pacientes com menos de 90 dias de vida que desenvolveram sepse. Países em desenvolvimento, como o Brasil, apresentaram a maior letalidade média (25%), enquanto aqueles desenvolvidos registraram a menor (12%). Essa crescente disparidade na letalidade por sepse evidencia a necessidade urgente de alocar recursos adicionais para melhorar respostas clínicas e reduzir iniquidades globais (GAN *et al.*, 2022).

2.2 Fatores de Risco

A análise dos fatores de risco para IRAS em UTINs é crucial, especialmente em países em desenvolvimento. A escassez de estudos epidemiológicos nessas regiões gera lacunas para o direcionamento da terapia empírica, e a demora nos resultados das culturas microbiológicas intensifica a necessidade da identificação precoce. Assim, compreender esses fatores é essencial para promover práticas de cuidado eficazes e estratégias preventivas, otimizando a resposta clínica em condições de recursos limitados (PMC, 2021).

A prematuridade é o principal fator de risco para IRAS (MA *et al.*, 2021), contribuindo para aproximadamente um milhão de mortes anuais associadas ao parto prematuro (FRANÇA, 2023). Neonatos prematuros extremos, com menos de 28 semanas de gestação, devido à transferência incompleta de imunoglobulinas, apresentam deficiência imunológica parcial, tornando-se ainda mais suscetíveis a infecções (PARRA-LLORCA *et al.*, 2023). Nesse grupo, a incidência média de LOS é de 36,3% (COGGINS; GLASER, 2022).

Nas UTINs, neonatos prematuros e com baixo peso ao nascer (BPN) são mais suscetíveis a infecções devido ao uso frequente de dispositivos invasivos e antimicrobianos, além do atraso na alimentação enteral (COGGINS; GLASER, 2022). A prematuridade e o BPN também são indicadores de resultados adversos (MONTELLA *et al.*, 2022). Na Índia, o extremo baixo peso ao nascer (EBPN) e prematuridade extrema foram associados a maior letalidade (SAHU *et al.*, 2022), enquanto em UTINs francesas, idade gestacional inferior a 28 semanas foi fator independente de morbimortalidade (JALOUSTRE *et al.*, 2023).

A ruptura prematura de membranas (RPM), presente em 30 a 40% dos partos prematuros, atua como uma via ascendente para microrganismos na cavidade uterina (DOS ANJOS BORGES *et al.*, 2023). A perda da função protetora da membrana a torna um fator intrínseco de risco para IRAS (SEYOUM *et al.*, 2023). Em UTINs na Etiópia, a RPM aumentou 2,4 vezes a chance de sepse (ROBLE; AYEHUBIZU; OLAD, 2022), enquanto na Nigéria, essa associação implicou um risco 5,4 vezes maior de septicemia (G *et al.*, 2023).

O tipo de parto interfere na microbiota intestinal neonatal e consequentemente a ocorrência de IRAS (SHATERIAN *et al.*, 2021). Estudos indicam que crianças nascidas por cesariana têm uma maior suscetibilidade a infecções devido à disbiose intestinal (SŁABUSZEWSKA-JÓŹWIAK *et al.*, 2020). Além disso, o parto cesáreo está associado as internações mais prolongadas, o que pode aumentar o risco de sepse (MILTON *et al.*, 2022).

Além dos fatores intrínsecos de risco já mencionados, é crucial destacar os aspectos extrínsecos que aumentam a propensão às IRAS neonatais. Esses contribuintes, sujeitos a intervenções, incluem procedimentos invasivos e cirúrgicos, uso prolongado de antimicrobianos (COGGINS; GLASER, 2022), e deficiências estruturais hospitalares, como design inadequado e superlotação (HANNA *et al.*, 2023). Portanto, a própria internação em UTIN é um fator de risco independente para sepse (MANANDHAR *et al.*, 2021).

O uso de cateteres é um fator de risco independente para IRAS neonatais (JANSEN *et al.*, 2021). O cateter venoso umbilical (CVU), inicialmente empregado, é comumente substituído pelo cateter central de inserção periférica (PICC) na primeira semana (CATHO *et al.*, 2023). Estudos na Itália (MONTELLA *et al.*, 2022) e na Polônia (KOCHANOWICZ *et al.*, 2022) destacam períodos prolongados de uso de cateteres em neonatos com IRAS (MONTELLA *et al.*, 2022). Uma pesquisa suíça apontou maior risco de infecção após o terceiro dia de uso de cateter, sugerindo a remoção precoce (CATHO *et al.*, 2023).

A nutrição parenteral (NP) é essencial para neonatos com sistema gastrointestinal imaturo, contudo, ela está associada às IRAS (BERLANA, 2022). Em uma UTIN brasileira, a NP prolongada aumentou 4,9 vezes o risco de LOS (SOUSA *et al.*, 2022). Neonatos alimentados com fórmula apresentaram maior propensão à sepse (HASSANI *et al.*, 2019). Em UTINs na Etiópia (ROBLE; AYEHUBIZU; OLAD, 2022) e Nepal (MANANDHAR *et al.*, 2021), a NP aumentou até 3,5 a chance de sepse (ROBLE; AYEHUBIZU; OLAD, 2022).

O uso excessivo de antimicrobianos de amplo espectro em UTINs está associado ao surgimento de IRAS por patógenos resistentes, elevando a mortalidade. Recomenda-se priorizar antimicrobianos de espectro estreito (RALLIS *et al.*, 2023), visto que a RAM é um desafio crescente, contribuindo para 140.000 mortes neonatais anuais no mundo. A prescrição inadequada de antimicrobianos intensifica a resistência, limitando as opções terapêuticas e evidenciando a importância da gestão desses fármacos (DRAMOWSKI *et al.*, 2022).

A administração exacerbada de antimicrobianos no período neonatal está associado à RAM e disbiose intestinal (MORREALE *et al.*, 2023). A antibioticoterapia empírica culmina em uma microbiota predominantemente composta por Enterobacteriaceae, *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus* spp. (MCCARTNEY; HOYLES, 2023), aumentando o risco de LOS (PARRA-

LLORCA *et al.*, 2023). A colonização intestinal por bactéria Gram-negativa (CI-BGN) emerge como um fator de risco para IRAS neonatais, devido ao comprometimento da barreira epitelial e das funções imunológicas (PARRA-LLORCA *et al.*, 2023).

Em uma UTIN brasileira, prematuridade e BPN foram fatores de risco para a CI-BGN, aumentando incidência de infecções, prolongando internações e elevando a letalidade. O uso prévio de antimicrobianos aumentou o risco de colonização, e a presença de microrganismos resistentes a antimicrobianos, combinada com ICS, foi associada a maior letalidade e menor tempo de sobrevivência (FERREIRA *et al.*, 2023).

2.3 Agentes Etiológicos

Além dos fatores de risco associados ao neonato e aos cuidados assistenciais na UTIN, a apresentação clínica das IRAS é influenciada pelas características do patógeno e seus padrões de RAM. Portanto, compreender a etiologia dessas infecções, considerando a localização hospitalar, o perfil dos pacientes, a colonização ambiental, as práticas de vigilância e a antibioticoterapia, é crucial (COGGINS; GLASER, 2022). Essa compreensão direciona a terapia empírica, adaptando-a aos agentes etiológicos mais prevalentes em cada região, contribuindo para resultados clínicos melhores (JANSEN *et al.*, 2021).

A EOS geralmente resulta da transmissão de patógenos do sistema geniturinário materno para o neonato, podendo ascender pela vagina, colo do útero e útero. Durante o parto, os neonatos podem adquirir infecções ao passarem pelo canal vaginal (SINGH; ALSALEEM; GRAY, 2022). Essa infecção está comumente associada a bactérias Gram-positivas (BGP), como *Streptococcus* do grupo B, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase-negativa* (CoNS), além de *Escherichia coli* (SOKOU *et al.*, 2023).

Por outro lado, a LOS frequentemente ocorre pela transmissão de patógenos do ambiente hospitalar, incluindo o contato com profissionais de saúde e procedimentos invasivos (SINGH; ALSALEEM; GRAY, 2022). Dentre os microrganismos associados a essa infecção, destacam-se CoNS, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* (SOKOU *et al.*, 2023). Embora menos comuns, infecções fúngicas, principalmente por *Candida* spp., também podem ocorrer (MAHMOUD *et al.*, 2023).

A etiologia da sepse neonatal é influenciada por fatores socioeconômicos. Em países desenvolvidos, as causas relacionadas às BGP predominam, enquanto em países em desenvolvimento, as BGN são mais comuns (COGGINS; GLASER, 2022). Nos países desenvolvidos, CoNS são proeminentes em infecções nosocomiais, ao passo que em países em desenvolvimento, *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *E. coli* são mais prevalentes (FRANÇA, 2023).

Apesar dessas tendências, existem exceções, como evidenciado por uma metanálise que salientou a predominância de CoNS na América Latina (ZELELLW *et al.*, 2021).

Apesar de ser um país em desenvolvimento, as principais causas de IRAS neonatais no Brasil incluíram CoNS (32,1%), *S. aureus* (13,8%) e *Klebsiella* spp. (12,4%) (DE MELLO FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021). Semelhantemente, em uma UTIN no Peru, os CoNS (38%) também lideraram a LOS, seguidos por *Klebsiella* spp. (14,5%) (CECILIA *et al.*, 2021). Em contrapartida, na Colômbia, as IRAS em UTINs estiveram mais associadas a BGN, especialmente *K. pneumoniae* (19,8%) (TORRES-MUÑOZ *et al.*, 2023).

De 24.408 neonatos com infecções no Brasil, houve predominância de BGP (51,1%), BGN (40,1%) e fungos (8,8%) (DE MELLO FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021). Em uma UTIN de São Paulo, os agentes da LOS foram CoNS (56%), BGN (26%) e fungos (8%) (GERIOS *et al.*, 2023). Essa tendência foi corroborada em Minas Gerais, com BGP (58%), BGN (37%) e fungos (5%) (RALCIANE *et al.*, 2021), e em Brasília: BGP (63%), BGN (30%) e fungos (7%) (FREITAS *et al.*, 2023). Por outro lado, no Ceará: BGN (48,1%), BGP (38,9%) e fungos (13%) (LIMA *et al.*, 2022).

Na maioria das UTINs africanas, infecções por BGN são mais comuns. Na Etiópia, *Klebsiella* spp. (42,6%) lidera (WORKU; FENTA; ALI, 2022), tal qual na Zâmbia, *K. pneumoniae* (74%) (FRANKLYN *et al.*, 2023), enquanto na Nigéria, *E. coli* foi o principal isolado (G *et al.*, 2023). Mas, há discrepâncias regionais, como evidenciado na África do Sul, onde os patógenos mais comuns da LOS foram CoNS (25,5%) (LICONA *et al.*, 2023).

Na Ásia, IRAS neonatais frequentemente incluem BGN (RUSSELL *et al.*, 2023), como observado no Iêmen (74,4%), com *Burkholderia cepacia* (39%) e *Klebsiella oxytoca* (13%) (SALAH *et al.*, 2021), e *K. pneumoniae* (34%) e *Enterobacter* spp. (25%) no Nepal (MANANDHAR *et al.*, 2021). Mas, existem variações, na China (YU *et al.*, 2022) e em Israel (LICONA *et al.*, 2023) predominaram CoNS em 33% e 54% dos casos, respectivamente.

Em UTINs de países desenvolvidos, como Estados Unidos (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021) e França (JALOUSTRE *et al.*, 2023), a LOS é causada principalmente por BGP, tais como *S. aureus* e CoNS. Em um estudo francês com 12 UTINs, os CoNS foram responsáveis por 67,8% dos casos (JALOUSTRE *et al.*, 2023). Nas UTINs polonesas, os CoNS também foram a maioria nas EOS (48,3%) e LOS (83,1%) (GOLÍŃSKA *et al.*, 2023).

A sepse neonatal por BGN está associada a alta morbimortalidade. As principais BGN associadas a LOS incluem *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. e *Acinetobacter* spp., com a maior letalidade associada à *Pseudomonas* spp. (COGGINS; GLASER, 2022). Infecções por BGN em UTINs colombianas aumentam em 3,1

vezes a chance de óbito (TORRES-MUÑOZ *et al.*, 2023). A incidência de sepse neonatal por BGN está em ascensão, indicando um aumento de patógenos multirresistentes (MDR). Estima-se que ocorram anualmente 214.000 mortes por sepse por MDR (WEN *et al.*, 2021).

A maior letalidade associada a BGN e fungos torna-se evidente ao considerar que a mortalidade associada à sepse neonatal é cerca de 17,7% (RUSSELL *et al.*, 2023) (FLEISCHMANN *et al.*, 2021). No entanto, em UTINs na Bélgica, onde 82,9% dos patógenos eram BGP, a letalidade foi de 5,4% (ELSA *et al.*, 2023). Já em UTINs na Suécia, a letalidade entre neonatos com sepse por BGN foi de 28% (NORDBERG *et al.*, 2021). Esse percentual aumentou para 31,5% em UTINs brasileiras (RALCIANE *et al.*, 2021) e 35% em UTINs turcas entre neonatos com sepse fúngica (TUNC; TOKSOZ; KILICBAY, 2023).

2.4 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico preciso de IRAS em UTINs é desafiador, culminando na terapia antimicrobiana empírica (BALTOGIANNI; GIAPROS; KOSMERI, 2023), o que aumenta o risco de RAM (CELIK *et al.*, 2022). A demora na identificação dos patógenos destaca a importância da identificação precoce (JING *et al.*, 2023). Métodos diagnósticos atuais, como culturas microbiológicas, são ainda mais demorados em países em desenvolvimento (WATKINS; BONOMO; RELLO, 2022). A gestão de infecções nessas regiões é complicada pela RAM e falta de recursos (REES *et al.*, 2023), evidenciando a necessidade de abordagens eficientes em locais com recursos limitados (MILTON *et al.*, 2022).

O diagnóstico convencional da sepse neonatal ainda é baseado em hemoculturas, no entanto, essa abordagem é desafiadora. O tempo necessário para obtenção de resultados varia de 24 a 36 horas (TING *et al.*, 2022) ou até 48-72 horas, dependendo do método utilizado, e é agravado por volumes sanguíneos reduzidos, especialmente os de BPN (JING *et al.*, 2023). Além disso, essa técnica apresenta limitações, como a possibilidade de falsos positivos devido à contaminação e falsos negativos pela antibioticoterapia prévia (TING *et al.*, 2022).

A necessidade de detectar e tratar rapidamente a sepse neonatal impulsionou avanços nos métodos diagnósticos. Embora as hemoculturas sejam o "padrão ouro", índices hematológicos, biomarcadores inflamatórios e técnicas moleculares têm aprimorado o diagnóstico. Essas abordagens possibilitam uma resposta mais ágil na administração de antibioticoterapia, resultando em melhorias nos desfechos clínicos (MAHMOUD *et al.*, 2023). A aplicação da reação em cadeia da polimerase em tempo real, em complemento às culturas tradicionais, permite uma identificação mais rápida (TING *et al.*, 2022).

Biomarcadores contribuem para superar as limitações das hemoculturas. A diminuição na produção de plaquetas, refletida no aumento do volume médio das células, é um indicador de sepse relevante (MAHMOUD *et al.*, 2023). A proteína C reativa sérica (PCR) e a procalcitonina (PCT) orientam a antibioticoterapia em casos de melhora rápida e hemoculturas negativas (MOLLOY *et al.*, 2020). Contudo, isoladamente, esses biomarcadores podem não oferecer sensibilidade ou especificidade suficientes (TING *et al.*, 2022).

Em uma análise retrospectiva de 649 neonatos prematuros diagnosticados com LOS, foi observado que a infecção por BGN correlacionou-se com aumentos nos níveis de PCR sérica e uma redução na contagem de plaquetas (JING *et al.*, 2023). Uma ampla metanálise, com mais de 23.000 neonatos, indicou que biomarcadores como PCR e PCT têm bom valor discriminatório em países em desenvolvimento, mas nenhum deles apresenta especificidade suficiente para o diagnóstico isolado de sepse neonatal (REES *et al.*, 2023).

O diagnóstico precoce da sepse, especialmente em neonatos prematuros, é desafiador e crucial para a terapia adequada e a redução de riscos (JING *et al.*, 2023). Biomarcadores tradicionais apresentam limitações, levando à busca por alternativas como microRNAs, cuja eficácia ainda requer validação adicional (JOUZA *et al.*, 2022). Ferramentas de diagnóstico molecular são promissoras para uma detecção mais ágil. A aplicação de tecnologias ômicas sugere potencial para modelos de diagnóstico personalizado no futuro (CELIK *et al.*, 2022).

2.5 Tratamento Antimicrobiano

O tratamento da sepse neonatal requer a seleção antimicrobiana criteriosa, idealmente embasada em hemoculturas e testes de suscetibilidade. O início imediato da antibioticoterapia ao suspeitar de LOS é crucial, visto que a administração tardia está associada a maior mortalidade (COGGINS; GLASER, 2022). Dada à demora na obtenção desses resultados, a decisão sobre a terapia antimicrobiana depende da experiência clínica, ressaltando a urgência de estudos para orientar a terapêutica eficaz (YADAV; YADAV, 2022).

Embora seja crucial a administração imediata da antibioticoterapia empírica, essa abordagem deve considerar os potenciais riscos, como toxicidade, disbiose intestinal e RAM (COGGINS; GLASER, 2022). A prescrição indiscriminada de antimicrobianos de amplo espectro contribui para o aumento de MDR nas UTIs, apresentando desafios, especialmente em países em desenvolvimento (MOFTIAN *et al.*, 2023). A RAM amplia a morbimortalidade e os custos relacionados em escala global (KORANG *et al.*, 2021).

Na SN, a adaptação terapêutica é crucial diante da RAM, enterocolite necrosante ou risco de óbito (SINGH; ALSALEEM; GRAY, 2022). A escolha antimicrobiana torna-se

desafiadora devido à escassez de ensaios clínicos randomizados em neonatos. Considerações ideais envolvem a dose e exposição apropriadas, resposta microbiológica, concentração inibitória mínima (CIM) e a eficácia do medicamento, mas a variabilidade farmacocinética neonatal dificulta a obtenção de valores precisos (BUTRANOVA *et al.*, 2023).

Na sepse, a duração do tratamento é ajustada conforme a resposta do paciente. Em neonatos assintomáticos com hemoculturas negativas por 36-48 horas, a terapia é frequentemente interrompida. Para casos de sepse comprovada por cultura microbiológica, a duração ideal varia de 7 a 14 dias, podendo ser estendida (RALLIS *et al.*, 2023). Estudos indicam que um tratamento de 10 dias é tão eficaz quanto o de 14 dias (TING *et al.*, 2022), reduzindo o período de internação (ALJARBOU; CUELLO; LESLIE, 2024).

Ressalta-se que a duração do tratamento para meningite pode variar de 14 a 21 dias, sendo recomendados 14 dias para casos não complicados causados por BGP e 21 dias para aqueles provocados por BGN (TING *et al.*, 2022). O uso de piperacilina+tazobactam não é aconselhado devido à sua baixa penetração no sistema nervoso central, sendo preferíveis cefalosporinas ou carbapenêmicos nesses casos (COGGINS; GLASER, 2022).

Nas últimas décadas, a OMS recomendou o uso de beta-lactâmicos de espectro estreito, como amoxicilina ou penicilina, combinados com gentamicina, como tratamento de primeira linha para SN. Cefotaxima/ceftriaxona são opções secundárias. Essa abordagem visa criar regimes terapêuticos eficazes contra as principais bactérias associadas à SN, como *Streptococcus agalactiae*, *S. aureus* e Enterobacterales, buscando minimizar a toxicidade e proporcionar praticidade na administração (DARLOW *et al.*, 2021).

A terapia para a LOS é variável, envolvendo antimicrobianos de amplo espectro, como ampicilina ou oxacilina para BGP, com possível adição de vancomicina. Para BGN, são considerados aminoglicosídeos, cefalosporinas de terceira e quarta geração, e carbapenêmicos (COGGINS; GLASER, 2022). Em neonatos hospitalizados, para casos de sepse "descartada" e "cultura negativa", ampicilina e gentamicina são frequentes, enquanto vancomicina, amicacina e meropenem são adotados no tratamento definitivo (BUTRANOVA *et al.*, 2023).

Os padrões de suscetibilidade antimicrobiana em IRAS neonatais apresentam variações temporais e regionais, tornando desafiadora a adoção de abordagens universais. Enquanto em países desenvolvidos, a maioria dos patógenos mantém suscetibilidade aos antimicrobianos empíricos (KORANG *et al.*, 2021), em países em desenvolvimento, há elevada resistência (97,2% à ampicilina; 70,3% à gentamicina) (BUTRANOVA *et al.*, 2023).

Staphylococcus spp. são as principais BGP causadores de sepse neonatal, logo, a utilização de glicopeptídeos permanece apropriada para o tratamento dessas infecções. Embora

CoNS e *S. aureus* geralmente apresentem suscetibilidade à vancomicina, há um aumento na CIM em isolados resistentes à oxacilina. Logo, a linezolida é uma alternativa eficaz para infecções por BGP que não respondem ao tratamento convencional, e a daptomicina é uma opção para sepse estafilocócica persistente (RALLIS *et al.*, 2023).

Na sepse neonatal por BGN, a presença de múltiplas beta-lactamases pode reduzir a eficácia dos inibidores de beta-lactamase. As cefalosporinas de terceira geração são opções para BGN que não produzem beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) (YADAV; YADAV, 2022). Para infecções por BGN MDR, os carbapenêmicos são a base terapêutica, com o doripenem eficaz contra *P. aeruginosa* (RALLIS *et al.*, 2023).

A resistência aos carbapenêmicos resultou na retomada de agentes convencionais, como colistina, fosfomicina e tigeciclina, no tratamento da SN. A colistina apresenta limitações contra microrganismo resistente aos carbapenêmicos (CRO) e é menos eficaz contra *Proteus* spp. e *Serratia* spp., intrinsecamente resistentes. A fosfomicina, último recurso para BGN MDR, requer combinação para evitar resistência. A tigeciclina é eficaz, exceto para *P. aeruginosa* (RALLIS *et al.*, 2023).

A gestão antimicrobiana em UTINs busca monitorar e controlar o uso de antimicrobianos, privilegiando tratamentos específicos com espectro estreito, doses e durações apropriadas. Essa abordagem requer colaboração com equipes especializadas, vigilância de infecções, adesão a diretrizes e auditorias regulares. Práticas preventivas são essenciais para reduzir as IRAS e o uso de antimicrobianos (RALLIS *et al.*, 2023).

2.6 Resistência Antimicrobiana

Os antimicrobianos representaram uma revolução na assistência à saúde, contribuindo para um aumento médio de 23 anos na expectativa de vida (TANG; MILLAR; MOORE, 2023). No entanto, o uso generalizado impulsionado por infecções, o aumento da resistência e a aplicação indiscriminada como tratamento inicial levaram ao surgimento da RAM (HUSNA *et al.*, 2023). Essa "pandemia silenciosa" é uma preocupação global, projetada para causar até 10 milhões de mortes anuais em todo o mundo até 2050 (TANG; MILLAR; MOORE, 2023).

Nos países em desenvolvimento, desafios regulatórios, monitoramento inadequado e uso exacerbado de antimicrobianos agravam a RAM. Pesquisas globais apontam um aumento significativo no consumo, incluindo "antimicrobianos de última linha", como a polimixina, especialmente em hospitais (TANG; MILLAR; MOORE, 2023). Simultaneamente, as UTINs enfrentam um aumento de BGN multirresistentes, incluindo isolados resistentes a carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira geração (RALLIS *et al.*, 2023).

A RAM é uma resposta natural dos microrganismos ao ambiente, mas, quando ocorre em ambientes clínicos, resulta principalmente de mutações cromossômicas ou transferência de elementos genéticos móveis. Os principais mecanismos incluem inativação enzimática, modificação do alvo desses medicamentos, alterações na permeabilidade da membrana externa e efluxo ativo de antimicrobianos (ZHU; HUANG; YANG, 2022).

O desafio crescente de patógenos MDR (COGGINS; GLASER, 2022), como os ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *Enterobacter* spp.) destaca a adaptabilidade desses microrganismos que adquirem genes de resistência do ambiente (BARAL; MOZAFARI, 2020). Isso sublinha a complexidade e urgência de lidar com a RAM em UTINs, onde a resistência se estende a antimicrobianos de segunda e terceira linha (BALTOGIANNI; GIAPROS; KOSMERI, 2023).

Das BGP resistentes, o *S. aureus* resistente à oxacilina (ORSA) é a mais notável (ZHU; HUANG; YANG, 2022). Aproximadamente 20% dos isolados dessa espécie no mundo são ORSA, com taxas superiores a 80% em alguns locais (MENZ *et al.*, 2021). A resistência inicial nessa espécie surgiu por meio de beta-lactamases, sendo que a resistência à oxacilina foi desenvolvida pela produção da proteína de ligação de penicilina 2a (PBP2a), a qual possui um sítio ativo inacessível aos antimicrobianos (KAKOULLIS *et al.*, 2021).

S. aureus pode desenvolver resistência à vancomicina, nas formas de *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA) e *S. aureus* intermediário à vancomicina (VISA). Os VRSA, geralmente originados de ORSA, adquirem resistência através do operon *vanA*, proveniente de *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina (VRE). Enquanto, os VISA, caracterizadas por uma parede celular mais espessa devido a mutações em genes reguladores, apresentam uma entrada menos eficaz desse antimicrobiano (KAKOULLIS *et al.*, 2021).

Em UTINs na Polônia, 50% dos CoNS era resistente aos aminoglicosídeos, e um terço aos macrolídeos e lincosamidas (GOLIŃSKA *et al.*, 2023). Um estudo com neonatos hospitalizados em 11 países revelou que o ORSA foi a maioria dos isolados dessa espécie (61,1%) (RUSSELL *et al.*, 2023). Na Tanzânia, a RAM entre BGP variou de 23% (cloranfenicol) a 93% (penicilina) (MAJIGO *et al.*, 2023). Em uma UTIN no Iêmen, das BGP, 25% a 66,6%, a depender da espécie, foram resistentes à vancomicina (SALAH *et al.*, 2021).

A RAM em BGN, sobretudo *E. coli* e *K. pneumoniae*, *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, é predominantemente causada por ESBL e carbapenemases, comprometendo a eficácia dos beta-lactâmicos (ZHU; HUANG; YANG, 2022). O aumento da resistência, especialmente em sepse por ESBL, é preocupante (RALLIS *et al.*, 2023). O uso frequente de carbapenêmicos como

principal opção terapêutica principal para esses patógenos contribui para o surgimento de bactérias produtoras de carbapenemases (HUSNA *et al.*, 2023).

O aumento da resistência de *K. pneumoniae* a carbapenêmicos desde 1990 é um desafio para o tratamento convencional de ESBL. A disseminação global de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos tem sido observada, inclusive causando surtos em UTINs. Diante dessa crescente prevalência global, as polimixinas tornaram-se essenciais. No entanto, o uso excessivo levou à resistência, inclusive em *K. pneumoniae* (RALLIS *et al.*, 2023).

Em um estudo com neonatos hospitalizados em 11 países de diferentes continentes, 62,9% das ICS foram causadas por BGN, sobretudo *K. pneumoniae* e *Acinetobacter* spp., sendo frequentemente resistentes aos carbapenêmicos em 32,6% e 71,4%, respectivamente (RUSSELL *et al.*, 2023). Em uma UTIN no Iêmen, todos isolados de *Klebsiella* spp., *E. coli* e *A. baumannii* eram ESBL, e todas *Klebsiella* spp. produziam carbapenemases (SALAH *et al.*, 2021). Em uma UTIN na Zâmbia, 98% dos isolados de *K. pneumoniae* eram ESBL e 81% resistentes à gentamicina e fluoroquinolonas (FRANKLYN *et al.*, 2023).

Em neonatos hospitalizados na Tanzânia, a RAM entre BGN variou de 24,7% (amicacina) a 91% (ampicilina) (MAJIGO *et al.*, 2023). No Nepal, os principais BGN associados à sepse exibiram resistência, especialmente à ampicilina (100%), cefotaxima (74%) e ampicilina+sulbactam (55%) (MANANDHAR *et al.*, 2021). Na China, 95% dos isolados *Klebsiella* spp. na sepse foram resistentes à ampicilina (YU *et al.*, 2022). Em UTINs na Polônia, 50% dos BGN apresentou resistência beta-lactâmica (GOLIŃSKA *et al.*, 2023).

2.7 Prevenção de IRAS

O aumento nas internações em UTINs nas últimas duas décadas resultou em altas taxas de IRAS e mortalidade associada. Para enfrentar esse desafio, intervenções e avaliações contínuas são essenciais (ALSLAIM *et al.*, 2022). Uma estratégia eficaz envolve a aplicação do ciclo de Planejar-fazer-estudar-agir (PDSA), no qual objetivos são definidos, planos elaborados, testes implementados e ajustes feitos com base em resultados até alcançar a melhoria desejada (LINCOLN; REED-SCHRADER; JARVIS, 2023).

O aumento das infecções por MDR nas UTINs destaca a necessidade de práticas eficazes de controle, como higiene das mãos, precauções de contato, vigilância e limpeza ambiental, incluindo a garantia da segurança da água (KARAMPATAKIS; TSERGOULI; ROILIDES, 2023). Estratégias multimodais demonstraram redução (60%) de infecções associadas a cateteres centrais. Essas abordagens envolvem treinamento, monitoramento,

lembretes e transformações culturais, fortalecidas por intervenções de gestão antimicrobiana (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021).

Grande parte dos países enfrenta desafios na prevenção de IRAS em UTINs, com baixa adesão à higiene das mãos entre os profissionais de saúde (ALEMU *et al.*, 2020). A adesão à higienização das mãos é influenciada pela falta de familiaridade, autoeficácia limitada, escassez de tempo e recursos. Estratégias adaptadas são essenciais, considerando conhecimento, percepção de risco e normas sociais. A demarcação de ilhas iluminadas em UTINs aumentou o uso de produtos à base de álcool (JANSEN *et al.*, 2021).

A prática de higiene das mãos é crucial, sendo recomendado o uso de luvas durante a inserção de cateteres. O álcool em gel tem se mostrado mais eficaz do que o sabonete na promoção da adesão a essa prática (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021). Além disso, antissépticos tópicos, como a clorexidina, são comuns para descolonização e prevenção de IRAS. Apesar de sua superioridade em relação à iodopovidona, o uso prolongado de clorexidina está associado à RAM (COGGINS; GLASER, 2022), podendo causar queimaduras e dermatite (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021).

A prevenção de IRAS, como as associadas a cateteres centrais em UTINs, requer adesão rigorosa a procedimentos padronizados, incluindo a remoção imediata de cateteres não necessários (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021). Outras medidas cruciais, como a aplicação de antissépticos, troca de curativos e a redução de acessos diários, desempenham um papel significativo na diminuição das taxas de infecção (COGGINS; GLASER, 2022). É essencial atingir uma adesão global de pelo menos 95% a todos os componentes para efetivamente reduzir essas infecções (JANSEN *et al.*, 2021).

A prevenção de IRAS inclui o combate ao uso inadequado de antimicrobianos, visando uma prescrição prudente para conter a RAM (JANSEN *et al.*, 2021). Estratégias de melhoria, como a gestão baseada em padrões locais de resistência, são cruciais, pois a RAM está associada a durações prolongadas e amplos espectros de antimicrobianos. Intervenções em locais com baixa prevalência de ORSA conseguiram reduzir o uso de vancomicina sem afetar a mortalidade, destacando a gestão eficaz (COGGINS; GLASER, 2022).

A estrutura e o design de uma UTIN são cruciais para o risco de IRAS. Grupos de múltiplas camas estão associados a um aumento no risco de transmissão de *S. aureus*, destacando a importância de uma configuração que minimize a contaminação cruzada. Embora quartos individuais sejam considerados ideais, sua implementação pode ser desafiadora, especialmente em países em desenvolvimento. UTINs com módulos de várias camas têm o

potencial de reduzir o risco de IRAS por meio da triagem, coorte e limitação do compartilhamento de equipamentos (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021).

Para evitar surtos em instalações sanitárias em UTINs, é essencial garantir a desinfecção da água, evitando áreas de fluxo reduzido e designando pias para funções específicas. Em instalações com água não tratada, é aconselhável implementar filtragem ou desinfecção no ponto de captação. A compreensão da estrutura local é vital para prevenir a introdução inadvertida de patógenos (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021).

Assegurar a qualidade do ar em UTINs é uma forma de prevenir IRAS. A ventilação adequada é crucial, considerando a possibilidade de entrada de vetores e o risco de infecções durante procedimentos cirúrgicos emergenciais. É essencial que as UTINs disponham de pelo menos uma sala de isolamento aéreo para proteger pacientes e cuidadores contra patógenos transmitidos pelo ar (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021).

Estratégias inovadoras para prevenir infecções em contextos com recursos limitados incluem a prática do cuidado mãe-canguru, associada à redução do risco de sepse e mortalidade em neonatos com BPN. O uso de antissépticos no cuidado do cordão umbilical, como a clorexidina, é recomendado em áreas com maior prevalência de sepse. Além disso, a massagem tópica com emolientes, como óleo de semente de girassol ou coco, emerge como uma abordagem promissora na redução de infecções em neonatos prematuros hospitalizados em países em desenvolvimento (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021).

Em UTINs na Índia, 55% dos enfermeiros nunca haviam participado de sessões sobre prevenção de infecções hospitalares. Adicionalmente, 70% apresentaram uma compreensão moderada sobre o tema. Esses resultados ressaltam a urgência de implementar políticas de saúde e programas de treinamento para aprimorar os conhecimentos e práticas dos enfermeiros no controle e prevenção de infecções hospitalares (GULIA *et al.*, 2022).

Em uma UTIN na Holanda, uma abordagem inovadora foi implementada para aprimorar a higienização das mãos. O quarto do paciente foi dividido em duas áreas distintas: a ilha e a zona geral. Assim, há promoção da higienização ao entrar e sair da zona insular, bem como após a exposição a qualquer superfície na zona geral. A demarcação iluminada da zona da ilha atua como um lembrete visual para facilitar e motivar a prática efetiva de higienização das mãos (JANSEN *et al.*, 2023).

É essencial salientar a influência do ambiente da UTIN na disseminação de IRAS. Uma investigação conduzida em uma UTIN na França identificou que as incubadoras podem atuar como reservatórios de patógenos, aumentando o risco de surtos. A desinfecção convencional com antissépticos muitas vezes se revela insuficiente para erradicar microrganismos

persistentes em áreas das incubadoras. Logo, o controle do surto foi alcançado por meio da substituição das incubadoras (HERNANDEZ-ALONSO *et al.*, 2022).

2.8 Vigilância Epidemiológica

A vigilância epidemiológica é crucial na prevenção e controle de infecções, envolvendo a coleta, análise e interpretação de dados. Enquanto a vigilância tradicional enfrenta desafios, métodos inovadores, como a vigilância digital, utilizam tecnologias para aprimorar a detecção de eventos de saúde pública. Essas abordagens visam superar limitações, destacando a integração de ferramentas inovadoras para fortalecer os esforços de vigilância e a resposta a infecções emergentes e surtos (MADDAH *et al.*, 2023).

A vigilância de IRAS em UTINs aprimora a segurança do paciente. O Sistema Nacional de Vigilância em Saúde (NHSN) do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA fornece ferramentas para coleta e identificação de problemas. A adoção de definições padronizadas facilita comparações, e a análise dos dados identifica oportunidades de melhoria e orienta estratégias de controle de infecções (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021).

A detecção de surtos em UTINs requer vigilância ativa por parte da equipe de saúde. A presença de múltiplas infecções por um patógeno neonatal conhecido, aumento na incidência ou identificação de patógenos incomuns são indicativos de um surto. Quando a fonte não é identificada, estratégias abrangentes tornam-se necessárias para aprimorar as práticas de controle e conter a disseminação. Em situações críticas, pode ser necessário fechar a unidade para controlar a propagação (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021).

A vigilância epidemiológica é essencial no enfrentamento da RAM, fornecendo dados de suscetibilidade antimicrobiana para orientar as prescrições (TANG; MILLAR; MOORE, 2023). A vigilância prospectiva da colonização por MDR é relevante, especialmente diante do aumento de infecções por CRO em neonatos críticos em países em desenvolvimento. Ademais, o recente declínio na colonização e infecção por ORSA na UTIN é atribuído às práticas de prevenção e controle, destacando a importância da vigilância para promover a segurança e controlar infecções (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021).

Nos Estados Unidos, regulamentações federais exigem a presença de um oficial de controle de infecção para supervisionar o plano de controle de infecções em instalações de saúde. Prevencionistas de infecções desempenham um papel crucial ao oferecer suporte por meio de dados, educação e implementação de políticas, sendo designados como especialistas em unidades específicas, como UTIN. Avaliações anuais de risco identificam melhorias, e a

colaboração entre redes hospitalares é fundamental para prevenir infecções, reduzir danos e otimizar custos na saúde (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021).

No Brasil, em 1994, a pesquisa nacional constatou uma incidência de 14,4% de IRAS em UTINs. Em resposta, a legislação federal de 1997 tornou obrigatório o controle de infecções hospitalares. Em 2004, São Paulo introduziu um sistema de vigilância de IRAS, expandido nacionalmente em 2011. No entanto, um sistema, baseado em notificações hospitalares, precisa ser avaliado criticamente quanto à confiabilidade e qualidade das informações, considerando o alto percentual de nascimentos hospitalares no Brasil (98%) e o crescimento da terapia intensiva neonatal, o que pode impactar significativamente as mortes neonatais por infecção (DE MELLO FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Realizar um estudo epidemiológico da CI-BGN, infecção invasiva por *Staphylococcus* spp. resistentes à oxacilina (ORS), conjuntivite neonatal e ITU, na UTIN do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022, com base em dados da vigilância epidemiológica.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a CI-BGN entre os neonatos;
- Estimar a incidência de IRAS por ORS, conjuntivite neonatal e ITU;
- Identificar os fatores de risco associados às IRAS por ORS, conjuntivite neonatal e ITU;
- Analisar os agentes etiológicos das IRAS por ORS, conjuntivite neonatal e ITU, e sua suscetibilidade antimicrobiana;
- Investigar a presença de microrganismos multirresistentes;
- Relatar a ocorrência de surtos de IRAS;
- Estimar a mortalidade e a letalidade, com ênfase nos óbitos relacionados à CI-BGN e às IRAS;
- Determinar os preditores da letalidade da CI-BGN, IRAS por ORS, conjuntivite neonatal e ITU.

4 ARTIGOS

4.1 Impacto da colonização intestinal por bactérias Gram-negativas na incidência de infecções de corrente sanguínea e letalidade em neonatos críticos (Anexo C)

Este artigo foi publicado em dezembro de 2023 na edição especial sobre resistência antimicrobiana, administração e saúde única do *Journal of Infection and Public Health*, Publicação Oficial do Ministério de Assuntos de Saúde da Guarda Nacional da Arábia Saudita. Essa revista científica é A3 em Medicina I e apresenta fator de impacto de 6,7.

Autores:

Isadora Caixeta da Silveira Ferreira^a, Ralciane de Paula Menezes^{b*}, Thiago Alves de Jesus^c, Izabella Clara de Brito Machado^c, Mallu Santos Mendonça Lopes^c, Aline Diulia Costa^c, Lúcio Borges de Araújo^d, Denise Von Dolinger de Brito Röder^e

Afiliações:

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^b Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^c Graduação em Biomedicina, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^d Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^e Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

Autora correspondente:

Ralciane de Paula Menezes, Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Rua Piauí, 776, Umuarama, Uberlândia, MG, 38405-317, Brasil. *E-mail*: ralciane@ufu.br. Telefone: 55 34 3225-8466.

Resumo

Introdução: A detecção precoce de microrganismos resistentes aos antimicrobianos é crucial para prevenir infecções invasivas subsequentes e conter sua disseminação em UTINs. Este

estudo visa investigar a associação entre a CI-BGN e o risco de ICS em neonatos gravemente enfermos. *Métodos:* Dados dos prontuários de 678 neonatos admitidos em uma UTIN brasileira entre 2018 e 2022 foram analisados retrospectivamente. Os participantes foram monitorados diariamente pela *National Health Security Network*. *Resultados:* Entre os neonatos, 6,9% apresentaram CI-BGN (56,9% atribuídas a *Acinetobacter baumannii*); desses, 19,1% desenvolveram ICS (66,7% por *Staphylococcus* spp.). Houve um surto de colonização intestinal por *A. baumannii* em setembro de 2021, concentrando 34,5% dos isolados dessa espécie. Neonatos colonizados apresentaram um tempo médio de internação maior ($49,3 \pm 26,4$ dias) e uma taxa de mortalidade mais alta (12,8%) em comparação com neonatos não colonizados ($22,2 \pm 16,9$ dias; 6,7%, respectivamente). O uso prévio de antimicrobianos e dispositivos invasivos aumentou significativamente o risco de colonização. A colonização por microrganismos resistentes aos antimicrobianos, juntamente com a ocorrência de ICS, foi associada a maior mortalidade e a redução no tempo de sobrevida. *Conclusão:* A CI-BGN contribuiu para a incidência de ICS, levando a internações mais longas e taxas de mortalidade mais altas. Sua detecção precoce mostrou-se essencial para identificar um surto e controlar a disseminação de microrganismos resistentes na UTIN.

Palavras-chave: Bactéria Gram-Negativa; Colonização; Controle de Infecções; Infecção Hospitalar.

Introdução

A CI-BGN pode aumentar o risco de infecções invasivas subsequentes. A presença de bactérias MDR favorece a propagação de patógenos e IRAS. Monitorar a colonização e implementar medidas preventivas são essenciais para reduzir fatores de risco e detectar bactérias MDR, o que pode ir além da vigilância da RAM. Essas ações podem minimizar a transmissão de patógenos resistentes e reduzir infecções e surtos (FOLGORI *et al.*, 2018).

A presença de BGN no trato gastrointestinal, especialmente CRO e Enterobacteriaceae produtoras de ESBL, representa uma ameaça à saúde neonatal (FLANNERY *et al.*, 2022). A cultura microbiológica fecal detecta precocemente a CI-BGN, facilitando a implementação rápida de medidas de precaução para prevenir a disseminação (MILIC *et al.*, 2021).

A relação entre a CI-BGN e o risco de infecção em neonatos admitidos na UTIN ainda precisa ser mais bem esclarecida. No entanto, microrganismos MDR no trato gastrointestinal podem contribuir para o desenvolvimento de infecções invasivas e deterioração clínica (FOLGORI *et al.*, 2018). Portanto, este estudo teve como objetivo investigar a associação entre CI-BGN e o aumento do risco de ICS em neonatos gravemente enfermos, além de detectar e

relatar surtos. A detecção de surtos é essencial para compreender o impacto da CI-BGN na saúde neonatal e implementar medidas preventivas em UTIN. Além disso, buscou-se identificar fatores de risco para a CI-BGN e avaliar suas implicações clínicas.

Métodos

Desenho, cenário e população do estudo

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo utilizando prontuários médicos de neonatos admitidos em uma UTIN com 20 leitos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) entre 01 de janeiro de 2018 e 30 de junho de 2022. O HC-UFU é um hospital público terciário no Brasil. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFU (número 2.173.884/2017) (Anexo A).

Foram incluídos neonatos que permaneceram na UTIN por mais de 24 h, com uma única inclusão para readmissões recorrentes. Pacientes liberados ou falecidos nos primeiros seis dias de hospitalização foram excluídos, assim como aqueles com infecções invasivas em locais diferentes da corrente sanguínea. Isolados duplicados do mesmo neonato em um período de 15 dias foram desconsiderados. Participantes do grupo de controle com dados incompletos foram considerados inelegíveis. Os neonatos elegíveis foram monitorados diariamente usando o formulário de vigilância epidemiológica NHSN (O'LEARY *et al.*, 2022) (Anexo B).

Os participantes foram categorizados em dois grupos: controle (neonatos sem CI-BGN ou infecção) e colonizados (neonatos com CI-BGN e subsequente ICS, causada pelo mesmo ou por diferentes microrganismos). Para avaliar os preditores de letalidade, os pacientes colonizados foram classificados em subgrupos: alta da UTIN ou óbito.

Análises microbiológicas

Os participantes seguiram o protocolo de vigilância ativa estabelecido pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do hospital, que envolvia exames microbiológicos regulares de swabs retais em intervalos de sete dias. Essas amostras foram processadas e examinadas para identificar a presença de BGN. Esse procedimento permitiu o monitoramento contínuo e eficaz da microbiota intestinal dos participantes, fornecendo dados cruciais para a detecção precoce de infecções potenciais ou surtos e possibilitando intervenções imediatas. ICS foram confirmadas pela detecção de hemoculturas positivas, utilizando o sistema BACT/Alert® (BioMérieux, EUA). Para a identificação das espécies e avaliação da suscetibilidade antimicrobiana, foi utilizado o sistema Vitek2® (BioMérieux, França), seguindo as diretrizes do

Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST). As amostras clínicas foram coletadas conforme os critérios estabelecidos pela equipe médica local.

Análises de dados

As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis contínuas foram descritas utilizando média e desvio padrão. A análise estatística foi realizada utilizando o software IBM SPSS for Windows® (IBM Corp., Armonk, EUA), considerando $P < 0,05$ estatisticamente significativo.

Os fatores de risco para a CI-BGN e a letalidade foram avaliados por meio de regressão logística univariada e multivariada. O método de Kaplan-Meier estimou a probabilidade de sobrevida sem CI-BGN em relação aos fatores de risco selecionados e a probabilidade de sobrevida para neonatos colonizados desde a colonização até o desfecho.

Definições

Bactérias classificadas como CRO demonstraram resistência a pelo menos um dos carbapenêmicos testados (ELSHAMY; ABOSHANAB, 2020). Isolados ESBL exibiram resistência à maioria dos beta-lactâmicos, enquanto permaneciam suscetíveis a carbapenêmicos e cefamicinas (CASTANHEIRA; SIMNER; BRADFORD, 2021). Bactérias MDR demonstraram resistência a pelo menos um antimicrobiano de três ou mais categorias testadas. Qualquer ORS foi considerada MDR (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

O BPN foi classificado como neonatos com peso inferior a 2.500 gramas. Foram estabelecidas subdivisões, incluindo muito baixo peso ao nascer (MBPN) entre 1.000 e 1.499 gramas, e EBPB para neonatos com peso inferior a 1.000 gramas. Dentro da categoria EBPB, foi feita uma distinção entre participantes com peso inferior a 750 gramas e com peso igual ou superior a 750 gramas (CUTLAND *et al.*, 2017).

O nascimento prematuro ocorreu antes de 37 semanas completas de gestação. Foram estabelecidas subcategorias, incluindo extremo prematuro (<28 semanas), muito prematuro (28-31 semanas) e moderado prematuro (32-36 semanas) (SIMEOLI *et al.*, 2022).

A incidência de CI-BGN foi avaliada pelas taxas de incidência (número de colonizados em relação ao número total de neonatos) (BOVBJERG, 2020) e pela taxa de incidência por paciente-dias (número de colonizados ao longo dos dias de exposição ao risco de todos os neonatos) (LA *et al.*, 2020). A ocorrência de surtos foi avaliada por meio da incidência média. As taxas mensais por 1.000 paciente-dias foram monitoradas. Esse processo incluiu a determinação da incidência média de colonização ($\bar{X}$), cálculo dos desvios padrão (σ), levando

em conta flutuações mensais e os limites de controle. O período epidêmico foi quando as taxas de infecção ultrapassaram o limite de controle superior (ROSSI *et al.*, 2019).

A taxa de mortalidade bruta (proporção de mortes em relação ao total de neonatos) e a mortalidade proporcional (proporção de mortes dentro de 30 dias após a primeira colonização em relação ao total de mortes) foram analisadas. A taxa de letalidade foi a proporção de neonatos colonizados que faleceram. Ao mesmo tempo, a razão de mortes por casos de ICS representou a proporção de mortes entre neonatos infectados em relação ao total de pacientes com essa condição (PRINCÍPIOS DE EPIDEMIOLOGIA, 2021).

Resultados

Neste estudo retrospectivo, foram incluídos 678 neonatos admitidos na UTIN do HC-UFU entre janeiro de 2018 e junho de 2022. A taxa de CI-BGN entre esses pacientes foi de 6,9%. Houve um aumento de 1,5 vezes na incidência de colonização, passando de 7,9% em 2018 para 12% em 2021. O número de colonizações intestinais/1.000 paciente-dias diminuiu de 6,4 para 4,7 durante o mesmo período, Tabela 1.

O CVU apresentou a maior taxa de incidência de colonização, 23,8/1.000 paciente-dias. A intubação teve uma taxa de incidência de 11,6, enquanto a NP e o PICC apresentaram taxas mais baixas de 7,9 e 6,2/1.000 paciente-dias, respectivamente. As taxas mais altas e mais baixas ocorreram em 2021 e 2022, respectivamente, Tabela 1.

A taxa de incidência de CI-BGN associada ao uso de antimicrobianos foi de 9,5/1.000 paciente-dias. No entanto, essa taxa variou ao longo do período de estudo. O valor mais alto foi observado em 2021, 15,9/1.000 paciente-dias, enquanto a taxa mais baixa foi em 2020, 1,4/1.000 paciente-dias, Tabela 1.

Os neonatos colonizados tiveram um tempo médio de internação hospitalar significativamente mais longo na análise multivariada (OR=1,09, $P<0,01$). Os neonatos colonizados permaneceram no hospital por uma média de $49,3\pm 26,4$ dias, o que foi significativamente mais longo do que os $22,2\pm 16,9$ dias para os neonatos não colonizados, Tabela 2. Neonatos colonizados tiveram chances aumentadas de morte (OR 2,5), em comparação com neonatos não colonizados. A taxa de mortalidade no grupo de colonizados foi de 12,8%, o que representa uma taxa de mortalidade 6,1% mais alta em comparação com o grupo de controle (6,7%), Tabela 1.

Entre os neonatos colonizados, 19,1% desenvolveram ICS, resultando em uma taxa de infecção de um a cada 4,9 indivíduos colonizados. O intervalo médio entre a primeira colonização e a infecção foi de $7,7\pm 8$ dias, e entre a infecção e o desfecho foi de $29,8\pm 29,2$ dias

(dados não demonstrados). A ocorrência de ICS após a colonização aumentou o risco de morte em 2,43 vezes, Tabela 4.

Tabela 1. Indicadores epidemiológicos da colonização intestinal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2018 e junho de 2022.

Indicadores Epidemiológicos	Anos					
	2018	2019	2020	2021	2022	2018-2022
Taxa de incidência (%)	7,9	7,4	1,4	12	3,9	6,9
Incidência/1.000 paciente-dias	6,4	3,2	0,6	4,7	1,5	2,9
Incidência por dispositivo invasivo/1.000 paciente-dias						
Cateter venoso umbilical	19,3	29,5	5,3	45,7	14,1	23,8
Cateter central de inserção periférica	6,5	6,9	1,5	10,2	4,2	6,2
Intubação	11,8	15,1	0	21,5	6,9	11,6
Nutrição parenteral	6,4	9,6	2,7	13	5	7,9
Incidência por antimicrobiano/1.000 paciente-dias	14,1	8,3	1,4	15,9	6,6	9,5
Taxa de mortalidade (%)	6,6	9,2	7,3	6	5,2	7,1
Taxa de mortalidade proporcional (%)	20	13,3	0	11,1	25	12,5
Taxa de letalidade (%)	16,7	16,7	0	5,5	33,3	12,8
Colonizador BGN fermentadora	33,3	0	0	0	0	11,1
Colonizador BGN não fermentadora	12,5	18,2	0	7,1	33,3	13,1
Colonizador CRO	33,3	25	0	0	0	23,1
Proporção de mortes por ICS associadas à colonização (%)	0	25	0	20	0	22,2

BGN: Bactéria Gram-negativa; CRO: Microrganismo Resistente aos Carbapenêmicos; ESBL: Beta-lactamase de Espectro Estendido; ICS: Infecção de Corrente Sanguínea.

Colonizações intestinais

Houve 51 episódios de CI-BGN em 47 neonatos, com uma média de 1,09 episódios por paciente colonizado. A taxa de incidência de CI-BGN foi de 2,9 casos/1.000 paciente-dias. Essa taxa apresentou um padrão decrescente, passando de 6,4 em 2018 para 1,5 em 2022, Tabela 1. Em média, a colonização foi detectada $23,2 \pm 21,3$ dias após a admissão, e o intervalo médio entre o primeiro e o segundo episódio foi de $27 \pm 9,1$ dias, Tabela 3.

Todos os isolados de swabs anais eram BGN, sendo as não fermentadoras (74,5%) mais prevalentes. Entre sete espécies distintas, *A. baumannii* foi responsável por mais da metade da colonização total (56,9%), seguida por *Pseudomonas aeruginosa* (17,6%) e *Klebsiella pneumoniae* (15,7%). Apenas dois neonatos tiveram colonização consecutiva pela mesma espécie, *A. baumannii* e *K. pneumoniae*, Tabela 3.

Dos 51 casos de colonização, 19 (37,2%) foram causados por microrganismos que demonstraram alguma RAM. Entre esses, três isolados (16,7%) eram MDR e apresentavam o fenótipo ESBL. Além disso, 27,4% das BGN eram CRO, sendo *A. baumannii* a espécie mais frequente (64,3%), seguida por *K. pneumoniae* (28,6%) e *P. aeruginosa* (7,1%), Tabela 3.

A análise univariada revelou fatores de risco independentes para CI, Tabela 2. Os preditores intrínsecos identificados foram prematuridade extrema (OR 2,97, $P=0,01$) e peso ao nascer abaixo de 1.500 g (OR=4,03, $P<0,01$). A análise multivariada indicou que complicações do sistema digestivo aumentaram a chance de colonização 7,7 vezes, Tabela 2.

O uso prévio de PICC (OR=4,29, $P=0,01$), CVU (OR=2,64, $P<0,01$), intubação (OR=2,78, $P<0,01$) e NP (OR=2,85, $P<0,01$) aumentaram significativamente o risco de colonização. E, a realização de cirurgia prévia no sistema digestivo teve uma tendência a aumentar a chance de colonização (OR 2,28, $P=0,06$), Tabela 2.

A antibioticoterapia prévia (OR=2,03, $P=0,03$) aumentou o risco de colonização por BGN, incluindo aminoglicosídeos (OR=1,99, $P=0,02$) e penicilinas (OR=1,86, $P=0,04$). A duração da antibioticoterapia prévia com cefalosporinas de terceira geração foi um preditor independente significativamente maior em pacientes colonizados ($13,4 \pm 10,1$ dias) em comparação com não colonizados ($7,6 \pm 5,3$ dias), Figura 1A.

Tabela 2. Fatores de risco associados à colonização intestinal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2018 e junho de 2022.

Variáveis	Controle		Colonizados		Análise Univariada		Análise Multivariada	
	N	%	N	%	OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	P
Neonatos	631	93,1	47	6,9				
Sexo biológico								
Masculino	337	53,4	23	48,9				
Feminino	294	46,6	24	51,1	1,20 (0,66-2,16)	0,55		
Peso ao nascer (gramas)								
< 750	21	3,3	4	8,5	2,70 (0,89-8,22)	0,08		
750 - 999	41	6,5	6	12,8	2,11 (0,84-5,25)	0,11		
1.000 – 1.499	130	20,6	20	42,5	2,85 (1,55-5,25)	0,01*	3,30 (1,28-8,49)	0,01*
1.500 – 2.499	274	43,5	14	29,8	0,55 (0,29-1,05)	0,07	3,85 (1,35-11,01)	0,01*
≥ 2.500	165	26,1	3	6,4	0,19 (0,06-0,63)	0,01*		
Média ± DP	1.983,8 (± 856)		1.443,3 (± 601,5)		1,00 (1,00-1,00)	0,01*		
Idade gestacional (semanas)								
< 28	53	8,4	9	21,4	2,97 (1,35-6,55)	0,01*		
28 - 31	157	24,9	16	38,1	1,86 (0,97-3,55)	0,06		
32 - 36	264	41,8	11	26,2	0,49 (0,24-1,00)	0,05		
≥ 37	157	24,9	6	14,3	0,50 (0,21-1,22)	0,13		
Tipo de parto								
Cesáreo	486	77	30	66,7	0,60 (0,31-1,14)	0,12		
Vaginal	145	23	15	33,3				
Encaminhamento de outro hospital	84	13,3	8	17	1,34 (0,60-2,96)	0,48		
Indicação de internação								
Baixo peso ao nascer (< 1.500 gramas)	192	30,4	30	63,8	4,03 (2,17-7,49)	0,01*		
Sistema cardiovascular	60	9,5	0	0	1,00	0,98		
Sistema digestório	37	5,9	6	12,8	2,35 (0,94-5,89)	0,07	7,72 (2,33-25,52)	0,01**
Sistema geniturinário	4	0,6	1	2,1	3,41 (0,37-31,11)	0,28		

Sistema nervoso	41	6,5	2	4,3	0,64 (0,15-2,73)	0,55		
Sistema respiratório	297	47,1	8	17	0,23 (0,11-0,50)	0,01*		
Permanência na UTIN, média ± DP (dias)	22,2 (± 16,9)		49,3 (± 26,4)		1,05 (1,04-1,06)	0,01*	1,09 (1,06-1,11)	0,01**
Uso prévio de antimicrobianos	308	48,8	31	66	2,03 (1,09-3,79)	0,03*		
Média ± DP (dias)	8,8 (± 8,1)		8,7 (± 7,5)		1,02 (0,99-1,06)	0,18	0,89 (0,82-0,97)	0,01**
Aminoglicosídeos	229	36,3	25	53,2	1,99 (1,10-3,62)	0,02*		
Média ± DP (dias)	6,5 (± 4,2)		5,0 (± 2,9)		1,02 (0,95-1,09)	0,63		
Penicilinas	279	44,2	28	59,6	1,86 (1,02-3,40)	0,04*		
Média ± DP (dias)	8,1 (± 6,4)		8,1 (± 5,8)		1,03 (0,99-1,07)	0,15		
Cefalosporinas primeira geração	40	6,3	4	8,5	1,37 (0,47-4,02)	0,56		
Média ± DP (dias)	4,8 (± 7,3)		2,0 (± 1,2)		0,95 (0,73-1,23)	0,67		
Cefalosporinas terceira geração	61	9,7	7	14,9	1,64 (0,70-3,81)	0,25		
Média ± DP (dias)	7,6 (± 5,3)		13,4 (± 10,1)		1,08 (1,01-1,14)	0,02*	1,17 (1,04-1,32)	0,01**
Glicopetídeos	24	3,8	1	2,1	0,55 (0,07-4,15)	0,56		
Média ± DP (dias)	9,0 (± 7,1)		13		0,98 (0,84-1,15)	0,84		
Uso prévio de CVU	190	30,1	25	53,2	2,64 (1,45-4,79)	0,01*		
Média ± DP (dias)	4,8 (± 3)		5,2 (± 3,2)		1,13 (1,04-1,23)	0,01*		
Uso prévio de PICC	451	71,5	43	91,5	4,29 (1,52-12,13)	0,01*	6,50 (1,70-24,86)	0,01**
Média ± DP (dias)	13,2 (± 9,1)		13,5 (± 12,8)		1,02 (1,00-1,05)	0,06	0,93 (0,89-0,98)	0,01**
Uso prévio de intubação	245	38,8	30	63,8	2,78 (1,50-5,15)	0,01*		
Média ± DP (dias)	8,3 (± 10,7)		12,6 (± 18)		1,04 (1,01-1,06)	0,01*		
Uso prévio de NP	319	50,6	35	74,5	2,85 (1,45-5,60)	0,01*		
Média ± DP (dias)	11,7 (± 6,6)		13,8 (± 8,8)		1,06 (1,03-1,09)	0,01*		
Cirurgia digestória prévia	45	7,1	7	14,9	2,28 (0,97-5,38)	0,06		
Média ± DP (dias)	18,8 (± 18,4)		27,1 (± 27,4)		1,03 (1,00-1,05)	0,03*		

CVU: Cateter Venoso Umbilical; DP: Desvio Padrão; ICS: Infecção de Corrente Sanguínea; IC: Intervalos Confidenciais; NP: Nutrição Parenteral; OR: Odds Ratio; PICC: Cateter Central de Inserção Periférica. Entre os neonatos colonizados foram obtidas 42 respostas quanto à idade gestacional e 45 quanto ao tipo de parto. As informações anteriores à colonização referem-se ao primeiro episódio. * (análise univariada) e ** (análise multivariada) $P < 0,05$.

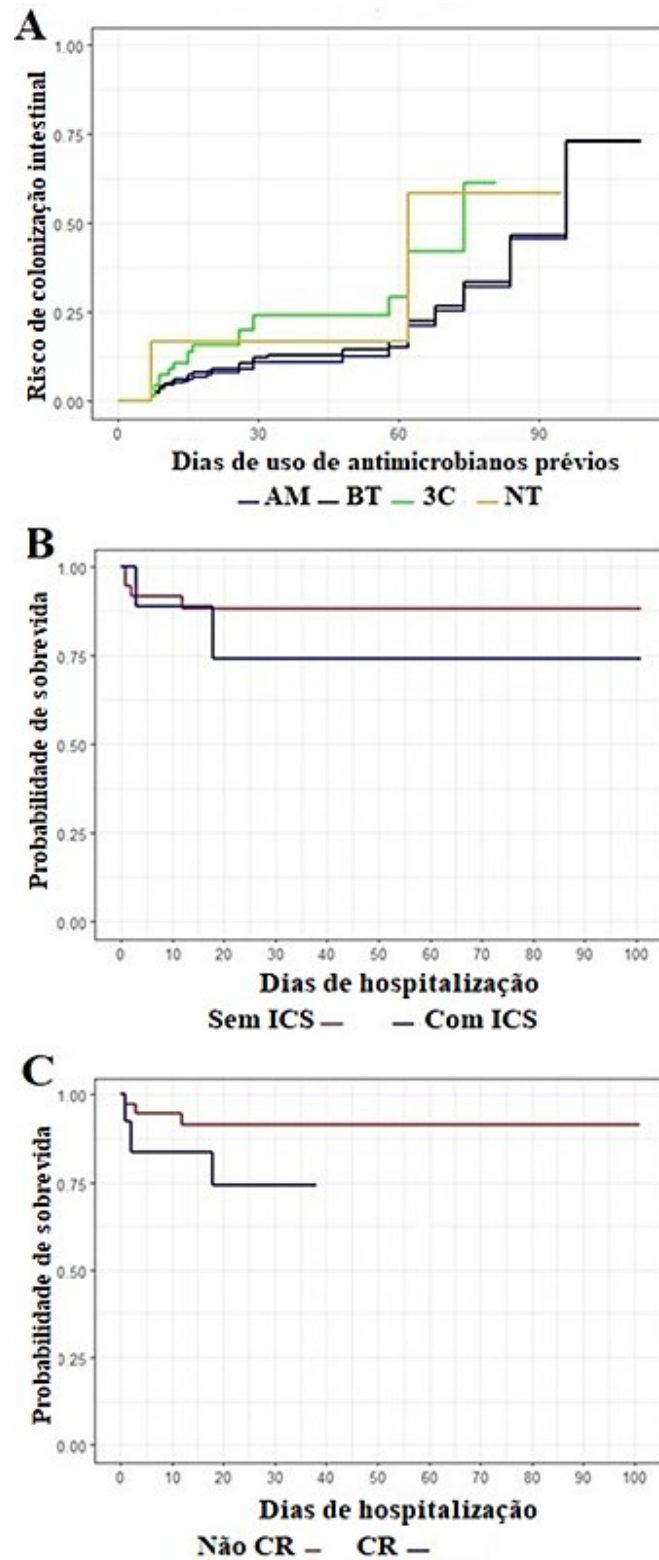


Figura 1. Curva de probabilidade cumulativa de desenvolvimento de colonização intestinal (A) e sobrevivência (B e C) em neonatos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2018 e junho de 2022.

3C: Cefalosporinas de Terceira Geração; AM: Aminoglicosídeos; BT: Beta-lactâmicos; CRO: Microorganismo Resistente aos Carbapenêmicos; ICS: Infecção de Corrente Sanguínea; NT: Nitroimidazóis;

Infecções de corrente sanguínea

Dos 47 neonatos colonizados, nove (19,1%) desenvolveram ICS. Dessas infecções, 66,7% foram causadas por BGP do gênero *Staphylococcus*, todas ORS. BGN causaram três (33,3%) ICS. As espécies identificadas foram *Klebsiella aerogenes* (2) e *Enterobacter cloacae* (1), todas exibindo alguma RAM. A espécie predominante entre os neonatos infectados foi *A. baumannii* (55,5%), Tabela 3.

Em apenas um paciente (11,1%), a espécie colonizadora, *K. aerogenes*, foi isolada do sangue, Figura 2. Essa ICS específica ocorreu 22 dias após a colonização, Tabela 3. O tempo médio entre a colonização e a infecção foi de $10,5 \pm 8,6$ dias. A ICS resultou em internação prolongada, uma vez que o tempo médio de permanência para neonatos colonizados e infectados foi de $54,4 \pm 33,4$ dias, em comparação com $48 \pm 24,8$ dias para aqueles apenas colonizados, Tabela 3.

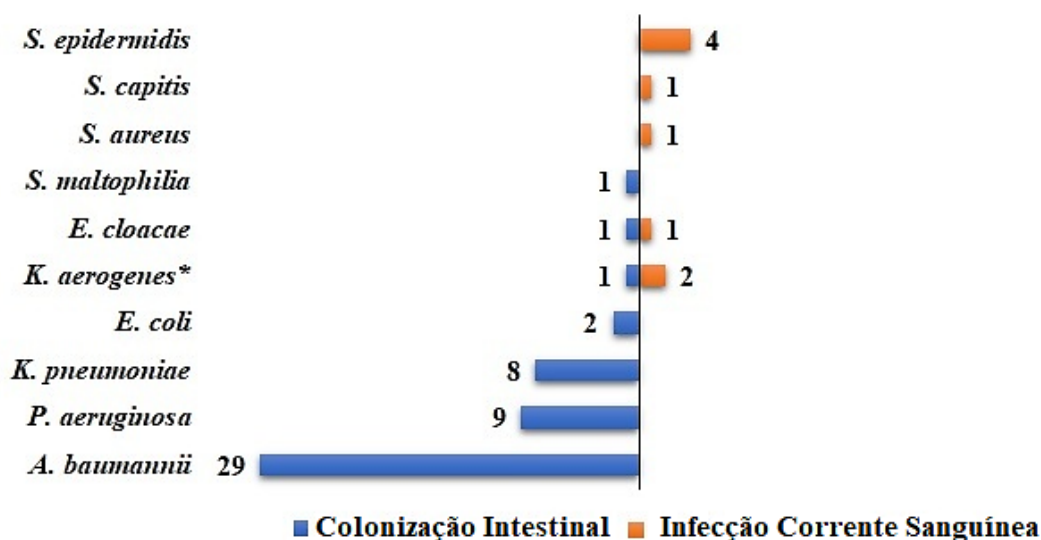


Figura 2. Agentes etiológicos de colonização intestinal e infecção na corrente sanguínea associada em neonatos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

*O microrganismo foi isolado do swab anal e da hemocultura do mesmo neonato.

Tabela 3. Trajetória dos neonatos com colonização intestinal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

NEO	CI 1 Data	CI 1 Agente Resistência	CI 2 Data	CI 2 Agente Resistência	ICS Data	ICS Agente Resistência	DESF	HOSP DIAS
01	16/1/18	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	16
02	16/1/18	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	14
03	20/3/18	<i>A. baumannii</i> CRO	-	-	-	-	Alta	45
04	27/3/18	<i>E. coli</i> ESBL	-	-	-	-	Alta	46
05	27/3/18	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	33
06	19/6/18	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	26
07	26/6/18	<i>K. pneumoniae</i> CRO	-	-	-	-	Alta	51
08	10/7/18	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	Alta	79
09	10/7/18	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	Alta	35
10	7/8/18	<i>S. maltophilia</i> LEV	-	-	-	-	Óbito	27
11	11/12/18	<i>K. pneumoniae</i> CRO	-	-	-	-	Óbito	76
12	12/2/19	<i>A. baumannii</i>	12/3/19	<i>A. baumannii</i>	-	-	Alta	57
13	12/2/19	<i>E. coli</i>	-	-	24/2/19	<i>S. epidermidis</i> ORS ¹	Alta	25
14	26/2/19	<i>A. baumannii</i> CRO	12/3/19	<i>E. cloacae</i> CRO	-	-	Alta	110
15	30/3/19	<i>A. baumannii</i> CRO	-	-	-	-	Alta	27
16	2/7/19	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	57
17	30/7/19	<i>A. baumannii</i> CRO	-	-	-	-	Óbito	61
18	30/7/19	<i>A. baumannii</i> CRO	-	-	-	-	Alta	55
19	30/7/19	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	39
20	30/7/19	<i>A. baumannii</i> CRO	-	-	-	-	Alta	26
21	15/10/19	<i>A. baumannii</i> CRO	-	-	-	-	Alta	53
22	15/10/19	<i>A. baumannii</i> CRO	-	-	2/11/19	<i>E. cloacae</i> ²	Óbito	35
23	15/10/19	<i>A. baumannii</i> CRO	-	-	20/10/19	<i>S. epidermidis</i> ORS ³	Alta	40
24	17/12/19	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	18/12/19	<i>S. epidermidis</i> ORS ⁴	Alta	29

25	2/6/20	<i>P. aeruginosa</i> TIG	-	-	-	-	Alta	51
26	2/2/21	<i>K. pneumoniae</i> TIG	-	-	-	-	Alta	12
27	23/2/21	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Alta	15
28	30/3/21	<i>P. aeruginosa</i>	4/5/21	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	Alta	56
29	29/4/21	<i>K. pneumoniae</i> ESBL	-	-	-	-	Alta	83
30	8/6/21	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	15/6/21	<i>S. epidermidis</i> ORS ⁵	Alta	92
31	13/7/21	<i>K. aerogenes</i>	-	-	4/8/21	<i>K. aerogenes</i> ⁶	Alta	123
32	6/9/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	69
33	6/9/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	50
34	6/9/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	42
35	6/9/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	41
36	6/9/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	39
37	6/9/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	47
38	6/9/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	49
39	6/9/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	20
40	6/9/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	9/9/21	<i>K. aerogenes</i> ⁷	Óbito	30
41	20/9/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Alta	43
42	18/10/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	18/10/21	<i>S. aureus</i> ORS ⁸	Alta	65
43	18/10/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	19/10/21	<i>S. capitis</i> ORS ⁹	Alta	51
44	30/10/21	<i>K. pneumoniae</i> ESBL	30/11/21	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	Alta	102
45	30/5/22	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	Alta	100
46	13/6/22	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	Óbito	11
47	27/6/22	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	Alta	63

AMP: Ampicilina; AMSU: Ampicilina+sulbactam; BEN: Benzilpenicilina; CEFO: Cefoxitina; CEFT: Ceftriaxona; CI: Colonização Intestinal; CLI: Clindamicina; CRO: Microrganismo Resistente aos Carbapenêmicos; DESF: Desfecho; ERI: Eritromicina; ESBL: Beta-lactamase de Espectro Estendido; GEN: Gentamicina; HOSP: Tempo de Permanência na UTIN; ICS: Infecção de Corrente Sanguínea; IMI: Imipenem; LEV: Levofloxacino; NEO: Neonato; ORS: *Staphylococcus* spp. resistente à oxacilina; OXA: Oxacilina; PIP: Piperacilina+tazobactam; SUL: Sulfametoxazol+Trimetoprima; TIG: Tigeciclina. Resistente a: ¹BEN. GER. OXA. SUL. ²CEF. ³BEN. ERI. OXA. ⁴BEN. GER. OXA. SUL. ⁵BEN. CLI. ERI. GER. OXA. SUL. ⁶AMP. AMSU. CEFT. PIP. ⁷AMP. AMSU. IMI. ⁸BEN. ERI. CLI. OXA. ⁹BEN. OXA.

Mortalidade e letalidade

Durante este estudo, a taxa de mortalidade bruta na UTIN foi de 7,1%. Além disso, a mortalidade proporcional relacionada à colonização foi de 12,5%, Tabela 1. Entre esses casos, a duração média entre a primeira colonização e o óbito foi de $6,2 \pm 7,1$ dias, Tabela 3.

A letalidade entre os neonatos colonizados foi de 12,8%, com uma tendência crescente de 16,7% em 2018 para 33,3% em 2022. Além disso, a proporção de mortes entre os neonatos colonizados e infectados foi de 22,2%, o que foi 53,7% maior do que nos neonatos apenas colonizados (10,5%). A ICS reduziu o tempo de sobrevida dos acometidos, Figura 1B.

Neonatos colonizados por BGN não fermentadoras (13,1%) mostraram uma forte correlação com letalidade, ligeiramente superior à observada para espécies fermentadoras (11,1%). No entanto, a letalidade mais alta deste estudo ocorreu em pacientes colonizados por CRO, atingindo 23,1%, Tabela 1. Essa colonização reduziu o tempo de sobrevida, Figura 1C.

A colonização por BGN com qualquer RAM aumentou o risco de morte (OR 5,50, $P=0,07$). Esse risco foi maior em neonatos colonizados por CRO (OR 3,09, $P=0,20$) e naqueles que desenvolveram ICS (OR 2,43, $P=0,36$), Tabela 4.

Dois fatores de risco notáveis para a morte entre os neonatos colonizados foram identificados: peso ao nascer abaixo de 750 gramas (OR 9,75, $P=0,04$) e encaminhamento de outros estabelecimentos de saúde (OR 7,20, $P=0,04$), Tabela 4.

Tabela 4. Preditores da letalidade em neonatos com colonização intestinal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

Variáveis	Colonizados Alta		Colonizados Óbito		Análise Univariada		Análise Multivariada	
	N	%	N	%	OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	P
Neonatos	41	87,2	6	12,8				
Mortes até 30 dias após colonização	-	-	6	100	1	1		
Sexo biológico								
Masculino	20	48,8	3	50				
Feminino	21	51,2	3	50	0,95 (0,17-5,28)	0,96		
Peso ao nascer (gramas)								
< 750	2	4,9	2	33,3	9,75 (1,07-89,20)	0,04*	11,72 (0,99-138,66)	0,05
750 - 999	6	14,6	-	-	1	1		
1.000 – 1.499	18	43,9	2	33,3	0,64 (0,11-3,89)	0,63		
1.500 – 2.499	12	29,3	2	33,3	1,21 (0,19-7,50)	0,84		
≥ 2.500	3	7,3	-	-	1	0,99		
Média ± DP	1.455,8 (± 579,4)		1.357,5 (± 795,2)		1	0,71		
Idade gestacional (semanas)								
< 28	7	19,5	2	33,3	2,07 (0,31-13,68)	0,45		
28 - 31	16	44,4	-	-	1	0,99		
32 - 36	9	25	2	33,3	1,50 (0,23-9,61)	0,67		
≥ 37	4	11,1	2	33,3	4 (0,55-29,27)	0,17		
Tipo de parto								
Cesáreo	28	71,8	2	33,3	0,20 (0,03-1,23)	0,08		
Vaginal	11	28,2	4	66,7				
Encaminhamento de outro hospital	5	12,2	3	50	7,20 (1,13-45,96)	0,04*	8,29 (1,07-64,10)	0,04**
Indicação de internação								
Baixo peso ao nascer (<1.500 g)	26	63,4	4	66,6	1,15 (0,19-7,07)	0,88		
Sistema digestório	6	14,6	0	0	1	1		
Sistema geniturinário	1	2,4	0	0	1	1		

Sistema nervoso	1	2,4	1	16,7	8 (0,43-148,86)	0,16
Sistema respiratório	7	17,2	1	16,7	0,97 (0,10-9,65)	0,98
Permanência na UTIN, média ± DP (dias)	50,6 (± 26,7)		40 (± 24)		0,98 (0,94-1,02)	0,36
Uso posterior de antimicrobianos	13	31,7	2	33,3	1,08 (0,17-6,65)	0,94
Média ± DP (dias)	21.2 (± 15)		5 (± 4,2)		0,93 (0,79-1,09)	0,38
Aminoglicosídeos	9	22	1	16,7	0,71 (0,07-6,89)	0,77
Média ± DP (dias)	7.3 (± 6,4)		2		0,82 (0,44-1,50)	0,51
Penicilinas	13	31,7	1	16,7	0,43 (0,05-4,07)	0,46
Média ± DP	9.2 (± 10,8)		2		0,73 (0,36-1,49)	0,39
Cefalosporinas primeira geração	1	2,4	1	16,7	8 (0,43-148,86)	0,16
Média ± DP (dias)	12		8		1,17 (0,87-1,56)	0,30
Cefalosporinas terceira geração	6	14,6	1	16,7	1,17 (0,12-11,81)	0,90
Média ± DP (dias)	5,8 (± 4,3)		2		0,87 (0,48-1,57)	0,64
Uso posterior de PICC	25	61	4	66,7	1,28 (0,21-7,82)	0,79
Média ± DP (dias)	13,8 (± 16,2)		4 (± 3,6)		0,92 (0,78-1,10)	0,36
Uso posterior de intubação	11	26,8	3	50	2,73 (0,48-15,59)	0,26
Média ± DP (dias)	13,7 (± 23,3)		6,3 (± 6,8)		1 (0,92-1,08)	0,92
Uso posterior de NP	15	36,6	2	33,3	0,87 (0,14-5,31)	0,88
Média ± DP (dias)	12,2 (± 12,6)		1,5 (± 0,7)		0,81 (0,49-1,34)	0,42
Classificação do colonizador						
BGN fermentadora	11	24,4	1	16,7	0,62 (0,07-5,88)	0,68
BGN não fermentadora	34	75,6	5	83,3		
Suscetibilidade do colonizador						
Suscetível	30	66,6	2	33,3	0,25 (0,04-1,52)	0,13
Resistente	12	26,7	4	66,7	5,50 (0,89-33,99)	0,07
MDR	3	6,7	-	-	1	0,99
Mecanismo de resistência						
Agente colonizador CRO	11	24,4	3	50	3,09 (0,54-17,59)	0,20
Agente colonizador ESBL	3	6,7	-	-	1	0,99
Infecção concomitante/subsequente	7	17,1	2	33,3	2,43 (0,37-15,95)	0,36

BGN: Bactéria Gram-negativa; CRO: Microrganismo Resistente aos Carbapenêmicos; CVU: Cateter Venoso Umbilical; DP: Desvio Padrão; ESBL: Beta-lactase de Espectro Estendido; IC: Intervalo Confidencial; NP: Nutrição Parenteral; OR: Odds Ratio; PICC: Cateter Central de Inserção Periférica. Entre os neonatos que receberam alta hospitalar, foram obtidas 36 respostas quanto à idade gestacional e 39 quanto ao tipo de parto. No período, ocorreram 45 colonizações no grupo que recebeu alta e seis entre os que foram a óbito. Todas as informações após a colonização referem-se ao primeiro episódio. * (análise univariada) e ** (análise multivariada) $P < 0,05$.

Surto

Um surto de colonização por *A. baumannii* foi identificado em setembro de 2021, com base na taxa de incidência média de CI-BGN por 1.000 paciente-dias. A incidência durante esse mês ultrapassou o limite de controle superior, Figura 3. Esse achado foi reforçado pelo fato de que, dos 29 casos de colonização por *A. baumannii* identificados neste estudo, 34,5% ocorreram nesse mês, todos suscetíveis aos antimicrobianos.

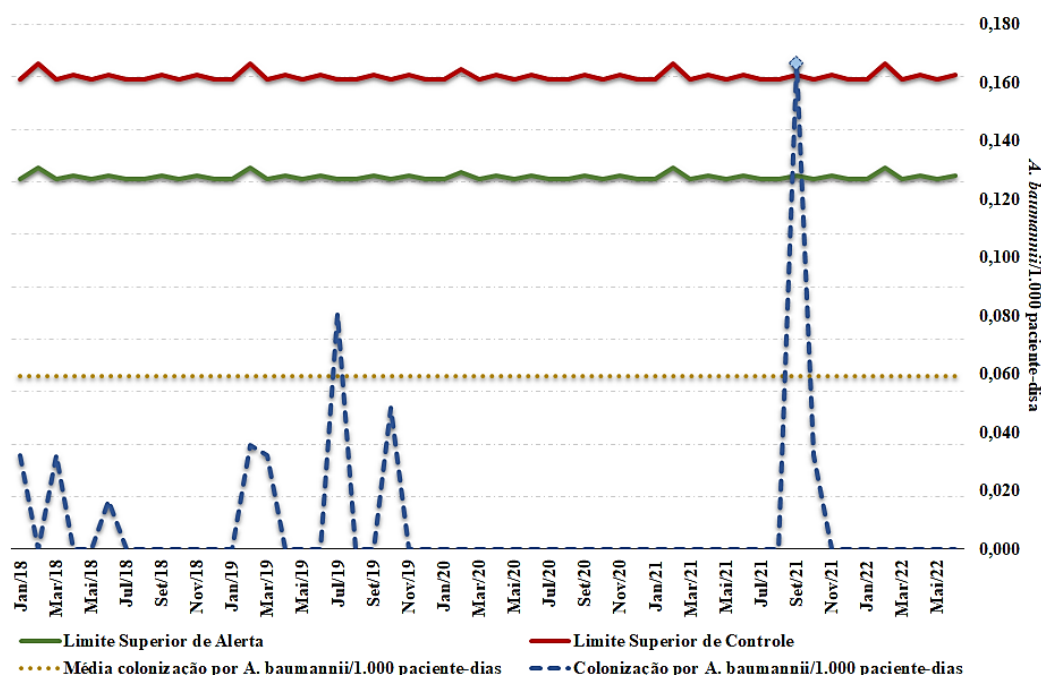


Figura 3. Nível endêmico de *Acinetobacter baumannii* por 1.000 paciente-dias colonizados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022. Limite de controle superior ($3\sigma+X$); limite de alerta superior ($2\sigma+X$); X: média de *A. baumannii*/1.000 paciente-dias (0,008).

Discussão

Este estudo constatou que 6,9% dos neonatos na UTIN estavam colonizados, e 19,1% deles desenvolveram ICS. Apenas um caso mostrou correspondência entre o patógeno da colonização e infecção, indicando que a colonização aumenta o risco de infecção indiretamente por meio da modulação da resposta imune, ao invés da translocação direta do patógeno (LEE *et al.*, 2021). Neonatos colonizados tiveram permanências hospitalares mais longas e taxas de mortalidade mais altas. Esses achados corroboram estudos anteriores (ARHOUNE *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2022), destacando a importância clínica da relação entre a colonização por BGN e a ICS em neonatos gravemente enfermos.

Entre 2018 e 2021, ocorreu um aumento absoluto na incidência de colonização por BGN. No entanto, houve uma redução na taxa ajustada para o número de pacientes e dias de hospitalização. Esses resultados sugerem melhorias na eficácia das medidas de prevenção e controle de infecções, especialmente contra microrganismos resistentes. A taxa de colonização diminuiu gradualmente ao longo de 2020, coincidindo com a implementação de uma intervenção de controle de infecções na instalação. Esses achados demonstram que a estratégia implementada reduziu a colonização e as infecções em 2020, alcançando sucesso semelhante a outras UTIN (MILLÁN-LOU *et al.*, 2022).

Em setembro de 2021, um aumento repentino na colonização por *A. baumannii* na UTIN indicou um surto dessa espécie. Apesar dos isolados não serem resistentes a antimicrobianos, ocorreu uma morte entre os acometidos, potencialmente atribuída a ICS por *K. aerogenes* associada à colonização. Evidências disponíveis sugerem que o surto pode ter se originado dentro do hospital, visto que amostras obtidas nos ralos da pia da UTIN revelaram a presença de *A. baumannii* suscetível aos antimicrobianos (dados não demonstrados).

A disseminação de *A. baumannii* na UTIN pode ter ocorrido por meio de profissionais de saúde ou objetos utilizados em procedimentos de saúde, destacando a importância da higiene das mãos e da limpeza do ambiente. A presença frequente dessa espécie patogênica no ambiente hospitalar é facilitada por seus fatores de virulência, como a formação de biofilme, o que é um desafio para erradicação (AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020).

Entre 2014 e 2015, surtos de *A. baumannii* foram observados na UTIN. Apesar das medidas de controle implementadas, a espécie ressurgiu um ano depois como agente de colonização e infecções invasivas, incluindo CRO. Esses eventos culminaram em três mortes entre os acometidos (DE ALMEIDA SANTOS *et al.*, 2019), evidenciando a persistência desse patógeno dentro da unidade ao longo dos anos e as dificuldades em sua eliminação completa (AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020).

Infecções por *A. baumannii* têm uma alta taxa de letalidade em neonatos gravemente enfermos, atingindo 70% (BARTAL; ROLSTON; NESHER, 2022). Essa espécie colonizou metade dos neonatos colonizados que morreram. Dos 29 isolados de *A. baumannii* obtidos de swabs anais, 31% eram CRO, com uma taxa de letalidade de 22,2%, quase o dobro da taxa geral. Esses resultados destacam a emergência desse patógeno na UTIN e a importância do monitoramento contínuo da CI-BGN por essa espécie (WANG *et al.*, 2022).

A triagem microbiológica de CI-BGN na UTIN é fundamental na identificação e redução da disseminação de microrganismos resistentes (MÄKLIN *et al.*, 2022). Cerca de 37,2% dos colonizadores exibem RAM, dos quais 16,7% foram classificados como MDR. No

entanto, a CI-BGN não é um preditor para ICS, pois apenas 11,1% dos neonatos colonizados desenvolvem infecções causadas pelo mesmo agente. Essas observações corroboram com estudos em países desenvolvidos (BÄR *et al.*, 2023) e em desenvolvimento (DIAS; SALEEM, 2019; ORMAN *et al.*, 2023).

A baixa concordância entre os agentes de colonização e aqueles responsáveis por ICS pode sugerir que a ocorrência de CI-BGN predispõe os indivíduos a infecção devido à reduzida resistência à colonização. No contexto da resistência à colonização, a microbiota intestinal limita a proliferação de patógenos por meio da competição nutricional, interações metabólicas, exclusão de nichos e respostas imunes do hospedeiro (KHAN *et al.*, 2021).

A CI-BGN em neonatos gravemente enfermos aumenta o risco de infecções invasivas devido à disbiose intestinal causada pelo estado grave de saúde, uso prolongado de antimicrobianos e dispositivos invasivos (BAEK *et al.*, 2023). Neste estudo, a CI-BGN foi associada a uma probabilidade de 19,1% de desenvolver infecções invasivas em neonatos.

Estudos anteriores com adultos colonizados por BGN CRO no mesmo hospital mostrou uma taxa semelhante de infecções invasivas, 20,5% (GOMIDES *et al.*, 2022). Embora as BGP tenham predominantemente causado as infecções observadas neste estudo, sabe-se que a disbiose intestinal cria um ambiente propício à proliferação de vários patógenos (WOZNIAK *et al.*, 2022). Esses achados apoiam ainda mais a hipótese de que a CI-BGN aumenta o risco de ICS, comprometendo especialmente a resistência à colonização.

Neste estudo, a prematuridade extrema e o BPN foram fatores de risco para a CI-BGN. A imaturidade do sistema imunológico em neonatos prematuros os torna mais susceptíveis a infecções e complicações gastrointestinais, como permeabilidade intestinal e alterações na motilidade. A exposição prolongada a antimicrobianos e dispositivos invasivos também acomete negativamente o desenvolvimento da microbiota intestinal, aumentando o risco de colonização (YANG *et al.*, 2022).

Este estudo identificou complicações digestivas, como malformações gastrointestinais, como um fator de risco intrínseco para a CI-BGN. Procedimentos cirúrgicos e dependência de NP são comumente observados nessas comorbidades, aumentando a probabilidade de CI-BGN (RAO *et al.*, 2020). A própria intervenção cirúrgica pode causar danos à barreira intestinal e gerar estresse, facilitando a colonização por patógenos (CERDÓ *et al.*, 2022).

A NP é crucial para fornecer nutrientes a neonatos gravemente enfermos com limitações gastrointestinais (INDRIO *et al.*, 2022). No entanto, ela não oferece a mesma diversidade nutricional da alimentação enteral, o que pode levar à disbiose intestinal (WOZNIAK *et al.*, 2022). Seu uso prolongado e exclusivo compromete a função imunológica, aumenta a

permeabilidade intestinal e facilita a translocação bacteriana (SENN *et al.*, 2020). Neste estudo, a NP também foi um fator de risco para a CI-BGN.

O uso prévio de antimicrobianos tem sido consistentemente associado à CI-BGN na UTIN (SENN *et al.*, 2020). A antibioticoterapia impacta negativamente a microbiota intestinal, reduzindo sua diversidade e favorecendo a seleção de bactérias resistentes. A colonização por BGN MDR prolonga a hospitalização, limita as opções terapêuticas e potencializa a exposição a antimicrobianos de amplo espectro, aumentando os riscos de efeitos adversos e complicações neonatais (RAYMOND *et al.*, 2016).

Este estudo encontrou uma associação significativa entre o uso prévio de antimicrobianos, especialmente os de amplo espectro, e uma incidência mais alta de CI-BGN em neonatos. Mais de um terço dos neonatos colonizados mostrou RAM. Além disso, 27,4% das bactérias colonizadoras eram CRO, o que foi associado a um risco de mortalidade 3,09 vezes maior e uma taxa de letalidade de 23,1%.

A incidência de colonização por bactérias CRO apresentou variação temporal, sendo observada principalmente em 2018 e 2019. Essa flutuação pode estar relacionada aos protocolos terapêuticos empíricos adotados na UTIN (BAEK *et al.*, 2023; GOMIDES *et al.*, 2022). Durante esse período, a taxa de colonização por paciente-dias sob uso de antimicrobianos foi maior em comparação com 2020 e 2021. A ampla disponibilidade de beta-lactâmicos poderia contribuir para a alta prevalência de CRO, aumentando assim a pressão seletiva na população colonizadora de neonatos (BAH *et al.*, 2023).

A CI-BGN resistentes, especialmente CRO, é um desafio significativo em UTIN, pois está associada a um aumento no tempo de internação e maior letalidade (CECCARELLI *et al.*, 2022). Este estudo identificou uma taxa de letalidade notável entre os neonatos colonizados por isolados resistentes. Aproximadamente 70% dos neonatos colonizados haviam recebido tratamento antimicrobiano anterior, o que se correlacionou com um aumento médio no tempo de internação de 53,2 dias em comparação com uma média geral de 49,3 dias entre os neonatos colonizados.

O risco de colonização por BGN aumenta a cada dia de permanência na UTIN. Neonatos colonizados por CRO têm maior probabilidade de apresentar uma permanência prolongada no hospital e desenvolver infecção por esses microrganismos. Fatores que mantêm os neonatos sob exposição prolongada a riscos de transmissão, como profissionais de saúde, uso de dispositivos invasivos e uso prolongado de antimicrobianos, podem contribuir para essa associação (CECCARELLI *et al.*, 2022).

Foram registradas duas ICS em neonatos colonizados por CRO, representando um aumento no risco de transmissão nosocomial. Essas infecções foram causadas por *E. cloacae* e *S. epidermidis*, ambas exibindo alguma RAM. A infecção por *E. cloacae* resultou em morte. O intervalo médio entre a primeira colonização e o óbito foi de 6,2 dias, enfatizando a importância de intervenções rápidas para reduzir a mortalidade associada à colonização.

A taxa global de mortalidade na UTIN foi significativa, com sete óbitos a cada 100 internados. Entre os colonizados, a taxa de mortalidade foi ainda maior, com 12,5 óbitos ocorrendo dentro de 30 dias da primeira colonização. A ICS aumentou a chance de morte em 2,5 vezes, assim como a colonização por BGN resistentes (5,5 vezes) e CRO (3 vezes). Esses resultados destacam ainda mais a associação entre a colonização por BGN, especialmente isolados resistentes, e a mortalidade aumentada, alinhando-se com estudos anteriores (EDWARDS *et al.*, 2023; GOMIDES *et al.*, 2022).

Este estudo destaca o valor preditivo limitado da triagem neonatal para ICS, sublinhando a importância de uma administração cautelosa de antimicrobianos adaptada às circunstâncias locais específicas (SEIDEL *et al.*, 2018). Pesquisas adicionais apoiam a ligação entre o agente colonizador e o início de ICS (ALMASIAN TEHRANI *et al.*, 2023; CAPASSO *et al.*, 2021; ORMAN *et al.*, 2023). Portanto, sugere-se uma abordagem prudente com base na suscetibilidade das BGN para conter sua propagação dentro da UTIN. Pesquisas futuras devem se concentrar em reunir evidências específicas para a unidade, sendo crucial abordar os riscos da cultura retal de rotina na gestão diagnóstica.

Implementar a triagem rápida e eficaz para microrganismos e medidas de controle contra a resistência bacteriana reduz o risco de disseminação de patógenos e prevenir as mortes neonatais (FLANNERY *et al.*, 2022). Adotar medidas para minimizar a CI-BGN assintomática evita a progressão de infecções invasivas (VOS *et al.*, 2022). A identificação rápida da colonização permite identificar fontes de infecção hospitalar e avaliar a eficácia das medidas de controle (TANG *et al.*, 2020). Programas ativos de triagem microbiológica têm reduzido as IRAS (MONEGRO; MUPPIDI; REGUNATH, 2022).

Conclusão

Entre 2018 e 2022, uma incidência significativa de CI-BGN foi observada entre os neonatos na UTIN do HC-UFG. Essa colonização esteve associada a um aumento no risco de ICS, evolução clínica negativa, hospitalização prolongada e aumento da mortalidade. No entanto, os resultados indicam que a colonização nem sempre resulta em infecção, destacando a importância do monitoramento de neonatos colonizados para otimizar as práticas de higiene

na unidade. Ações como a adequada higiene das mãos, a remoção precoce de dispositivos invasivos, práticas rigorosas de desinfecção durante cirurgias digestivas e programas de gestão de antimicrobianos são essenciais para reduzir os fatores de risco associados à colonização por BGN na UTIN. Além disso, é crucial enfatizar que os dados fornecidos por swabs anais não devem ser usados para iniciativas preventivas, a menos que haja suspeita clínica de infecção. Pesquisas adicionais são cruciais para compreender os mecanismos subjacentes e aprimorar estratégias preventivas, reduzindo a morbimortalidade neonatal na UTIN e fornecendo conhecimento para prevenir e controlar a colonização.

Contribuições dos Autores

Isadora Caixeta da Silveira Ferreira: Conceituação; Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; Redação - rascunho original; Redação - revisão e edição. *Ralciane de Paula Menezes*: Conceituação; Supervisão; Redação - rascunho original; Redação - revisão e edição. *Aline Diulia Costa, Izabella Clara de Brito Machado, Mallu Santos Mendonça Lopes e Thiago Alves de Jesus*: Curadoria de dados; Investigação; Metodologia. *Lúcio Borges de Araújo*: Análise formal; Metodologia; Programas; Supervisão; Validação. *Denise Von Dolinger de Brito Röder*: Curadoria de dados; Aquisição de financiamento; Administração de projetos; Recursos; Supervisão; Redação - rascunho original; Redação - revisão e edição.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por fornecer periódicos e bolsas de pesquisa científica. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) por bolsas de pesquisa de graduação.

Fontes de Financiamento

FAPEMIG [Nº APQ-00965, 2018].

Declaração de Conflitos de Interesse

Todos os autores declaram não ter conflitos de interesse.

4.2 *Staphylococcus* spp. resistentes à oxacilina: impactos na letalidade em uma UTIN no Brasil - enfrentando a tempestade perfeita

Autores:

Isadora Caixeta da Silveira Ferreira^a, Ralciane de Paula Menezes^{b*}, Thiago Alves de Jesus^c, Izabella Clara de Brito Machado^c, Mallu Santos Mendonça Lopes^c, Lúcio Borges de Araújo^d, Daniela Marques de Lima Mota Ferreira^c, Denise Von Dolinger de Brito Röder^f

Afiliações:

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^b Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^c Graduação em Biomedicina, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^d Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^e Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^f Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

Autora correspondente:

Ralciane de Paula Menezes, Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Rua Piauí, 776, Umuarama, Uberlândia, MG, 38405-317, Brasil. *E-mail*: ralciane@ufu.br. Telefone: 55 34 3225-8466.

Resumo

Introdução: Os CoNS são responsáveis por 53-78% das sepses neonatais tardias, frequentemente desenvolvendo resistência à oxacilina e representando desafios terapêuticos. A variação geográfica na RAM destaca o papel crucial de estudos epidemiológicos em UTINs. *Objetivo:* Analisar a incidência, fatores de risco, susceptibilidade antimicrobiana e letalidade em neonatos com infecções invasivas por ORS. *Métodos:* Estudo de coorte retrospectivo envolvendo a revisão de prontuários de neonatos admitidos em uma UTIN entre janeiro de 2015 e junho de 2022. A vigilância epidemiológica foi conduzida utilizando formulários da *National*

Health Security Network. Resultados: Entre os 1.610 neonatos, 193 (12%) desenvolveram infecções por ORS, principalmente na corrente sanguínea (96,8%). A incidência destas infecções/paciente-dia diminuiu 51,8% entre 2016 (8,3) e 2022 (4). A idade média dos neonatos acometidos foi de $24 \pm 23,3$ dias. A prescrição prévia de cefalosporinas de quarta geração (OR=14,36, $P < 0,01$) emergiu como fator de risco na análise multivariada. *Staphylococcus epidermidis* foi a espécie mais prevalente (60,1%), com um isolado apresentando perfil "suscetível, aumentando exposição" à vancomicina. Adicionalmente, 2% dos patógenos eram extensivamente resistentes aos antimicrobianos (XDR). Infecções por ORS foram associadas a internações hospitalares prolongadas (16 para 54,5 dias) e aumento da mortalidade (10,2% para 19,2%). O tempo médio entre a infecção por ORS e o óbito foi de $23,8 \pm 21,4$ dias. *Conclusão:* A alta incidência de infecções por ORS foi associada a hospitalizações prolongadas e aumento da mortalidade, destacando a complexidade dessa situação - uma "tempestade perfeita". Isso destaca a urgência de implementar intervenções eficazes para gerenciar e prevenir infecções por ORS na UTIN.

Palavras-chave: Controle de Infecções; Infecções Estafilocócicas; Resistência Beta-Lactâmica; Saúde Infantil; Sepses Neonatal; Serviços de Vigilância Epidemiológica.

Introdução

As infecções representam 33% (680.000) das mortes neonatais (DRAMOWSKI *et al.*, 2022). Dessas, a sepsis neonatal causa 1,3 milhão de casos e 200.000 mortes/ano (KONTOU *et al.*, 2023), podendo se manifestar nas primeiras 72 horas de vida ou como LOS após esse período. A LOS é frequentemente desencadeada por CoNS (53-78%) (RALLIS *et al.*, 2023).

CoNS frequentemente adquirem resistência à oxacilina (CHIUSAROLI *et al.*, 2022). Consequentemente, glicopeptídeos tornou-se a principal classe antimicrobiana eficaz contra ORS. No entanto, seu uso generalizado aumentou progressivamente o risco de resistência (JOSEPH, 2020).

A RAM em infecções associadas à assistência à saúde neonatal varia geograficamente, destacando a inadequação de uma abordagem terapêutica universal. A antibioticoterapia deve ser orientada por dados epidemiológicos locais. Logo, a falta de informações sobre patógenos em países em desenvolvimento enfatiza a necessidade de análises para informar práticas clínicas com as evidências mais recentes (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE), 2021).

Portanto, este estudo buscou analisar a incidência, fatores de risco, susceptibilidade antimicrobiana e letalidade de isolados de ORS associados a infecções invasivas em uma UTIN no Brasil.

Métodos

Desenho, cenário e população do estudo

Este estudo de coorte retrospectivo foi conduzido na UTIN do HC-UFU, Brasil, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (nº 2.173.884/2017) (Anexo A). Foram analisados os prontuários de neonatos admitidos entre 1º de janeiro de 2015 e 30 de junho de 2022. O HC-UFU é um hospital público terciário reconhecido regionalmente por sua UTIN, que conta com 20 leitos.

Neonatos que permaneceram na UTIN por mais de 24 h foram incluídos, sendo contados uma única vez mesmo em casos de readmissão. Infecções causadas pela mesma espécie com o mesmo padrão de susceptibilidade antimicrobiana, em um intervalo de 15 dias, foram excluídas. Participantes sem infecções por ORS e/ou aqueles com infecções invasivas causadas por outras espécies foram excluídos. A vigilância foi realizada por meio do monitoramento epidemiológico utilizando o NHSN (O'LEARY *et al.*, 2022) (Anexo B).

Os participantes foram categorizados em dois grupos: grupo controle (neonatos sem infecção) e grupo infectado (neonatos com infecção por ORS). Os participantes infectados foram ainda subdivididos com base nos desfechos clínicos (alta da UTIN ou óbito).

Análises microbiológicas

A confirmação da infecção de corrente sanguínea neonatal por ORS foi realizada por hemocultura, utilizando o sistema BACT/Alert® (BioMérieux, EUA). Para outros sítios acometidos, as amostras foram cultivadas em placas de ágar sangue, e a identificação da espécie, juntamente com os testes de susceptibilidade antimicrobiana, foi determinada utilizando o sistema Vitek2® (BioMérieux, França), seguindo as diretrizes do BrCAST. As amostras clínicas foram coletadas conforme os protocolos médicos locais.

Análises de dados

A análise dos dados foi realizada com o IBM SPSS for Windows® (IBM Corp., Armonk, EUA), considerando significância estatística para $P < 0,05$. Análises de regressão logística univariada e multivariada foram empregadas para identificar fatores de risco. O método Kaplan-Meier foi adotado para estimar a probabilidade de sobrevida de neonatos infectados.

Definições

A análise da incidência de infecção por ORS envolveu a taxa de incidência (BOVBJERG, 2020) e incidência por 1.000 paciente-dias (LA *et al.*, 2020). As incidências por paciente-dias foram determinadas considerando os dias de uso prévio de dispositivos invasivos e categorias antimicrobianas (WONG *et al.*, 2022). O nível endêmico das infecções foi estabelecido seguindo metodologia prévia (ROSSI *et al.*, 2019). A mortalidade foi definida como a proporção de óbitos entre os neonatos incluídos, enquanto a letalidade foi a proporção de óbitos entre os participantes com infecções por ORS (FIGUEIREDO *et al.*, 2021). Os isolados de ORS foram classificados como MDR. Para serem considerados XDR, os isolados demonstraram resistência a pelo menos um agente em todas as categorias antimicrobianas testadas, exceto duas ou menos (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

Resultados

Caracterização da população

Este estudo incluiu 1.610 neonatos, dos quais 12% (193) apresentaram infecções por ORS. A maioria dos casos acometeu pacientes do sexo masculino (50,8%; 98/193), prematuros (<37 semanas completas de gestação) (82,2%; 153/186) com BPN (<2.500 gramas) (82,9%; 160/193), Tabela 5. O peso médio ao nascer foi de 1.441±877,4 gramas, e a idade média na primeira infecção foi de 24±23,3 dias.

Entre os neonatos infectados, a cesariana foi o parto predominante (77,1%; 145/188), e em alguns casos (9,8%; 16/163), houve RPM 48 horas antes. Nesse grupo, as principais razões para a admissão na UTIN foram peso ao nascer inferior a 1.500 gramas (68,4%; 132/193) e complicações relacionadas ao sistema digestório (10,4%; 20/193), Tabela 5.

Tabela 5. Fatores de risco associados à infecção invasiva por ORS na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

Variáveis	Controle		Infectado		Análise Univariada		Análise Multivariada	
	N	%	N	%	OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	P
Neonatos	1.417	88	193	12				
Sexo biológico								
Masculino	778	54,9	98	50,8				
Feminino	639	45,1	95	49,2	1,18 (0,87-1,59)	0,28		
Peso ao nascer (gramas)								
< 750	69	4,9	46	23,8	6,11 (4,06-9,21)	0,01*	2,89 (1,46-5,72)	0,01**
750 - 999	89	6,3	35	18,1	3,31 (2,16-5,05)	0,01*		
1.000 - 1.499	208	14,7	51	26,4	2,09 (1,47-2,97)	0,01*		
1.500 - 2.499	581	41	28	14,5	0,24 (0,16-0,37)	0,01*		
≥ 2.500	470	33,2	33	17,1	0,42 (0,28-0,61)	0,01*		
Média ± DP	2.114,7 (±896,8)		1.441 (±877,4)		1	0,01*		
Idade gestacional (semanas)								
< 28	121	9	64	34,4	5,3 (3,71-7,56)	0,01*		
28 - 31	249	18,5	63	33,9	2,25 (1,61-3,14)	0,01*		
32 - 36	582	43,3	26	14	0,21 (0,14-0,33)	0,01*		
≥ 37	391	29,1	33	17,7	0,53 (0,35-0,78)	0,01*		
Tipo de parto								
Cesáreo	1,053	77,1	145	77,1	1 (0,7-1,44)	0,99		
Vaginal	313	22,1	43	22,9				
PROM (horas)								
≥ 48	109	9,7	16	9,8	1,02 (0,59-1,77)	0,95		
Indicação de internação								
Baixo peso ao nascer (< 1.500 gramas)	366	25,8	132	68,4	6,21 (4,49-8,61)	0,01*	0,4 (0,22-0,74)	0,01**
Sistema digestório	65	4,6	20	10,4	2,4 (1,42-4,07)	0,01*		
Sistema respiratório	769	54,3	15	7,8	0,07 (0,04-0,12)	0,01*	0,19 (0,1-0,36)	0,01**

Sistema cardiovascular	133	9,4	15	7,8	0,81 (0,47-1,42)	0,47		
Sistema nervoso	77	5,4	10	5,2	0,95 (0,48-1,87)	0,88		
Sistema geniturinário	7	0,5	1	0,5	1,05 (0,13-8,57)	0,96		
Permanência na UTIN, média ± DP (dias)	16 (±16,1)		54,5 (±34,7)		1,06 (1,05-1,07)	0,01*	1,08 (1,07-1,1)	0,01**
Uso prévio de antimicrobianos	590	41,6	136	70,5	3,34 (2,41-4,64)	0,01*		
Média ± DP (dias)	8,1 (±7,8)		9,5 (±8,1)		1,05 (1,03-1,07)	0,01*		
Penicilinas	534	37,7	125	64,8	3,04 (2,22-4,16)	0,01*		
Média ± DP (dias)	7,2 (±5,9)		7,8 (±5,1)		1,07 (1,04-1,09)	0,01*		
Aminoglicosídeos	456	32,2	105	54,4	2,51 (1,85-3,41)	0,01*		
Média ± DP (dias)	5,9 (±3,9)		6 (±3,7)		1,09 (1,05-1,13)	0,01*	0,93 (0,88-0,98)	0,01**
Glicopeptídeos	41	2,9	19	9,8	3,66 (2,08-6,46)	0,01*		
Média ± DP (dias)	9,6 (±9)		6,9 (±4,8)		1,05 (1-1,11)	0,03*		
Cefalosporinas primeira geração	60	4,2	8	4,1	0,98 (0,46-2,08)	0,95		
Média ± DP (dias)	4,9 (±6,9)		3,9 (±2,5)		0,98 (0,87-1,1)	0,71		
Cefalosporinas terceira geração	87	6,1	22	11,4	1,97 (1,2-3,22)	0,01*		
Média ± DP (dias)	7,1 (±5,3)		5,7 (±4,1)		1,04 (0,98-1,1)	0,20	0,86 (0,77-0,96)	0,01**
Cefalosporinas quarta geração	36	2,5	24	12,4	5,45 (3,17-9,35)	0,01*	14,36 (3,15-65,51)	0,01**
Média ± DP (dias)	8,8 (±7,7)		6,5 (±3,5)		1,11 (1,04-1,18)	0,01*	0,78 (0,64-0,96)	0,02**
Uso prévio de NP	542	38,2	164	85	9,13 (6,06-13,74)	0,01*	4,61 (2,42-8,79)	0,01**
Média ± DP (dias)	11,3 (±7,1)		13 (±9,1)		1,09 (1,07-1,11)	0,01*		
Uso prévio de PICC	762	53,8	156	80,8	3,62 (2,5-5,26)	0,01*	1,94 (1,03-3,65)	0,04**
Média ± DP (dias)	12,4 (±9,3)		14,9 (±13)		1,04 (1,03-1,06)	0,01*	0,91 (0,88-0,94)	0,01**
Uso prévio de intubação	518	36,6	135	69,9	4,04 (2,92-5,6)	0,01*		
Média ± DP (dias)	7,4 (±10,4)		13,1 (±17,1)		1,06 (1,04-1,07)	0,01*		
Uso prévio de CVU	425	30	125	64,8	4,29 (3,13-5,89)	0,01*		
Média ± DP (dias)	4,2 (±2,7)		4,4 (±2,8)		1,2 (1,14-1,26)	0,01*	0,88 (0,81-0,96)	0,01**
Uso prévio de cateter vesical	196	13,8	26	13,5	0,97 (0,62-1,51)	0,89		
Média ± DP (dias)	7,8 (±8,1)		4,8 (±3,2)		0,96 (0,91-1,02)	0,16		
Uso prévio de dreno	54	3,8	16	8,3	2,28 (1,28-4,07)	0,01*		
Média ± DP (dias)	7,1 (±7,1)		10,2 (±6,2)		1,08 (1,03-1,14)	0,01*		

Uso prévio de flebotomia	31	2,2	11	5,7	2,7 (1,34-5,47)	0,01*
Média ± DP (dias)	8,3 (±7,1)		13,4 (±12,4)		1,08 (1,03-1,14)	0,01*

CVU: Cateter Venoso Umbilical; DP: Desvio Padrão; IC: Intervalos de Confiança; NP: Nutrição Parenteral; OR: Odds Ratio; PICC: Cateter Central de Inserção Periférica; PROM: Ruptura Prematura de Membranas; UTIN: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Entre os neonatos do grupo de controle, foram obtidas 1.343 respostas sobre a idade gestacional, 1.366 sobre o tipo de parto e 1.127 sobre a PROM. Entre os neonatos infectados, foram obtidas 186 respostas sobre a idade gestacional, 188 sobre o tipo de parto e 163 sobre a PROM. Todas as informações anteriores à infecção referem-se ao primeiro episódio de infecção por ORS. * (análise univariada) e ** (análise multivariada) $P < 0,05$.

Indicadores epidemiológicos

A incidência média de ORS foi de 5,8/1.000 paciente-dias, com uma redução de 33% entre 2016 e 2021, alcançando 5,5/1.000 paciente-dias, Tabela 6. Em abril de 2019, essa incidência média ultrapassou o limite de controle superior, Figura 4. Nesse período, ocorreram 11 ICS-ORS em seis neonatos, todas atribuídas a CoNS, predominantemente *S. epidermidis* (63,6%; 7/11). No entanto, em apenas dois casos foram identificadas as mesmas espécies com o mesmo perfil de suscetibilidade antimicrobiana. Nenhuma fatalidade ocorreu entre os indivíduos acometidos naquele mês.

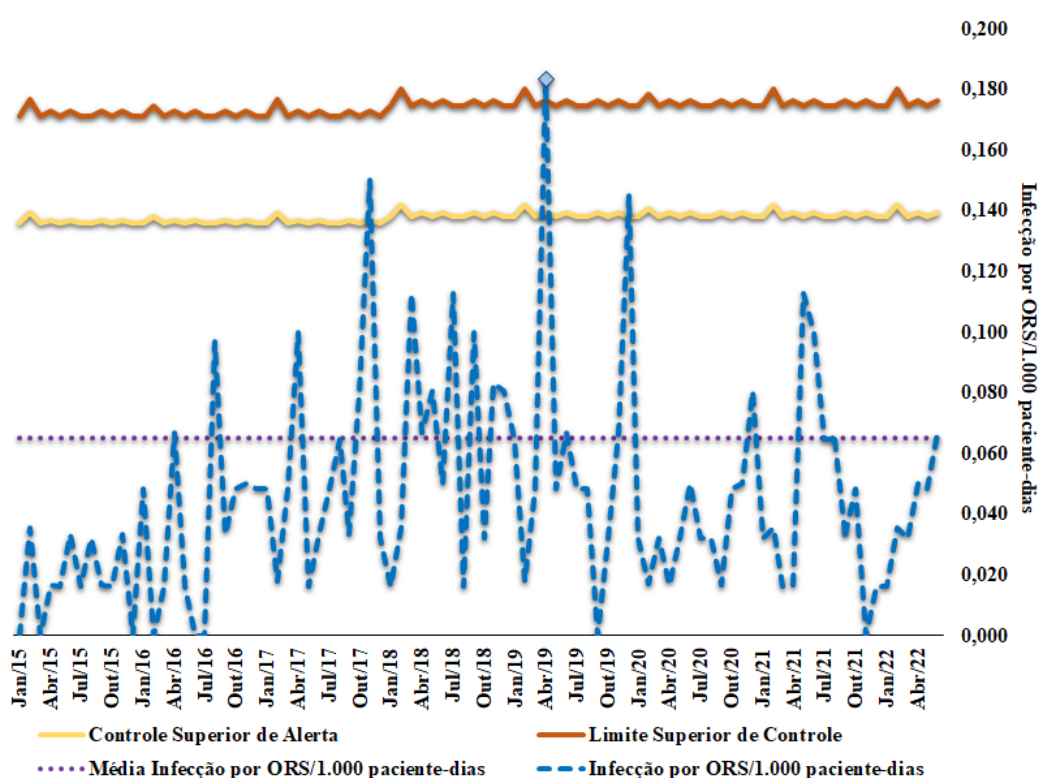


Figura 4. Nível endêmico de infecção invasiva por ORS/1.000 paciente-dias na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

Limite de controle superior ($3\sigma+X$); limite de alerta superior ($2\sigma+X$); X: média das infecções invasivas por ORS/1.000 paciente-dias (0,045).

Dos tipos de dispositivos utilizados nos pacientes da UTIN, o CVU foi associado ao maior risco de infecção por ORS (53,6/1.000 paciente-dias). A prescrição antimicrobiana prévia foi associada com uma incidência de infecção de 22,3/1.000 paciente-dias, sendo as cefalosporinas de quarta geração as mais utilizadas (50,7/1.000 paciente-dias), Tabela 6.

A taxa de mortalidade global foi de 10,2%, enquanto a taxa de letalidade foi de 19,2%. As taxas de letalidade diminuíram de 2015 (8,3%) para 2022 (0). A espécie mais letal foi *S.*

capitis (26,7%), Tabela 6, reduzindo em 25% a probabilidade de sobrevivência em 15 dias de hospitalização dos acometidos ($P=0,114$), Figura 5. A maioria das infecções por ORS ocorreu até 30 dias antes do óbito (84,6%; 33/49). O tempo médio entre a infecção e o desfecho fatal foi de $23,8 \pm 21,4$ dias.

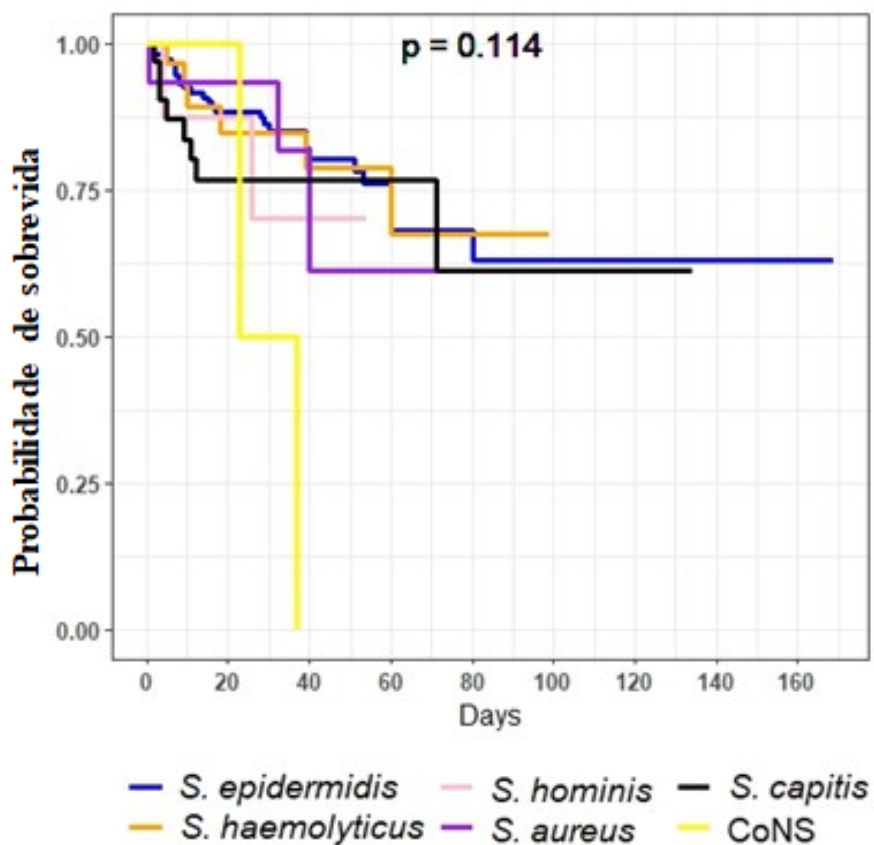


Figura 5. Distribuição de ORS em relação à curva de Kaplan-Meier na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

Tabela 6. Epidemiologia da infecção invasiva por ORS na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

Indicadores Epidemiológicos	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Taxa de incidência (%)	8,5	16,9	13,9	15,1	12,8	9,6	10,6	8,3	12
Incidência/1.000 paciente-dias	4,8	8,3	6,7	6,4	6	4,8	5,5	4	5,8
Incidência por dispositivo invasivo/1.000 paciente-dias									
Cateter venoso umbilical	24,3	62,8	57,2	53	58,8	59	76,6	31,6	53,6
Dreno	9,8	32,2	29,8	23	31	54,5	26,3	111,1	29,1
Flebotomia	0	11,5	50	33,9	29,4	32,2	44,4	21,7	27,2
Intubação	17,7	31	24,2	25,4	27,5	19,7	27	16,5	24,1
Nutrição parenteral	12,5	22,9	19,5	22,6	23,7	18,2	20,7	14,2	19,9
Cateter vesical	64,5	3,8	70,2	54,9	30,9	20,1	38,1	17,2	15,8
Cateter central de inserção periférica	11,4	20,3	12	13,6	14	12,2	12,2	11,5	13,2
Incidência por antimicrobiano/1.000 paciente-dias	16,9	33,7	24,6	26,4	22,5	19,6	22,6	11,5	22,3
Cefalosporinas quarta geração	37	106,4	50,5	49,4	27	56,6	74,1	0	50,7
Glicopetídeos	38,1	82	44,4	0	12	35,3	62,5	22,7	36
Aminoglicosídeos	15,5	49,7	36,4	43,9	33,7	25,9	30,8	11,2	31,6
Penicilinas	15,7	36,8	31,6	33	27	20,2	28,1	12,6	26
Taxa de mortalidade (%)	13,5	9,7	17,4	12	9,9	8,8	5,7	5,3	10,2
Taxa de letalidade (%)	8,3	23,8	32,1	26,5	14,3	12,5	17,8	0	19,2
CoNS	9,1	23,8	32,1	24,2	15,6	12	18,5	0	19,4
<i>Staphylococcus capitis</i>	50	50	66,7	33,3	11,1	0	20	0	26,7
<i>Staphylococcus hominis</i>	0	0	0	50	0	0	0	0	20
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0	50	50	0	20	18,2	0	18,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	18,7	31,8	19,2	16	11,1	13,3	0	17,6
CoPS	0	33,3	50	50	0	0	0	0	21,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	50	50	50	0	0	0	0	23,1
Número de isolados									
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	17	25	33	28	20	15	3	151

<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	2	4	2	4	5	11	4	32
<i>Staphylococcus capitis</i>	3	2	3	6	10	1	5	1	31
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	3	4	2	2	0	1	3	15
<i>Staphylococcus hominis</i>	0	0	2	4	2	1	1	0	10
<i>Staphylococcus warneri</i>	0	0	3	1	1	0	0	4	9
CoNS	0	2	0	0	0	0	0	0	2
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	1

CoNS: *Staphylococcus* coagulase-negativa; CoPS: *Staphylococcus* coagulase-positiva. As informações anteriores à infecção analisadas na incidência referem-se ao primeiro episódio de infecção invasiva por ORS. O uso de antimicrobianos e dispositivos invasivos refere-se ao período antes da infecção.

Caracterização das infecções

ORS representaram 86,6% (251/290) dos isolados na UTIN neste estudo. Todos os isolados de *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* e *Staphylococcus pseudintermedius* eram ORS. Altas proporções de ORS foram encontradas em *S. epidermidis* (94,4%; 151/160), *S. capitis* (93,9%; 31/33) e *Staphylococcus warneri* (90%; 9/10), enquanto *Staphylococcus aureus* teve uma proporção mais baixa (38,5%) (cálculos não apresentados).

Houve 249 infecções por ORS em 193 neonatos, com uma média de 1,29 episódios por paciente. Um total de 251 isolados foram identificados, incluindo dois casos de infecções mistas. A maioria dos isolados (93,6%; 235/251) era CoNS, seguido por *S. aureus* (6%; 15/251) e *S. pseudintermedius* (0,4%; 1/251). *S. epidermidis* foi a espécie mais prevalente (60,1%; 151/251), Tabela 6. Além disso, 25,5% dos isolados apresentaram crescimento adicional em culturas microbiológicas dentro de 5 dias, com 25,1% (59/235) sendo CoNS e 31,5% (5/16) sendo *Staphylococcus* coagulase-positiva (CoPS) (dados não demonstrados).

A maioria das infecções por ORS ocorreu na corrente sanguínea (96,8%; 243/251), seguida pelo líquido cefalorraquidiano (LCR) (2%; 5/251) e pelo trato urinário (1,2%; 3/251). Houve dois casos nos quais a mesma espécie com um perfil de suscetibilidade antimicrobiana idêntico foi detectada tanto no sangue quanto na urina na mesma data, e outro caso semelhante de detecção no LCR 37 dias após a ICS.

Dentre os isolados de ORS, foram observadas taxas elevadas de resistência contra sulfametoxazol+trimetoprima (59,8%; 147/246), gentamicina (59,2%; 145/245) e eritromicina (55,3%; 137/248). Um isolado (*S. epidermidis*) foi considerado suscetível após exposição aumentada à vancomicina, Figura 6.

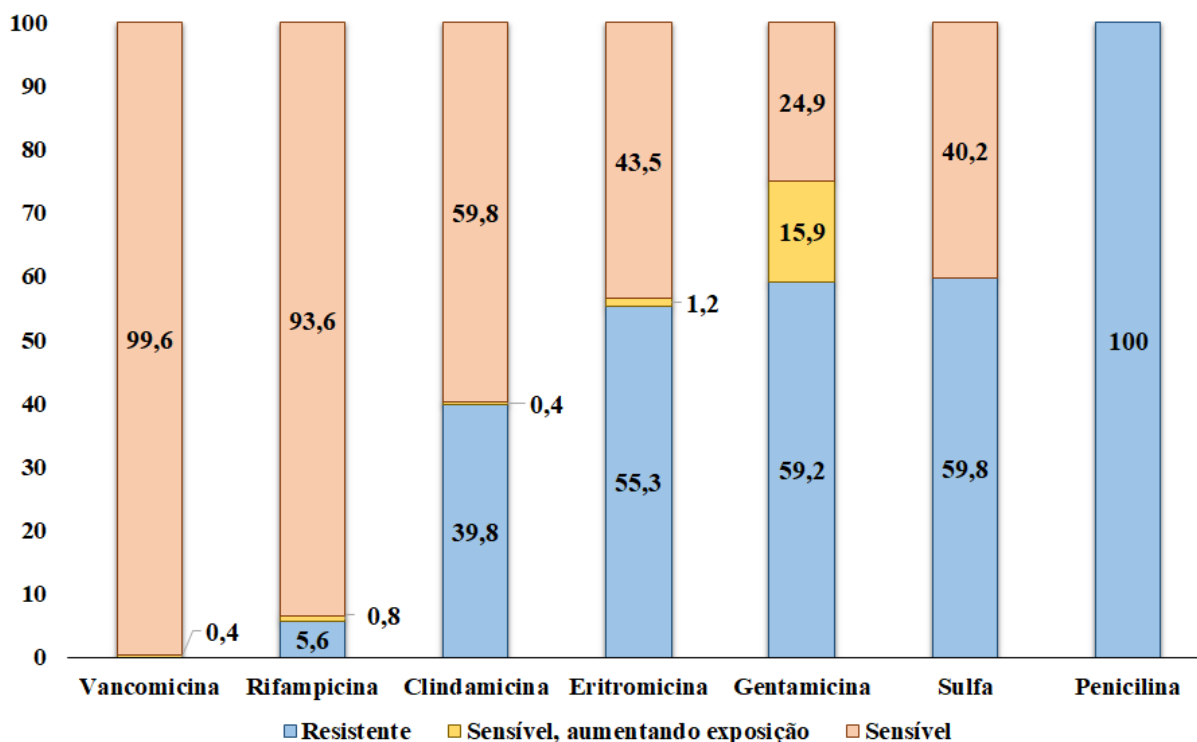


Figura 6. Percentual de resistência antimicrobiana em infecções invasivas por ORS na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

SULFA: Sulfametoxazol+trimetoprima.

Entre os patógenos ORS, 98% (246/251) eram MDR, e 2% (5/251) eram XDR, exibindo suscetibilidade apenas à vancomicina. Desses casos de XDR, 80% eram *S. haemolyticus* (4/5) e 20% eram *S. epidermidis* (1/5). Dos *S. haemolyticus*, 12,5% (4/32) eram XDR. Nenhum dos pacientes acometidos nessa categoria faleceu.

Fatores de risco para infecção

Na análise multivariada, o peso ao nascer inferior a 750 g surgiu como o único fator de risco intrínseco significativo para infecção por ORS ($P<0,01$; OR=2,89). A hospitalização prolongada aumentou esse risco em 1,08 vezes ($P<0,01$). O uso de CVU ($P=0,04$) e NP ($P<0,01$) também se mostraram significativos na análise multivariada, elevando as chances de infecção por ORS em até 4,61 vezes, Tabela 5.

A prescrição antimicrobiana prévia destacou-se como um preditor independente ($P<0,01$; OR=3,34) para ORS. Na análise multivariada, as cefalosporinas de quarta geração ($P<0,01$; OR=14,36) mantiveram sua significância estatística, Tabela 5.

A infecção por ORS foi significativamente ($P<0,01$) associada à hospitalização prolongada, com média de $54,5\pm 34,7$ dias para neonatos infectados, Tabela 5. Além disso, ela

esteve correlacionada com taxas de mortalidade estatisticamente mais altas ($P<0,01$) em comparação com o grupo de controle.

Preditores da letalidade

A maioria (89,2%; 33/37) dos neonatos infectados que morreram recebeu tratamento antimicrobiano, com média de $17,1\pm 16,6$ dias. No entanto, a proporção daqueles tratados com glicopeptídeos foi menor entre os que morreram (59,5%; 22/37) em comparação com aqueles que tiveram alta (77,6%; 121/156). A análise multivariada indicou que a flebotomia ($P<0,01$; OR=9,67) e a intubação ($P<0,01$; OR=62,47) foram fatores de risco estatisticamente significativos para letalidade (dados não demonstrados).

Discussão

Anualmente, 210.000 mortes neonatais no mundo resultam da RAM (PINHEIRO *et al.*, 2023). No Brasil, o custo hospitalar médio para tratar a sepse neonatal entre 2008 e 2018 foi de US\$ 3.345,59/neonato (ABREU *et al.*, 2023). Logo, este estudo é crucial para preencher lacunas na compreensão das infecções invasivas por ORS na UTIN, fornecendo *insights* para estratégias eficazes de prevenção e tratamento.

Esta série histórica revelou uma incidência de infecções por ORS de 12%, associada a hospitalizações prolongadas (de 16 a 54,5 dias) e maior mortalidade (de 10,2% para 19,2%). Entre 2016 (8,3) e 2022 (4), houve uma redução de 51,8% na incidência por 1.000 paciente-dias, com uma queda mais acentuada em 2020 (4,8).

Nos primeiros anos do estudo, houve uma incidência mais alta de ORS, possivelmente devido à prescrição mais frequente de forma prévia de cefalosporinas de quarta geração, principalmente entre 2012 e 2014, como parte do protocolo para reduzir a LOS (MENEZES *et al.*, 2019). Isso também ocorreu em 2016, quando a prescrição prévia desses antimicrobianos foi associada a uma maior ocorrência de infecções por ORS no estudo. O uso desses antimicrobianos pode selecionar BGP pela redução de BGN na UTIN (TING; SHAH, 2020).

A redução nas infecções por ORS a partir de 2020 indica melhorias nas estratégias de prevenção e controle. Isso pode ser atribuído ao aprimoramento da equipe multiprofissional na unidade após a implementação de uma intervenção baseada no ciclo *Plan-Do-Study-Act* (PDSA) (dados não publicados). Esses resultados demonstram a eficácia dessas medidas, alinhando-se a observações positivas em outras UTIN (BARRETT *et al.*, 2023).

Na UTIN, as espécies de *Staphylococcus* spp. exibiram alta taxa de resistência à oxacilina (86,6%), especialmente entre *S. epidermidis* (94,4%). Embora esse percentual seja

menor do que em UTIN de outros estados do Brasil, como Ceará (95% de CoNS ORS) (SOUSA *et al.*, 2019) e Minas Gerais (100% de *S. epidermidis* ORS) (PEIXOTO *et al.*, 2020), permanece mais elevado do que no Rio de Janeiro (77,6% ORS) (SALGUEIRO *et al.*, 2019) e na China (70,6% ORS) (JIN *et al.*, 2022).

A taxa de ORSA foi de 38,5%, com um aumento em 2022. Esse acréscimo reflete uma tendência global, onde aproximadamente 20% dos isolados dessa espécie são ORSA, com mais de 80% em algumas localidades (MENZ *et al.*, 2021). Comparado a uma UTIN no Centro-Oeste do Brasil (25%) (LIMA *et al.*, 2020), esse percentual no presente estudo foi mais alto. No entanto, foi substancialmente mais baixo do que no nordeste do Brasil (80%) (SOUSA *et al.*, 2019), Etiópia (100%) (WELDU *et al.*, 2020) e Coreia do Sul (57,9%) (SONG *et al.*, 2022).

O uso prévio de PICC (OR=1,94) e NP (OR=4,61) emergiram como preditores principais para infecção por ORS na análise multivariada. A administração de NP por meio de cateteres pode ser uma fonte de infecção devido à colonização do dispositivo (ALSHAHRANI *et al.*, 2023). Os cateteres aumentam o risco de infecções por CoNS, pois essas bactérias têm afinidade pela pele e podem formar biofilmes em biomateriais (GOLIŃSKA *et al.*, 2023).

Consistente com este estudo, CoNS são os principais agentes etiológicos de sepse neonatal na América Latina (ZELELLW *et al.*, 2021), principalmente ORS (URBAN-CHMIEL *et al.*, 2022). Esses microrganismos oportunistas tornaram-se mais prevalentes devido ao aumento do uso de dispositivos invasivos e administração indiscriminada de antimicrobianos de amplo espectro (WANG *et al.*, 2020).

A vancomicina é crucial no tratamento de infecções por ORS. No entanto, houve um aumento na resistência a este antimicrobiano (JOSEPH, 2020), embora neste estudo apenas um isolado fosse suscetível, aumentando a exposição. Essa resistência pode surgir devido ao uso prolongado, mas pode ser revertida após a descontinuação (SELIM, 2022). Este estudo revelou um elevado uso prévio de glicopeptídeos (36 infecções/1.000 dias de uso). Portanto, é crucial restringir prescrições prévias de vancomicina (ANKER; ALLEGAERT, 2019).

Apenas 2% dos isolados eram XDR; no entanto, entre *S. haemolyticus*, esse percentual foi maior (12,5%). Isso sugere uma resistência mais pronunciada a antimicrobianos nessa espécie em comparação com outros CoNS. A presença de genes de resistência em *S. haemolyticus* e sua potencial disseminação hospitalar é um risco, pois essa bactéria pode atuar como um reservatório e transferir esses genes para outras espécies (ELTWISY *et al.*, 2022).

Em 2022, a incidência de ORSA aumentou. Uma característica notável desses isolados é sua capacidade de persistir na corrente sanguínea mesmo após tratamentos antimicrobianos apropriados. Essa persistência está associada a desfechos clínicos desfavoráveis (PARSONS *et*

al., 2023), conforme indicado neste estudo, onde a letalidade associada ao ORSA foi de 23,1%, em comparação com a letalidade de 19,2% associada a outros isolados de ORS.

Das espécies ORS causadoras de infecções, *S. capitis* foi associada à maior taxa de letalidade (26,7%). Esta espécie reduziu a probabilidade de sobrevivência de neonatos em 25% dentro de 22 dias após a infecção. Seu principal fator de virulência é a capacidade de formar biofilmes, associada a infecções mais graves na UTI neonatal (HEATH *et al.*, 2023). Todos os neonatos infectados por *S. capitis* que morreram haviam utilizado pelo menos três dispositivos invasivos, uma fonte recorrente de biofilmes (GOLIŃSKA *et al.*, 2023).

O intervalo médio de $23,8 \pm 21,4$ dias entre a infecção por ORS e o óbito destaca a gravidade dessa complicação. Os resultados demonstraram que os patógenos que mais impactaram negativamente as probabilidades de sobrevivência até este ponto foram CoNS (espécie não especificada) e *S. capitis*, com uma redução de 50% e 25%, respectivamente. No entanto, atribuir a letalidade exclusivamente à infecção é desafiador, dada a influência de outras condições (HENRY *et al.*, 2022).

Embora os resultados do estudo tenham indicado uma associação entre infecções por ORS e aumento da mortalidade neonatal, houve uma tendência de redução na letalidade ao longo dos anos, sugerindo melhorias nas práticas clínicas. É importante notar que a maioria das fatalidades foi atribuída a infecções por CoNS (97,3%), destacando a importância dessas infecções e a necessidade de abordagens específicas para seu controle.

Embora considerados comensais na pele de neonatos, os CoNS respondem por mais de 50% das BSI (COGGINS; GLASER, 2022). Para evitar classificar erroneamente CoNS como o agente causador da infecção, é recomendado que pelo menos duas hemoculturas independentes apresentem resultados positivos dentro de cinco dias (MICHELS *et al.*, 2021). Neste estudo, entre os 251 isolados, 25,5% exibiram crescimento adicional em culturas microbiológicas dentro desse período, sugerindo a ausência de contaminação.

Apesar de algumas limitações, como a dificuldade em confirmar se os ORS isolados eram patógenos genuínos ou contaminantes, e a falta de análise genotípica da resistência à oxacilina, este estudo é crucial para a compreensão e o manejo de infecções ORS invasivas em neonatos gravemente enfermos.

Conclusão

Portanto, a alta incidência de ORS na UTIN correlacionou-se com hospitalizações prolongadas e aumento da mortalidade. A prevalência da resistência à oxacilina, especialmente em *S. epidermidis*, destaca a persistência dessas infecções ao longo do estudo. As opções

limitadas de tratamento devido à resistência à oxacilina elevam o risco de falha terapêutica, levando a uma situação complexa, justificando o termo "tempestade perfeita".

Embora a maioria dos ORS ainda seja suscetível à vancomicina, a detecção de um isolado que apresente sensibilidade com exposição aumentada é um alerta. Esses resultados enfatizam a necessidade de considerar opções terapêuticas alternativas e reforçam a importância da vigilância epidemiológica. Essas informações são cruciais para orientar estratégias de controle e prevenção de infecções na UTIN.

Contribuições dos Autores

Isadora Caixeta da Silveira Ferreira: Conceituação; Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; Redação - rascunho original; Redação - revisão & edição. *Ralciane de Paula Menezes*: Conceituação; Supervisão; Redação - rascunho original; Redação - revisão & edição; *Thiago Alves de Jesus*: Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; Redação - revisão & edição; *Izabella Clara de Brito Machado, Mallu Santos Mendonça Lopes*: Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; *Lúcio Borges de Araújo*: Análise formal; Metodologia; Software; Supervisão; Validação; *Daniela Marques de Lima Mota Ferreira*: Curadoria de dados; Supervisão; Redação - revisão & edição; *Denise Von Dolinger de Brito Röder*: Curadoria de dados; Aquisição de financiamento; Administração do projeto; Recursos; Supervisão; Redação - revisão & edição.

Agradecimentos

À CAPES por fornecer periódicos e bolsas de pesquisa científica. À FAPEMIG por bolsas de pesquisa de graduação.

Fontes de Financiamento

FAPEMIG [Nº APQ-00965, 2018].

Declaração de Conflitos de Interesse

Todos os autores declaram não ter conflitos de interesse.

4.3 Conjuntivite neonatal em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal brasileira: incidência, etiologia, preditores e suscetibilidade antimicrobiana

Autores:

Isadora Caixeta da Silveira Ferreira^a, Ralciane de Paula Menezes^{b*}, Thiago Alves de Jesus^c, Izabella Clara de Brito Machado^c, Mallu Santos Mendonça Lopes^c, Lúcio Borges de Araújo^d, Daniela Marques de Lima Mota Ferreira^e, Denise Von Dolinger de Brito Röder^f

Afiliações:

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^b Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^c Graduação em Biomedicina, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^d Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^e Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^f Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

Autora correspondente:

Ralciane de Paula Menezes, Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Rua Piauí, 776, Umuarama, Uberlândia, MG, 38405-317, Brasil. *E-mail*: ralciane@ufu.br. Telefone: 55 34 3225-8466.

Resumo

Introdução: A conjuntivite neonatal (CN) infecciosa é um desafio em países em desenvolvimento devido à escassez de dados, aumento da RAM e complicações graves. Portanto, é crucial priorizar pesquisas adicionais para aprimorar a compreensão dessa infecção ocular, especialmente em neonatos gravemente enfermos. *Objetivo:* Investigar a incidência, etiologia, preditores e suscetibilidade antimicrobiana de patógenos associados a NC em uma UTIN brasileira. *Métodos:* Neste estudo de coorte retrospectivo, foram analisados os prontuários de neonatos admitidos na UTIN de janeiro de 2015 a junho de 2022. Os

participantes foram monitorados diariamente por meio da *National Health Security Network*. **Resultados:** Entre 1.013 neonatos, 12,3% desenvolveram conjuntivite bacteriana, geralmente por volta de $14 \pm 6,9$ dias de vida. Os fatores de risco significativos na análise multivariada incluíram o uso prévio de PICC e o tempo de permanência na UTIN. Dos 140 isolados, 62,1% eram BGP (43,7% *Staphylococcus epidermidis*) e 37,9% BGN (24,5% *Serratia marcescens*). Foi observada resistência à oxacilina em 64,6% das BGP, enquanto 74,7% das BGP e 5,7% das BGN eram MDR. O tratamento com colírio de ciprofloxacino demonstrou eficácia contra os patógenos testados e foi o mais empregado. A CN foi associada a um tempo médio de internação maior (10,4 para 35 dias), e 8,8% dos acometidos faleceram. **Conclusão:** A CN bacteriana foi frequente na UTIN estudada, especialmente na segunda semana de vida, com predominância de BGP MDR. Medidas preventivas e controle de infecção são cruciais para enfrentar esse desafio e melhorar os resultados clínicos para neonatos gravemente enfermos.

Palavras-chave: Bactérias Patogênicas; Controle de Infecções; Infecções Oculares; Oftalmia Neonatal; Resistência a Medicamentos.

Introdução

A conjuntivite acomete de 1% a 12% dos neonatos, chegando a 23% em países em desenvolvimento (OCHOA; MENDEZ, 2023), tornando-se uma das infecções mais comuns no primeiro mês de vida (BOADI-KUSI *et al.*, 2021). Essa condição apresenta potencial para complicações graves, incluindo úlceras e perfurações córneas, que podem resultar em comprometimento ocular duradouro. Anualmente, aproximadamente 10.000 casos de cegueira em todo o mundo, podem ser atribuídos à conjuntivite (OCHOA; MENDEZ, 2023).

A maior vulnerabilidade dos neonatos à conjuntivite pode ser atribuída à produção reduzida de lágrimas, ao sistema imunológico imaturo e ao tecido linfóide subdesenvolvido na conjuntiva. Dispositivos invasivos, cuidados pré-natais inadequados e práticas de higiene ineficazes podem aumentar esse risco (MAKKER; NASSAR; KAUFMAN, 2022).

A conjuntivite neonatal (CN) bacteriana pode ser ocasionada por vários microrganismos. Historicamente, *Neisseria gonorrhoeae* era o principal agente etiológico; no entanto, sua incidência diminuiu consideravelmente com as medidas profiláticas envolvendo nitrato de prata, representando menos de 1% dos casos (AURITI *et al.*, 2021). Hoje em dia, *Staphylococcus* spp. são predominantes nessa infecção (AZARI; ARABI, 2020).

Nos últimos anos, houve um aumento nos casos de CN atribuídos às espécies de *Staphylococcus* spp., especialmente ORS. Esses patógenos multirresistentes representam

desafios significativos nos estabelecimentos de saúde, destacando a necessidade de estratégias de administração antimicrobiana para garantir um tratamento eficaz (AZARI; ARABI, 2020).

A CN bacteriana impacta substancialmente a morbimortalidade, elevando o risco de complicações a curto e longo prazo, incluindo a potencial disseminação para outros sítios. A disseminação hematogênica, embora rara, pode levar à morte (OCHOA; MENDEZ, 2023). Estudos detalhados sobre a incidência, fatores de risco e tratamento da CN são escassos, apesar de sua importância clínica.

Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a incidência, etiologia, fatores de risco e suscetibilidade antimicrobiana de patógenos relacionados a CN em uma UTIN no Brasil. A principal intenção é preencher lacunas, promover a compreensão mais profunda dessa infecção em neonatos criticamente enfermos e fornecer *insights* para facilitar intervenções preventivas e terapêuticas eficazes.

Métodos

Desenho, cenário e população do estudo

Este estudo de coorte retrospectivo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFU (número 2.173.884/2017) (Anexo A). A análise utilizou prontuários médicos de neonatos admitidos na UTIN do HC-UFU entre 1º de janeiro de 2015 e 30 de junho de 2022. O HC-UFU, localizado no Brasil, é um hospital público terciário, e sua UTIN de 20 leitos é referência regional para cuidados neonatais.

Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados sistematicamente para selecionar os participantes deste estudo. Os neonatos incluídos permaneceram na UTIN por mais de 24 h, com um limite de uma inclusão por paciente. Os neonatos excluídos foram aqueles com dados incompletos e/ou com infecções invasivas fora dos olhos, ou sem nenhuma infecção, hospitalizados por mais de 28 dias.

Os neonatos elegíveis foram categorizados em dois grupos distintos. O grupo controle compreendeu pacientes que não manifestaram conjuntivite ou qualquer outra infecção. Por outro lado, o grupo infectado incluiu neonatos que apresentaram pelo menos um episódio de conjuntivite causada por uma espécie bacteriana durante o estudo. Neonatos com conjuntivite bacteriana dentro dos primeiros 28 dias foram categorizados como casos de infecção. Infecções duplicadas do mesmo paciente ocorridas em um intervalo de 15 dias foram excluídas.

Os neonatos elegíveis foram monitorados diariamente por meio do sistema de vigilância epidemiológica NHSN (O'LEARY *et al.*, 2022) (Anexo B). Foram coletados dados demográficos, incluindo sexo biológico, peso ao nascer, idade gestacional, tipo de parto e RPM.

Foram registradas informações sobre indicações e duração da hospitalização, uso de antimicrobianos, dispositivos invasivos, procedimentos cirúrgicos e resultados clínicos.

Análises microbiológicas

A confirmação da CN ocorreu através de culturas microbiológicas de secreções oculares, coletadas com *swab* estéril, e semeadas em ágar sangue, ágar chocolate e ágar MacConkey. A identificação das espécies e a análise da suscetibilidade antimicrobiana foram conduzidas utilizando o sistema Vitek2® (BioMérieux, França), conforme diretrizes do BrCAST. As amostras clínicas foram obtidas conforme protocolos médicos locais.

Análises de dados

A análise de dados foi realizada utilizando o software estatístico IBM SPSS for Windows® (IBM Corp., Armonk, EUA). Para avaliar a significância estatística dos resultados adotou-se $P < 0,05$. Análises de regressão logística univariada e multivariada foram conduzidas para identificar os fatores de risco associados à CN.

Definições

Bactérias que demonstraram resistência a pelo menos um antimicrobiano em três ou mais categorias testadas e espécies de *Staphylococcus* spp. que exibiram resistência à oxacilina foram categorizadas como MDR (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

O BPN foi definido como menor que 2.500 gramas. Categorias adicionais foram estabelecidas, incluindo muito baixo peso (1.000-1.499 gramas) e EBPN (<1.000 gramas). Uma subdivisão adicional foi feita dentro deste último grupo, distinguindo aqueles com peso inferior e superior a 750 gramas (CUTLAND *et al.*, 2017).

O nascimento antes de 37 semanas completas de gestação foi considerado prematuro. Subdivisões foram feitas com base nas semanas de gravidez, incluindo extremo prematuro (<28), muito prematuro (28-31) e moderadamente prematuro (32-36) (SIMEOLI *et al.*, 2022).

A avaliação da incidência de NC foi realizada usando a taxa de incidência (BOVBJERG, 2020) e a taxa de incidência por paciente-dias (LA *et al.*, 2020). Além disso, a taxa de mortalidade bruta foi analisada (BOVBJERG, 2020).

Resultados

Durante o estudo, 1.013 neonatos elegíveis foram admitidos na UTIN. Desses, 125 (12,3%) foram diagnosticados com conjuntivite bacteriana nos primeiros 28 dias de vida.

Quatro pacientes apresentaram episódios múltiplos, e em 11 casos, a infecção foi atribuída a dois microrganismos, resultando em 129 casos de conjuntivite e 140 isolados bacterianos. A incidência média de conjuntivite bacteriana foi de 9,2/1.000 paciente-dias, variando de 7,3 em 2015 a 9 em 2022, atingindo seu pico em 2016 com 14,1, Tabela 7.

Análise do uso de dispositivos invasivos antes da primeira conjuntivite revelou que o CVU teve a maior incidência (49,3/1.000 paciente-dias), enquanto o cateter vesical teve a menor incidência (14,3). A incidência de CN após uso prévio de antimicrobianos foi de 28,7/1.000 paciente-dias. Glicopeptídeos e quinolonas foram os antimicrobianos mais utilizados (54,9 e 44,8, respectivamente), Tabela 7.

Tabela 7. Indicadores epidemiológicos da conjuntivite neonatal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

Indicadores epidemiológicos	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	15-22
Taxa de incidência (%)	11,3	20,7	13,8	13,1	13,3	11	7,3	11,5	12,3
Incidência/1.000 paciente-dias	7,3	14,1	9	9,3	8,9	9	7,1	9	9,2
Incidência por dispositivo invasivo/1.000 paciente-dias									
Cateter venoso umbilical	28,2	99,1	32,4	49,2	53	47,6	26,1	101,4	49,3
Dreno	47,6	62,5	0	0	95,2	250	87	0	47,3
Intubação	29,6	28	22,3	55,6	40,8	33,9	24	66,7	34,2
Nutrição parenteral	16,9	29,7	18,7	24,3	21,7	27,9	22,3	33,8	23,3
Flebotomia	0	80	0	0	0	0	0	0	20
Cateter central de inserção periférica	12,5	33,2	18,2	17,9	16,5	22,4	14,1	22,9	19
Cateter vesical	83,3	5,5	23,8	32,3	31,3	17,9	83,3	0	14,3
Incidência por uso de antimicrobianos/1.000 paciente-dias	31,3	46,4	28	25,4	30,9	17,3	14,8	47,6	28,7
Glicopeptídeos	50	62,5	62,5	43,5	0	76,9	0	0	54,9
Quinolonas (Colírios)	100	0	1.000	0	0	111	0	0	44,8
Aminoglicosídeos	35,2	62,5	36,1	32,4	40,2	24,5	22,1	73,7	38,2
Cefalosporinas terceira geração	0	0	0	35,7	57,7	0	38,5	62,5	30,6
Penicilinas	28,9	39,3	27,8	27,4	34,2	18,8	16,3	59,8	29,4
Cefalosporinas de quarta geração	32,3	62,5	0	0	0	0	0	0	26,7
Taxa de mortalidade (%)	12,7	12,6	14,5	7,5	9,3	10,4	6,7	5,1	9,7
Taxa de letalidade (%)	0	27,8	0	9,5	5	5,6	16,7	0	8,8
Número de isolados	9	18	22	22	25	21	10	13	140
Bactérias Gram-positivas	7	10	14	11	16	13	7	9	87
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	4	7	3	9	7	2	3	38
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	5	5	7	4	3	1	2	29
<i>Staphylococcus capitis</i>	0	0	0	0	2	1	1	2	6
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0	0	0	1	1	2	1	5

<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	0	1	0	1	0	0	3
<i>Staphylococcus hominis</i>	0	1	1	0	0	0	0	0	2
<i>Staphylococcus intermedius</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<i>Staphylococcus warneri</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	1
<i>Streptococcus</i> sp.	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Bactérias Gram-negativas	2	8	8	11	9	8	3	4	53
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	2	5	1	4	0	1	13
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	1	2	3	1	1	1	10
<i>Escherichia coli</i>	0	2	5	0	2	1	0	0	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4	0	1	1	0	0	1	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1	0	1	2	0	0	0	4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0	0	0	0	0	1	0	2
<i>Enterobacter asburiae</i>	0	0	0	0	0	2	0	0	2
<i>Haemophilus</i> sp.	0	0	0	1	0	0	0	1	2
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>Morganella morganii</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	1

Todas as informações anteriores à infecção referem-se ao primeiro episódio de conjuntivite neonatal.

A maioria dos casos de conjuntivite (80%; 100/125) foi diagnosticada entre o 8º e o 28º dia de vida. Dentro desse grupo, 46% (46/100) receberam o diagnóstico durante a 2ª semana após o nascimento, 33% (33/100) durante a 3ª semana e 21% (21/100) durante a 4ª semana. Entre os 25 neonatos que desenvolveram conjuntivite dentro da 1ª semana de vida, 12% (3/25) foram diagnosticados nas primeiras 48 horas. A idade média no momento do primeiro episódio de conjuntivite foi de $14 \pm 6,9$ dias (dados não demonstrados).

Dos neonatos infectados, 59,2% (74/125) eram do sexo masculino, 78,4% (98/125) tinham BPN e 78,9% (97/123) eram prematuros. Grande parte desses pacientes, 76,6% (95/124), nasceu por cesariana, e em 13,6% (15/110) dos casos, houve $RPM \geq 48$ horas antes do parto. As principais razões para a admissão na UTIN foram muito BPN, representando 51,2% (64/125), e complicações respiratórias, compreendendo 25,6% (32/125), Tabela 8.

Na análise univariada, vários fatores de risco intrínsecos e extrínsecos foram estatisticamente significativos para CN. No entanto, na análise multivariada, apenas o tempo de permanência na UTIN ($OR=1,23$, $P<0,01$) e o uso prévio de PICC permaneceram significativos ($OR=2,55$, $P=0,03$), Tabela 8.

Tabela 8. Fatores de risco associados à conjuntivite neonatal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

Variáveis	Controle		Infectado		Análise Univariada		Análise Multivariada	
	N	%	N	%	OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	P
Neonatos	888	87,7	125	12,3				
Sexo biológico								
Masculino	488	55	74	59,2				
Feminino	400	45	51	40,8	0,84 (0,57-1,23)	0,37		
Peso ao nascer (gramas)								
< 750	41	4,6	10	8	1,8 (0,88-3,68)	0,11		
750 - 999	25	2,8	15	12	4,71 (2,41-9,2)	0,01*		
1.000 - 1.499	105	11,8	39	31,2	3,38 (2,2-5,2)	0,01*		
1.500 - 2.499	423	47,6	34	27,2	0,41 (0,27-0,62)	0,01*	0,53 (0,31-0,92)	0,03**
≥ 2.500	294	33,1	27	21,6	0,56 (0,36-0,87)	0,01*		
Média ± DP	2.182,8 (±853)		1.725,9 (±867,9)		1	0,01*		
Idade gestacional (semanas)								
< 28	54	6,1	26	21,1	4,14 (2,48-6,91)	0,01*		
28 - 31	135	15,2	37	30,1	2,4 (1,57-3,68)	0,01*		
32 - 36	443	49,9	34	27,6	0,38 (0,25-0,58)	0,01*		
≥ 37	256	28,8	26	21,1	0,66 (0,42-1,04)	0,08		
Tipo de parto								
Cesáreo	697	78,5	95	76,6	0,9 (0,57-1,4)	0,63		
Vaginal	191	21,5	29	23,4				
RPM (horas)								
< 48	801	90,2	95	86,4				
≥ 48	87	9,8	15	13,6	1,45 (0,81-2,62)	0,21		
Encaminhado de outro hospital	43	4,8	9	7,2	1,52 (0,72-3,21)	0,27		
Indicação de internação								
Baixo peso ao nascer (< 1.500 gramas)	171	19,3	64	51,2	4,4 (2,98-6,49)	0,01*		

Sistema cardiovascular	83	9,3	11	8,8	0,94 (0,48-1,81)	0,84		
Sistema digestório	36	4,1	8	6,4	1,62 (0,73-3,57)	0,23		
Sistema geniturinário	6	0,7	2	1,6	2,39 (0,48-11,97)	0,29		
Sistema nervoso	41	4,6	8	6,4	1,41 (0,65-3,09)	0,39		
Sistema respiratório	551	62	32	25,6	0,21 (0,14-0,32)	0,01*		
Permanência na UTIN, média ± DP (dias)	10,4 (±6,6)		35 (±26,8)		1,19 (1,15-1,22)	0,01*	1,23 (1,19-1,28)	0,01**
Uso prévio de antimicrobianos	295	33,2	64	51,2	2,11 (1,45-3,08)	0,01*		
Média ± DP (dias)	6,1 (±3,8)		7 (±4,6)		1,09 (1,05-1,14)	0,01*		
Aminoglicosídeos	231	26	58	46,4	2,46 (1,68-3,61)	0,01*		
Média ± DP (dias)	5,2 (±2,9)		5,6 (±4)		1,12 (1,07-1,19)	0,01*		
Penicilinas	264	29,7	57	45,6	1,98 (1,35-2,9)	0,01*		
Média ± DP (dias)	5,8 (±3,4)		6,9 (±4,3)		1,1 (1,05-1,15)	0,01*		
Cefalosporinas primeira geração	26	2,9	3	2,4	0,82 (0,24-2,73)	0,74		
Média ± DP (dias)	3,9 (±4,1)		3 (±1)		0,93 (0,71-1,24)	0,63		
Cefalosporinas terceira geração	32	3,6	6	4,8	1,35 (0,55-3,29)	0,51		
Média ± DP (dias)	5 (±2,1)		6,2 (±2,8)		1,09 (0,94-1,26)	0,26		
Cefalosporinas quarta geração	11	1,2	2	1,6	1,3 (0,28-5,92)	0,74		
Média ± DP (dias)	6,5 (±5,3)		2 (±1,4)		0,9 (0,62-1,3)	0,58		
Glicopeptídeos	12	1,4	5	4	3,04 (1,05-8,78)	0,04*		
Média ± DP (dias)	6,3 (±3,3)		3,2 (±2,3)		1,06 (0,87-1,29)	0,57		
Quinolonas	11	1,2	3	2,4	1,96 (0,54-7,13)	0,31		
Média ± DP (dias)	5,1 (±3,6)		3,7 (±3,1)		1,05 (0,82-1,33)	0,70		
Uso prévio de flebotomia	15	1,7	2	1,6	0,95 (0,21-4,19)	0,94		
Média ± DP (dias)	5,7 (±3,6)		7,5 (±7,8)		1,03 (0,85-1,24)	0,78		
Uso prévio de CVU	221	24,9	59	47,2	2,7 (1,84-3,96)	0,01*		
Média ± DP (dias)	4 (±2,5)		5,4 (±3,5)		1,21 (1,14-1,29)	0,01*		
Uso prévio de PICC	430	48,4	90	72	2,74 (1,81-4,14)	0,01*	2,55 (1,11-5,86)	0,03**
Média ± DP (dias)	9,1 (±5,4)		9,3 (±5,1)		1,06 (1,03-1,09)	0,01*	0,84 (0,78-0,91)	0,01**
Uso prévio de intubação	273	30,7	63	50,4	2,29 (1,57-3,34)	0,01*		
Média ± DP (dias)	5,1 (±4,3)		7,3 (±6,3)		1,11 (1,07-1,15)	0,01*		

Uso prévio NP	278	31,3	76	60,8	3,4 (2,31-5,01)	0,01*
Média ± DP (dias)	8,9 (±4,9)		10,5 (±5,1)		1,11 (1,07-1,14)	0,01*
Uso prévio de dreno	25	2,8	7	5,6	2,05 (0,87-4,84)	0,10
Média ± DP (dias)	4,7 (±2,5)		4,4 (±2,3)		1,11 (0,95-1,31)	0,19
Uso prévio de cateter vesical	102	11,5	11	8,8	0,74 (0,39-1,43)	0,37
Média ± DP (dias)	6,9 (±5,6)		6,2 (±3,5)		0,96 (0,89-1,04)	0,36
Procedimento cirúrgico	35	3,9	14	11,2	3,07 (1,6-5,89)	0,01*

CN: Conjuntivite Neonatal; DP: Desvio Padrão; IC: Intervalos de Confiança; NP: Nutrição Parenteral; OR: Odds Ratio; PICC: Cateter Central de Inserção Periférica; RPM: Ruptura Prematura de Membranas; UVC: Cateter Venoso Umbilical; UTIN: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Entre os neonatos infectados, foram obtidas 123 respostas sobre a idade gestacional, 124 sobre o tipo de parto e 110 sobre a RPM. Todas as informações anteriores à infecção referem-se ao primeiro episódio de conjuntivite. *(análise univariada) e **(análise multivariada) $P < 0,05$.

Na análise univariada, o uso prévio de antimicrobianos foi um preditor (OR=2,11, $P<0,01$) para CN, Tabela 8. Essa associação foi reforçada ao observar uma progressão temporal entre 2017 e 2020, caracterizada por uma duração média mais longa de uso prévio de antimicrobianos: 8,9, 7,6, 6,5 e 9,5 dias, respectivamente. Nesse período, foi observado um aumento no número anual de casos de CN, Figura 7.

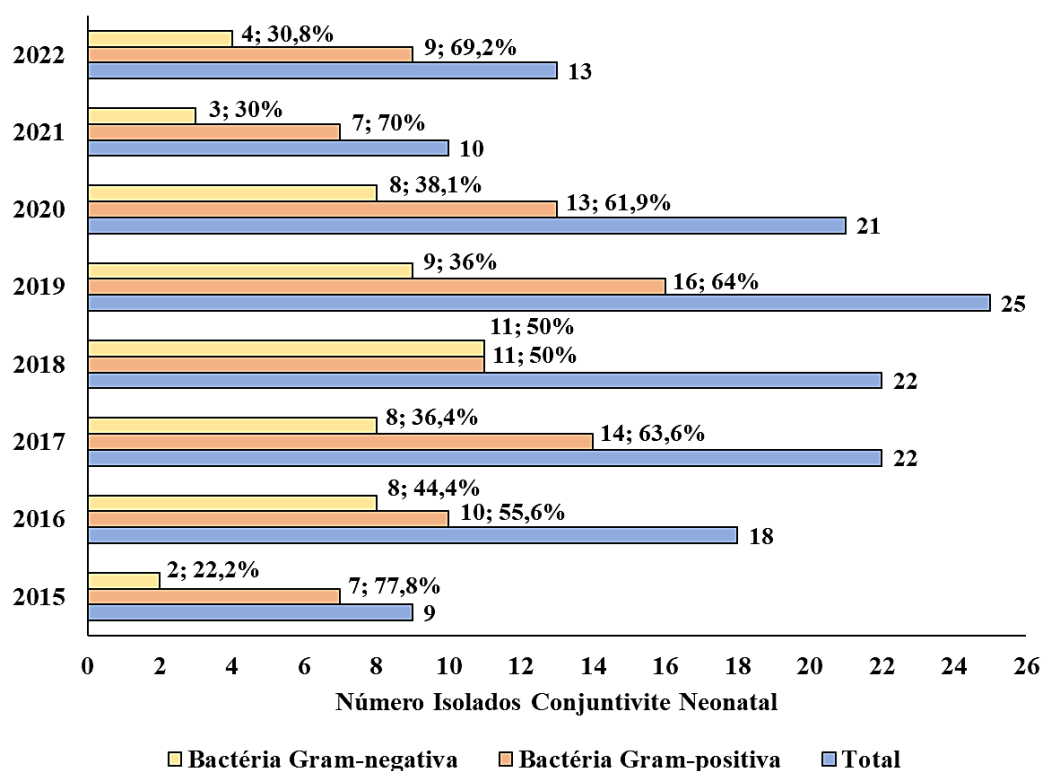


Figura 7. Agentes etiológicos da conjuntivite neonatal por ano na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

Das 129 infecções analisadas, 11 (8,5%) foram infecções mistas, totalizando 140 isolados. Entre eles, 62,1% (87/140) eram BGP, com as maiores frequências observadas para *Staphylococcus epidermidis* (43,7%; 38/87), *Staphylococcus aureus* (33,3%; 29/87) e *Staphylococcus capitis* (6,9%; 6/87). Por outro lado, a prevalência de BGN foi de 37,9% (53/140), com espécies como *Serratia marcescens* (24,5%; 13/53), *Enterobacter cloacae* (18,9%; 10/53) e *Escherichia coli* (18,9%; 10/53) predominantes, Tabela 7.

A análise anual dos episódios de CN revelou uma prevalência de espécies de BGP ao longo dos anos, exceto em 2018, quando houve um número igual de casos relacionados a espécies de BGN. O ano de 2019 foi o período com a maior incidência de infecções (25/140; 17,8%), enquanto 2015 registrou o menor número (9/140; 6,4%), Figura 7.

A análise estratificada por faixa etária revelou uma distribuição igual entre BGP e BGN na 1ª semana de vida, representando 50% (14/28) dos casos de CN. No entanto, à medida que a idade aumentou, houve uma mudança na prevalência desses microrganismos. BGP tornou-se mais comum nas semanas seguintes, com uma diferença mais pronunciada nas 2ª e 4ª semanas, onde representaram 72% (36/50) e 69,2% (18/26), respectivamente. Na 3ª semana, a discrepância foi menor, com BGP responsáveis por 52,8% (19/36) dos episódios (dados não demonstrados).

A porcentagem de isolados MDR foi alta entre BGP, atingindo 74,7% (65/87) dos casos. Entre BGN, essa proporção foi consideravelmente menor, 5,7% (3/53). Mais detalhes sobre a suscetibilidade antimicrobiana das espécies podem ser encontrados na Figura 8.

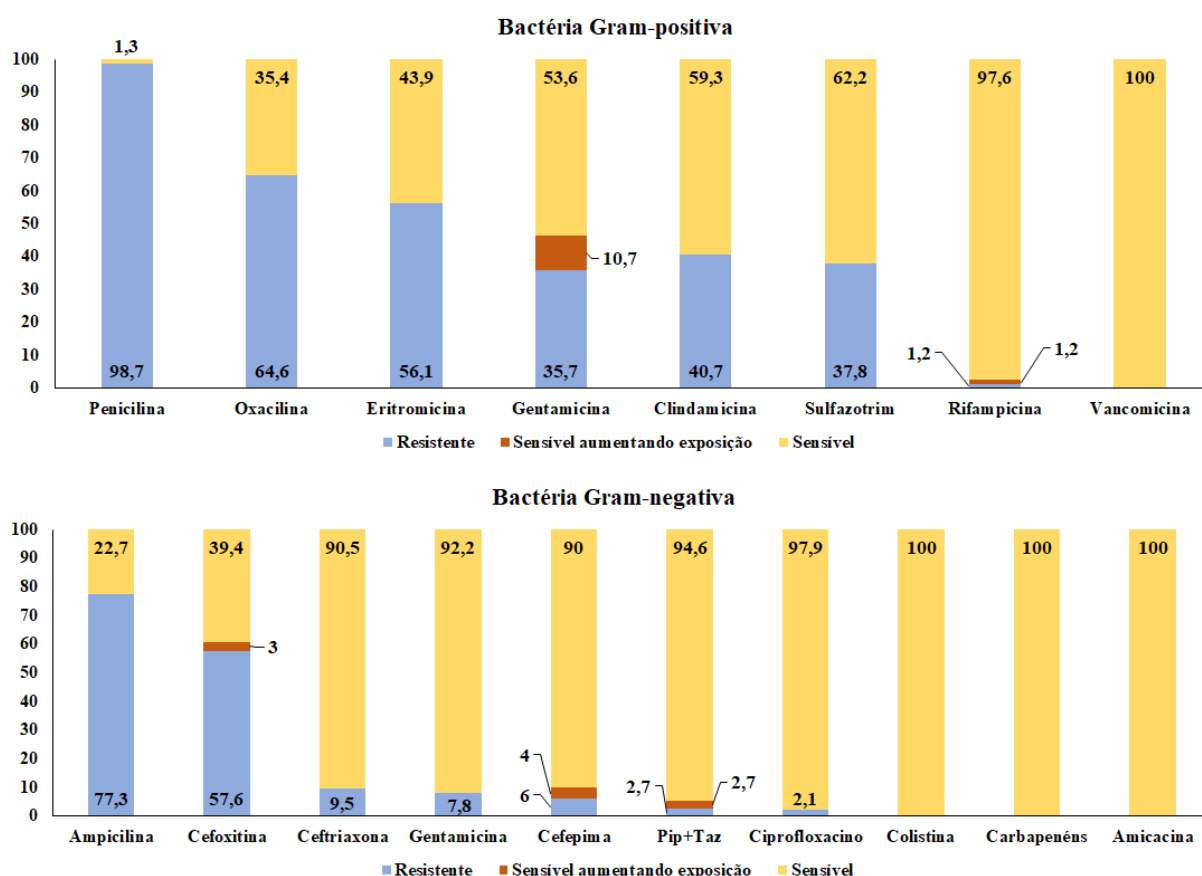


Figura 8. Percentual de resistência aos antimicrobianos de patógenos de conjuntivite neonatal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.
PIP+TAZ: Piperacilina+tazobactam.

Todas as BGP resistentes à oxacilina pertenciam ao gênero *Staphylococcus*. Dessas, 92,5% (49/53) eram CoNS. A maior porcentagem de bactérias MDR foi observada entre

isolados de *S. epidermidis*, representando 55,4% (36/65), seguido por *S. aureus*, com 21,5% (14/65).

Dos neonatos com conjuntivite que receberam alta, 83,3% (95/114) receberam tratamento antimicrobiano em média por $11,8 \pm 11,1$ dias. Dentre eles, as quinolonas, especialmente colírios de ciprofloxacino, foram a classe mais utilizada (50%; 57/114). Entre os neonatos com conjuntivite que faleceram, 81,8% (9/11) receberam tratamento antimicrobiano, com uma duração média mais longa de $29,8 \pm 24,9$ dias. As principais categorias antimicrobianas administradas nesse grupo incluíram aminoglicosídeos (81,8%; 9/11) e penicilinas (72,7%; 8/11) (dados não demonstrados).

Dos 125 neonatos com conjuntivite, 18 (14,4%) desenvolveram ICS bacterianas posterior ou simultaneamente. Entre eles, cinco (27,8%) foram causados pela mesma espécie isolada das secreções oculares. Os patógenos envolvidos foram *E. cloacae* (1/5), *E. coli* (1/5), *S. aureus* (2/5) e *S. epidermidis* (1/5). Todos os isolados semelhantes entre os dois sítios (ocular e corrente sanguínea) exibiram o mesmo padrão de RAM, exceto *E. coli* (dados não demonstrados).

A ICS se mostrou um preditor altamente significativo de mortalidade (OR=10,55, $P<0,01$). Entre os neonatos com conjuntivite liberados da UTIN, 20,2% (23/114) apresentaram ICS bacterianas. Uma proporção consideravelmente maior de neonatos que não sobreviveram apresentava essa condição (72,7%, 8/11) (dados não demonstrados).

A taxa de mortalidade bruta foi de 9,7%, com uma letalidade de 8,8% entre os neonatos com conjuntivite. Os anos com as proporções mais altas e mais baixas foram 2016 (27,8%) e 2021 (16,7%), respectivamente, enquanto em 2015, 2017 e 2022, não foram registradas mortes entre os neonatos com conjuntivite, Tabela 7.

Os neonatos com conjuntivite tiveram um tempo médio de permanência significativamente ($P<0,01$) maior na UTIN ($35 \pm 26,8$ dias) em comparação com aqueles sem conjuntivite ($10,4 \pm 6,6$ dias), Tabela 8. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de mortalidade entre os dois grupos ($P=0,72$).

Discussão

Ao longo de um período de sete anos e meio na UTIN do HC-UFU, 12,3% dos neonatos desenvolveram conjuntivite bacteriana. Os fatores de risco incluíram o uso prévio de cateter e a permanência na UTIN. A maioria dos isolados foi BGP (62,1%), principalmente *S. epidermidis*, enquanto as BGN representaram 37,9%, com destaque para *S. marcescens*. 74,7%

das BGP e 5,7% das BGN foram MDR. O tratamento com colírios de ciprofloxacino foi eficaz, ainda assim, a conjuntivite prolongou a estadia na UTIN.

A incidência de NC variou de 7,3 casos/1.000 dias de paciente em 2015 para 9 em 2022, alcançando um pico de 14,1 em 2016. Sugere-se que esse aumento em 2016 foi associado a uma maior incidência de NC por dia de uso anterior de PICC (33,2), identificado como um preditor significativo na análise multivariada (OR=2,55). Além disso, naquele ano, foram observadas incidências elevadas de conjuntivite por dias de uso anterior de outros cateteres, como UVC (99,1) e flebotomia (80).

A diminuição na ocorrência de NC, particularmente em 2020, pode ser atribuída a melhorias no manejo dos pacientes pela equipe multidisciplinar. Esta melhoria foi alcançada por meio de uma intervenção baseada no ciclo Plan-Do-Study-Act (PDSA), para identificar áreas que necessitavam de aprimoramento para promover a coesão entre os profissionais da equipe e na execução de procedimentos para neonatos (dados não publicados). Esta intervenção destacou a importância do treinamento e da implementação de ações para melhorar a qualidade do serviço.

A conjuntivite bacteriana é comum em neonatos gravemente enfermos, resultando em morbidade significativa, especialmente em países em desenvolvimento (OCHOA; MENDEZ, 2023). A conjuntivite acometeu 12,3% dos neonatos na UTIN. Embora essa incidência seja maior que a média global (1% a 12%) (OCHOA; MENDEZ, 2023), ela é próxima à de Uganda (11,2%) (AYEBAZIBWE; TWINAMASKO; WADDELL, 2015) e inferior a da Turquia (26,8%) (DEGIRMENCIOGLU *et al.*, 2017). Essas diferenças podem decorrer de definições de casos, destacando a necessidade de padronização no diagnóstico e definição da CN.

A maioria das NC ocorreu no período neonatal tardio, por volta de 14 dias de vida. No entanto, estudos anteriores identificaram predomínio de conjuntivite na primeira semana de vida, associada à transmissão intraparto (GOEL *et al.*, 2016; KOFFI *et al.*, 2017; OGUNFOWORA; AJEWOLE; AJIBODE, 2020). Esse contraste pode decorrer da alta taxa de cesariana (70%), que não foi fator de risco para NC neste estudo. Esse achado corrobora com a alta prevalência de cesarianas no Brasil (até 80%) (RODRIGUES *et al.*, 2022).

O tipo de parto pode não estar relacionado com a etiologia da NC, uma vez que, em estudos anteriores, a maioria dos neonatos com conjuntivite nasceu por via vaginal, e os patógenos predominantes foram *Staphylococcus* spp. (GOEL *et al.*, 2016; OGUNFOWORA; AJEWOLE; AJIBODE, 2020), assim como foi observado neste estudo. Na UTIN do HC-UFU, a incidência aumentou juntamente com o tempo de internação, sugerindo uma possível associação com a qualidade da assistência médica fornecida.

Como em outras UTIN em vários países, como Uganda (AYEBAZIBWE; TWINAMASKO; WADDELL, 2015), Índia (SUHAS; VISHNU; MUTHAYYA, 2021) e Gana (BOADI-KUSI *et al.*, 2021), os principais patógenos da CN foram *Staphylococcus* spp. No entanto, a etiologia varia geograficamente, por exemplo, 70% dos casos na Arábia Saudita foram causados por BGN (ALHAZMI *et al.*, 2022).

A predominância de *Staphylococcus* spp. entre os patógenos da CN e a alta incidência no final do período neonatal sugerem aquisição pós-natal na UTIN, possivelmente relacionada a assistência à saúde (MANASSEH *et al.*, 2022). A prevenção dessa infecção envolve higiene das mãos, limpeza de dispositivos e cuidados oculares para profissionais de saúde e visitantes. O isolamento de neonatos acometidos, uso criterioso de antimicrobianos e vigilância ativa contribuem para conter essa infecção (JOHNSON; AKINBOYO; SCHAFFZIN, 2021).

Este estudo destacou a predominância de *S. marcescens* entre as BGN na CN. Isso difere de outros estudos (AYEBAZIBWE; TWINAMASKO; WADDELL, 2015) (SUHAS; VISHNU; MUTHAYYA, 2021) (BOADI-KUSI *et al.*, 2021) (ALHAZMI *et al.*, 2022). Como *S. marcescens* está associada a surtos em UTIN (HOWARD-JONES *et al.*, 2022), sua identificação salienta a importância de medidas específicas de controle para reduzir sua ocorrência e disseminação. Embora nenhum dos isolados dessa espécie tenha sido MDR, todos aqueles testados para cefoxitina foram resistentes.

Foi encontrada uma associação significativa entre CN e dispositivos invasivos, como intubação e NP, possivelmente devido ao movimento de secreções respiratórias para os olhos através do ducto nasolacrimal (GOEL *et al.*, 2016), que é mais pronunciado durante a sucção (PARKER *et al.*, 2022). Preditores intrínsecos de CN incluíram prematuridade e BPN, atribuídos ao fechamento prolongado das pálpebras em neonatos prematuros, criando um ambiente propício para a proliferação bacteriana, exacerbado pela imaturidade do sistema lacrimal (PASTRANA-TOVAR, 2022).

Os resultados indicam uma tendência em 2019 e 2020, com taxas de resistência à oxacilina atingindo 22,6% e 18,9%, possivelmente devido à pressão seletiva (SCHIMIDT; PÓVOA, 2023) causada pelo uso frequente desse antimicrobiano na unidade. Isso é reforçado pela associação entre as maiores médias de dias de terapia antimicrobiana com penicilinas em 2018 e 2020. Esses achados destacam a urgência de estratégias para o uso racional de antimicrobianos a fim de mitigar a RAM.

Soluções oftálmicas de ciprofloxacino têm sido utilizadas para tratar a CN bacteriana. Pesquisas anteriores indicaram taxas de cura de 49% no 4º dia e 61% no 5º dia de tratamento (SUN *et al.*, 2021). Neste estudo, entre os 125 neonatos com conjuntivite, 48,8% foram tratados

com colírios de ciprofloxacino. Apenas uma BGN e duas BGP mostraram resistência a esse antimicrobiano, sugerindo sua eficácia no tratamento da conjuntivite nesta UTIN.

Os resultados evidenciam a importância da implementação de estratégias específicas para promover a gestão antimicrobiana no cuidado neonatal, dadas as crescentes taxas de resistência, especialmente à oxacilina. Programas de gerenciamento de antimicrobianos, envolvendo monitoramento, educação e diretrizes personalizadas, são essenciais. Medidas aprimoradas de prevenção de infecções também são cruciais. Além disso, os colírios de ciprofloxacino mostram promessa no tratamento da CN na UTIN.

Este estudo destacou uma possível associação entre a CN e infecções sistêmicas, já que a maioria (72,7%) dos neonatos falecidos também apresentava ICS. Em 27,8% desses casos, as bactérias responsáveis pela infecção coincidiam com aquelas encontradas nas secreções oculares, incluindo *E. cloacae*, *E. coli*, *S. aureus* e *S. epidermidis*, indicando a capacidade dessas espécies de se disseminar.

A CN foi associada a hospitalizações prolongadas, contudo, não teve relação estatisticamente significativa com a mortalidade. Isso pode refletir o tratamento intensivo e a vigilância ocular para prevenir complicações sistêmicas. Entre os neonatos com conjuntivite, 8,8% faleceram, principalmente devido a ICS, destacando que a conjuntivite pode ser um fator de risco para infecções graves em neonatos gravemente enfermos.

A CN na UTIN tem implicações clínicas significativas, com uma prevalência notável no período neonatal tardio e associação com dispositivos invasivos. O predomínio de *Staphylococcus* spp., juntamente com a identificação de *S. marcescens*, destaca a importância de medidas de controle específicas. A RAM, especialmente à oxacilina, enfatiza a necessidade de estratégias que promovam o uso racional de antimicrobianos. A associação com infecções sistêmicas reflete a importância da vigilância ocular.

Os resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela devido às limitações. Estas incluem o desenho observacional em uma única unidade, dados retrospectivos e a ausência de análises ambientais e moleculares, que poderiam ter sido valiosas para a identificação de isolados bacterianos e a exploração de correlações potenciais. A falta de acompanhamento após a alta impede a avaliação de sequelas a longo prazo. No entanto, este estudo, pioneiro na UTIN, fornece evidências sobre antimicrobianos oftálmicos, o que é relevante para a saúde neonatal, oferecendo informações para entender e gerenciar a conjuntivite bacteriana em ambientes hospitalares.

Conclusão

A alta incidência persistente de conjuntivite bacteriana em neonatos na UTIN do HC-UFU ao longo de quase oito anos, especialmente durante a segunda semana após o nascimento, destaca a necessidade crítica de monitoramento contínuo e medidas preventivas. A associação dessa condição com internações prolongadas e o potencial para ICS sublinham os riscos para neonatos gravemente enfermos. Além disso, a predominância alarmante de BGP MDR, especialmente isolados ORS, destaca a importância da detecção precoce.

A identificação desses patógenos e a implementação de estratégias eficazes de controle são cruciais para conter a disseminação de infecções resistentes e aprimorar os resultados clínicos. Atualmente, a conjuntivite bacteriana em neonatos gravemente enfermos está associada principalmente a infecções hospitalares, exigindo protocolos rigorosos de higiene das mãos, manejo vigilante de dispositivos invasivos e programas eficazes de controle de antimicrobianos na UTIN para mitigar os fatores de risco associados a essa condição.

Contribuições dos Autores

Isadora Caixeta da Silveira Ferreira: Conceituação; Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; Redação - rascunho original; Redação - revisão & edição. *Ralciane de Paula Menezes*: Conceituação; Supervisão; Redação - rascunho original; Redação - revisão & edição. *Thiago Alves de Jesus*: Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; Redação - revisão & edição. *Izabella Clara de Brito Machado, Mallu Santos Mendonça Lopes*: Curadoria de dados; Investigação; Metodologia. *Lúcio Borges de Araújo*: Análise formal; Metodologia; Software; Supervisão; Validação. *Daniela Marques de Lima Mota Ferreira*: Curadoria de dados; Supervisão; Redação - revisão & edição. *Denise Von Dolinger de Brito Röder*: Curadoria de dados; Aquisição de financiamento; Administração do projeto; Recursos; Supervisão; Redação - revisão & edição.

Agradecimentos

À CAPES por fornecer periódicos e bolsas de pesquisa científica. À FAPEMIG por bolsas de pesquisa de graduação.

Fontes de Financiamento

FAPEMIG [Nº APQ-00965, 2018].

Declaração de Conflitos de Interesse

Todos os autores declaram não ter conflitos de interesse.

4.4 Desvendando a epidemiologia das infecções do trato urinário em neonatos: perspectiva de uma UTIN brasileira (Anexo D)

Este artigo foi publicado em abril de 2024 no *American Journal of Infection Control*, Publicação Oficial da Associação de Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia. Essa revista científica é A3 em Medicina I e apresenta fator de impacto de 4,9.

Autores:

Isadora Caixeta da Silveira Ferreira^a, Ralciane de Paula Menezes^{b*}, Thiago Alves de Jesus^c, Izabella Clara de Brito Machado^c, Mallu Santos Mendonça Lopes^c, Lúcio Borges de Araújo^d, Daniela Marques de Lima Mota Ferreira^e, Denise Von Dolinger de Brito Röder^f

Afiliações:

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^b Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^c Graduação em Biomedicina, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^d Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^e Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

^f Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

Autora correspondente:

Ralciane de Paula Menezes, Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Rua Piauí, 776, Umuarama, Uberlândia, MG, 38405-317, Brasil. *E-mail*: ralciane@ufu.br. Telefone: 55 34 3225-8466.

Resumo

Introdução: Infecções do trato urinário (ITU) podem levar a complicações neonatais como sepse, agravadas pelo tratamento empírico, contribuindo para a RAM. *Objetivo*: Analisar a incidência, etiologia, fatores de risco e suscetibilidade antimicrobiana dos uropatógenos em

uma UTIN no Brasil. *Métodos:* Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado a partir dos prontuários de neonatos hospitalizados na UTIN de janeiro de 2015 a junho de 2022. Os pacientes foram monitorados diariamente por meio de fichas epidemiológicas da *National Health Security Network*. *Resultados:* Entre 1.474 neonatos, 3,9% desenvolveram ITU, geralmente por volta do 41º dia de vida. A incidência média/1.000 paciente-dia da ITU aumentou 24 vezes entre 2015 (0,1) e 2021 (2,4). As complicações no sistema geniturinário (OR=4,8) emergiu como o principal fator de risco na análise multivariada. Dos 71 uropatógenos, 74,6% foram BGN, 21,2% Gram-positivas (BGP) e 4,2% *Candida albicans*. *Klebsiella pneumoniae* foi o microrganismo mais frequente (38%), com 48,1% ESBL. A RAM entre BGP variou de 9,1% (ampicilina) a 75% (oxacilina) e de 2,1% (amicacina) a 86,8% (ampicilina) entre BGN. Nenhum isolado apresentou resistência à vancomicina. Cerca de 20% das BGP e 22,6% das BGN eram MDR ou XDR. A ITU associou-se a internação mais prolongada (16 para 59 dias), e uma mortalidade de 8,8%. O tempo médio entre a internação e a primeira ITU foi de $42,9 \pm 32,3$ dias, e entre a primeira ITU e o óbito foi de $24,3 \pm 22,9$ dias. Dos 57 neonatos com ITU, 40,3% apresentaram infecção de corrente sanguínea, correlacionando-se positivamente com maior risco de óbito (OR=1,8). *Conclusão:* A elevação na incidência de ITU, com o aumento de BGN MDR a partir de 2020, ressalta a necessidade urgente de implementar medidas de prevenção e controle de infecções. Essas ações são cruciais para mitigar complicações graves, como a sepse, em neonatos gravemente enfermos.

Palavras-chave: Bactérias Gram-negativas; Controle de Infecções; Infecções do Trato Urinário; Resistência a Medicamentos; Sepse Neonatal.

Introdução

A ITU pode acarretar complicações graves, como lesão renal aguda, insuficiência renal crônica e sepse (MARANTIDIS; SUSSMAN, 2023). Em neonatos prematuros, a incidência dessa infecção varia de 4% a 25% (WALAWENDER; HAINS; SCHWADERER, 2020), sendo sua suscetibilidade atribuída, sobretudo, à imaturidade imunológica do trato urinário (PARRA-LLORCA *et al.*, 2023).

Escherichia coli é o principal patógeno da ITU, abrangendo mais de 70% dos casos, independentemente da idade (ZAGAGLIA *et al.*, 2022). Outros uropatógenos frequentes incluem membros da família Enterobacteriaceae (*Proteus* spp. e *Klebsiella* spp.) e *Staphylococcus saprophyticus* (MARANTIDIS; SUSSMAN, 2023). *Klebsiella pneumoniae* é comum em pacientes hospitalizados e possui alta disseminação (LIN *et al.*, 2024).

O tratamento empírico frequente de ITU está associado ao aumento da RAM, especialmente em países em desenvolvimento. Nesse contexto, os beta-lactâmicos são amplamente prescritos (SUGIANLI *et al.*, 2021), entretanto, em uropatógenos Gram-negativos, a produção de ESBL compromete a eficácia desses antimicrobianos (GEBREMEDHIN *et al.*, 2023).

A disseminação da RAM destaca a urgência de estratégias para preservar a eficácia da antibioticoterapia para ITU (SUGIANLI *et al.*, 2021). Essas infecções, que acometem quase um terço das crianças no primeiro ano de vida, com aproximadamente 30% enfrentando episódios recorrentes, aumentam o risco de sepse (ZHOU *et al.*, 2023). Em crianças, a profilaxia antimicrobiana contínua para ITU recorrente aumentou a RAM em infecções subsequentes, enfatizando a necessidade de alternativas (PARRY *et al.*, 2023).

Este estudo teve como objetivo analisar a incidência, agentes etiológicos, fatores de risco e suscetibilidade antimicrobiana dos uropatógenos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) no Brasil. O principal intuito foi preencher lacunas do conhecimento e fornecer diretrizes para a prevenção e tratamento eficazes da ITU neonatal.

Métodos

Desenho, cenário e população do estudo

Este estudo de coorte retrospectivo analisou prontuários de neonatos na UTIN do HC-UFU de 1º de janeiro de 2015 a 30 de junho de 2022. Localizado em Minas Gerais, Brasil, o HC-UFU é um hospital público de alta complexidade, sendo sua UTIN, com 20 leitos, referência regional para cuidados neonatais. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFU (nº 2.173.884/2017) (Anexo A).

Este estudo incluiu neonatos admitidos na UTIN com estadias superiores a 24 h, sendo cada participante contabilizado apenas uma vez, mesmo em casos de hospitalizações múltiplas. Infecções pela mesma espécie com susceptibilidade antimicrobiana igual, ocorridas em um intervalo de 15 dias, foram excluídas. Foram considerados casos de infecção os neonatos com ITU durante a internação.

Foram excluídos neonatos que apresentaram apenas infecções invasivas em sítios distintos do trato urinário. Os neonatos elegíveis foram acompanhados diariamente pelo sistema de vigilância epidemiológica NHSN (O'LEARY *et al.*, 2022) (Anexo B). Os participantes foram divididos em dois grupos: controle (sem infecção em nenhum sítio) e infectado (neonatos com ITU, confirmada microbiologicamente).

Foram coletados dados demográficos, incluindo sexo biológico e peso ao nascer, idade gestacional, tipo de parto e RPM. Foram analisadas a razão e duração da internação, uso de antimicrobianos, emprego de dispositivos invasivos, realização de procedimentos cirúrgicos e desfecho clínico.

Análises microbiológicas

A confirmação laboratorial da ITU incluiu culturas microbiológicas de urina, semeadas em placas contendo ágar sangue ou ágar McConkey. A colonização intestinal (CI) por BGN foi verificada por análises microbiológicas de *swabs* retais. As ICS foram confirmadas pelo sistema BACT/Alert® (BioMérieux, EUA). A avaliação da susceptibilidade antimicrobiana foi conduzida pelo sistema Vitek2® (BioMérieux, França), seguindo diretrizes do BrCAST. A coleta de amostras clínicas seguiu os protocolos médicos locais.

Análises de dados

A análise dos dados foi conduzida através do software estatístico IBM SPSS para Windows® (IBM Corp., Armonk, EUA). Foi adotado um nível de significância de $P < 0,05$. Para identificar os fatores de risco, foram conduzidas análises de regressão logística univariada e multivariada.

Definições

O BPN foi definido como inferior a 2.500 gramas, com outras categorias incluindo MBPN (1.000-1.499 gramas) e EBPN (<1.000 gramas). Na última categoria, houve uma subdivisão entre neonatos com menos de 750 gramas e entre 750 e 999 gramas (CUTLAND *et al.*, 2017).

Neonatos prematuros foram definidos como aqueles nascidos antes de 37 semanas completas de gestação. Com base nas semanas gestacionais, foram estabelecidas subdivisões: extremo prematuro (<28 semanas), muito prematuro (28-31 semanas) e moderadamente prematuro (32-36 semanas) (SIMEOLI *et al.*, 2022).

A resistência aos carbapenêmicos foi definida como a resistência a pelo menos um dos antimicrobianos testados dessa classe (ELSHAMY; ABOSHANAB, 2020). Bactérias resistentes a pelo menos um antimicrobiano em três ou mais categorias, e/ou ORS foram categorizadas MDR. Isolados que apresentaram resistência a pelo menos um antimicrobiano em todas as categorias testadas, exceto duas ou menos, foram considerados XDR (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

A incidência da ITU foi avaliada através da taxa de incidência (BOVBJERG, 2020) e incidência por paciente-dias (LA *et al.*, 2020), considerando também os dias de uso prévio de dispositivos invasivos e categorias antimicrobianas (WONG *et al.*, 2022). O nível endêmico das infecções foi estabelecido pela análise da média da incidência por paciente-dias, conforme metodologia prévia (ROSSI *et al.*, 2019). A mortalidade foi a proporção de óbitos entre os neonatos incluídos, enquanto a letalidade a proporção de óbitos (FIGUEIREDO *et al.*, 2021).

Resultados

Dos 1.474 neonatos incluídos, 57 (3,9%) apresentaram ITU. Nove pacientes apresentaram múltiplos episódios, dos quais em cinco casos a infecção foi polimicrobiana, totalizando 66 episódios de ITU envolvendo 71 microrganismos, Tabela 9.

A idade média no primeiro episódio de ITU foi de $41,6 \pm 32$ dias, variando de um a 123 dias. A maioria das infecções ocorreu em participantes com até 28 dias de vida (47,9%; 34/71), 29,6% delas (21/71) em até 60 dias de vida, e 22,5% (16/71) até 123 dias (dados não demonstrados).

Tabela 9. Trajetória de neonatos com infecção do trato urinário, associada ou não a colonização intestinal e/ou a infecção de corrente sanguínea, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

NEO	ITU Data	ITU Agente	CI Data	CI Agente	ICS Data	ICS Agente	DESF	HOSP
1	18/9/2015	<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-	Alta 6/10/2015	27
2	6/12/2015 11/12/2015	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Alta 14/12/2015	24
3	4/10/2016	<i>A. baumannii</i>	22/9/2016 22/9/2016	<i>A. baumannii</i> <i>P. aeruginosa</i>	15/8/2016	<i>S. capitis</i>	Óbito 25/10/2016	92
4	7/2/2017	<i>E. cloacae</i>	-	-	30/1/2017	<i>C. parapsilosis</i>	Alta 24/2/2017	37
5	28/7/2017	<i>K. pneumoniae</i>	29/7/2017	<i>K. pneumoniae</i>	9/7/2017 12/7/2017 4/8/2017 4/8/2017	<i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i>	Alta 6/9/2017	66
6	2/8/2017	<i>K. pneumoniae</i>	1/8/2017 2/8/2017	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	2/8/2017	<i>E. coli</i>	Alta 4/8/2017	39
7	2/8/2017	<i>K. pneumoniae</i>	2/8/2017	<i>K. pneumoniae</i>			Alta 11/8/2017	37
8	25/9/2017	<i>K. pneumoniae</i>			25/9/2017	<i>S. marcescens</i>	Alta 7/10/2017	37
9	13/11/2017	<i>S. aureus</i>	14/11/2017	<i>P. aeruginosa</i>	13/11/2017 13/11/2017	<i>A. baumannii</i> <i>S. aureus</i>	Alta 18/12/2017	98
10	18/2/2018	<i>K. aerogenes</i>	-	-	-	-	Alta 2/3/2018	41
11	2/3/2018	<i>S. epidermidis</i>	-	-	2/3/2018 2/4/2018	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	Óbito 1/5/2018	71
12	20/3/2018 20/3/2018	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Óbito 24/3/2018	32

13	13/6/2018	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	23/7/2018	<i>S. epidermidis</i>	Óbito 27/7/2018	91
14	21/8/2018	<i>E. coli</i>	21/8/2018	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	Alta 3/9/2018	15
15	1/9/2018	<i>S. marcescens</i>	-	-	-	-	Alta 1/9/2018	50
16	4/10/2018	<i>K. pneumoniae</i>	4/10/2018	<i>K. oxytoca</i>	5/11/2018 5/11/2018	<i>S. hominis</i> <i>S. epidermidis</i>	Alta 12/11/2018	69
17	13/10/2018	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	Alta 20/10/2018	8
18	24/10/2018	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Alta 7/11/2018	28
19	30/11/2018	<i>S. marcescens</i>	-	-	30/11/2018	<i>S. marcescens</i>	Alta 24/12/2018	41
20	16/12/2018	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Alta 21/12/2018	6
21	6/3/2019	<i>E. cloacae</i>	12/3/2019	<i>E. cloacae</i>	-	-	Alta 21/3/2019	30
22	28/3/2019	<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	Alta 2/4/2019	28
23	4/7/2019	<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	Alta 8/8/2019	79
24	16/9/2019	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Alta 20/9/2019	6
25	21/10/2019	<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	Alta 8/11/2019	46
26	29/12/2019	<i>E. cloacae</i>	-	-	9/11/2019 29/12/2019	<i>S. capitis</i> <i>S. epidermidis</i>	Alta 24/1/2020	104
27	17/1/2020	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	1/12/2019 21/12/2019	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	Óbito 30/1/2020	95

43	28/1/2021	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Alta	12
							8/2/2021	
44	26/2/2021	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Alta	22
							3/3/2021	
45	18/3/2021	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Alta	37
							11/4/2021	
46	14/5/2021	<i>K. pneumoniae</i>	11/2/2021	<i>K. pneumoniae</i>	19/1/2021	<i>K. pneumoniae</i>	Alta	127
			20/4/2021	<i>K. pneumoniae</i>	8/2/2021	<i>K. pneumoniae</i>	18/5/2021	
47	21/5/2021	<i>S. haemolyticus</i>	6/7/2021	<i>S. maltophilia</i>	27/6/2021	<i>S. capitis</i>	Alta	105
	9/6/2021	<i>E. cloacae</i>			1/7/2021	<i>B. cepacia</i>	16/8/2021	
	9/6/2021	<i>S. marcescens</i>						
	30/7/2021	<i>C. albicans</i>						
48	31/5/2021	<i>K. pneumoniae</i>	27/4/2021	<i>K. pneumoniae</i>	2/5/2021	<i>S. epidermidis</i>	Alta	61
	2/6/2021	<i>K. pneumoniae</i>					18/6/2021	
	18/6/2021	<i>K. pneumoniae</i>						
49	16/6/2021	<i>C. albicans</i>	-	-	20/3/2021	<i>E. coli</i>	Alta	129
	2/7/2021	<i>K. pneumoniae</i>			9/4/2021	<i>E. coli</i>	15/7/2021	
	2/7/2021	<i>E. coli</i>			14/6/2021	<i>S. epidermidis</i>		
	9/7/2021	<i>E. faecalis</i>						
50	28/6/2021	<i>K. aerogenes</i>	-	-	22/5/2021	<i>K. aerogenes</i>	Alta	89
					27/6/2021	<i>K. aerogenes</i>	18/8/2021	
51	23/10/2021	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	Alta	19
							26/10/2021	
52	13/12/2021	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Alta	82
							29/1/2022	
53	11/2/2022	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Alta	31
							13/2/2022	
54	28/3/2022	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	Alta	95
							12/4/2022	
55	5/4/2022	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Alta	38

56	9/5/2022	<i>E. coli</i>	-	-	22/2/2022	<i>S. epidermidis</i>	13/4/2022 Alta	91
	9/5/2022	<i>K. pneumoniae</i>					12/5/2022	
57	17/5/2022	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Alta	71
	23/5/2022	<i>K. pneumoniae</i>					14/6/2022	

CI: Colonização Intestinal; DESF: Desfecho; ICS: Infecção de Corrente Sanguínea; HOSP: Permanência na UTIN; ITU: Infecção do Trato Urinário; NEO: Neonato. Todas as informações se referem ao primeiro episódio de infecção e colonização intestinal.

Dentre os neonatos infectados, grande parte (66,7%; 38/57) era do sexo masculino, 61,4% (35/57) apresentavam BPN e 57,9% (33/56) eram prematuros. A maioria desses pacientes (78,6%; 44/56) nasceu por parto cesáreo, e em 12,5% (6/48) dos casos, ocorreu RPM $\geq$ 48 horas antes do parto. As principais indicações para a admissão deles na UTIN foram o muito BPN (36,8%; 21/57) e complicações respiratórias (19,3%; 11/57), Tabela 10.

Foi observada uma diferença estatisticamente significativa ($P<0,01$) nas indicações de internação na UTIN entre os neonatos do grupo controle (0,5%) e os do grupo infectado (5,3%) em relação às complicações no sistema geniturinário. Houve uma disparidade no uso prévio de cateter vesical, 13,8% no grupo controle e 28,1% nos infectados, Tabela 10.

Tabela 10. Fatores de risco associados à infecção do trato urinário na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

Variáveis	Controle		Infectado		Análise Univariada		Análise Multivariada	
	N	%	N	%	OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	P
Neonatos	1.417	96,1	57	3,9				
Sexo biológico								
Masculino	778	54,9	38	66,7				
Feminino	639	45,1	19	33,3	0,61 (0,35-1,07)	0,08		
Peso ao nascer (gramas)								
< 750	69	4,9	7	12,3	2,74 (1,2-6,25)	0,02*		
750 - 999	89	6,3	6	10,5	1,76 (0,73-4,2)	0,21		
1.000 - 1.499	208	14,7	8	14	0,95 (0,44-2,03)	0,89		
1.500 - 2.499	581	41	14	24,6	0,47 (0,25-0,86)	0,02*	2,96 (1,13-7,8)	0,03**
≥ 2.500	470	33,2	22	38,6	1,27 (0,73-2,18)	0,40	3,67 (1,53-8,78)	0,01**
Média ± DP	2.114,7 (±896,8)		2.038,2 (±1.032,4)		1	0,3		
Idade gestacional (semanas)								
< 28	121	9	12	21,4	2,75 (1,42-5,36)	0,01*		
28 - 31	249	18,5	10	17,9	0,96 (0,48-1,92)	0,90		
32 - 36	582	43,3	11	19,6	0,32 (0,16-0,62)	0,01*		
≥ 37	391	29,1	23	41,1	1,7 (0,98-2,93)	0,06		
Tipo de parto								
Cesáreo	1.053	77,1	44	78,6	1,09 (0,57-2,09)	0,80		
Vaginal	313	22,9	12	21,4				
RPM (horas)								
≥ 48	109	9,7	6	12,5	1,33 (0,55-3,21)	0,52		
Encaminhamento de outro hospital	133	9,4	11	19,3	2,31 (1,17-4,56)	0,02*		
Indicação de internação								
Baixo peso ao nascer (< 1.500 gramas)	366	25,8	21	36,8	1,68 (0,97-2,91)	0,07		
Sistema respiratório	769	54,3	11	19,3	0,2 (0,1-0,39)	0,01*	0,32 (0,13-0,79)	0,01**

Sistema digestório	65	4,6	8	14	3,4 (1,54-7,47)	0,01*		
Sistema cardiovascular	133	9,4	7	12,3	1,35 (0,6-3,04)	0,47		
Sistema nervoso	77	5,4	7	12,3	2,44 (1,07-5,55)	0,01*		
Sistema geniturinário	7	0,5	5	5,3	11,19 (2,82-44,46)	0,01*	4,85 (1-23,47)	0,05**
Permanência na UTIN, média ± DP (dias)	16 (±16,1)		59 (±43,9)		1,05 (1,04-1,06)	0,01*	1,06 (1,05-1,08)	0,01**
Uso prévio de antimicrobianos	590	41,6	39	69,6	3,04 (1,72-5,36)	0,01*		
Média ± DP (dias)	8,1 (±7,8)		22,2 (±19,2)		1,08 (1,06-1,11)	0,01*		
Penicilinas	534	37,7	29	50,9	1,71 (1,01-2,91)	0,05*	0,36 (0,17-0,78)	0,01**
Média ± DP (dias)	7,2 (±5,9)		16 (±12,9)		1,08 (1,06-1,11)	0,01*		
Aminoglicosídeos	456	32,2	21	36,8	1,23 (0,71-2,13)	0,46		
Média ± DP (dias)	5,9 (±3,9)		8,7 (±6,5)		1,07 (1,02-1,13)	0,01*		
Glicopeptídeos	41	2,9	12	21,1	8,95 (4,41-18,18)	0,01*		
Média ± DP (dias)	9,6 (±9)		14,8 (±12,9)		1,12 (1,06-1,17)	0,01*		
Cefalosporinas primeira geração	60	4,2	8	14	3,69 (1,67-8,14)	0,01*		
Média ± DP (dias)	4,9 (±6,9)		10,1 (±15,2)		1,09 (1,03-1,15)	0,01*		
Cefalosporinas terceira geração	87	6,1	13	22,8	4,52 (2,34-8,7)	0,01*		
Média ± DP (dias)	7,1 (±5,3)		11,2 (±6,4)		1,15 (1,09-1,22)	0,01*		
Cefalosporinas quarta geração	36	2,5	10	17,5	8,16 (3,82-17,43)	0,01*		
Média ± DP (dias)	8,8 (±7,7)		9 (±5,1)		1,13 (1,05-1,23)	0,01*		
Uso prévio de PICC	762	53,8	42	73,7	2,41 (1,32-4,38)	0,01*		
Média ± DP (dias)	12,4 (±9,3)		26,1 (±18,7)		1,07 (1,05-1,09)	0,01*		
Uso prévio de intubação	518	36,6	40	70,2	4,08 (2,29-7,28)	0,01*		
Média ± DP (dias)	7,4 (±10,4)		22,5 (±22,9)		1,06 (1,05-1,08)	0,01*		
Uso prévio de NP	542	38,2	34	59,6	2,39 (1,39-4,09)	0,01*		
Média ± DP (dias)	11,3 (±7,1)		20,6 (±17,6)		1,07 (1,05-1,1)	0,01*		
Uso prévio de CVU	425	30	30	52,6	2,59 (1,52-4,42)	0,01*		
Média ± DP (dias)	4,2 (±2,7)		5,5 (±2,8)		1,19 (1,1-1,28)	0,01*		
Uso prévio de cateter vesical	196	13,8	16	28,1	2,43 (1,34-4,42)	0,01*		
Média ± DP (dias)	7,8 (±8,1)		12,4 (±13,1)		1,06 (1,03-1,1)	0,01*		
Uso prévio de dreno	54	3,8	8	14	4,12 (1,86-9,13)	0,01*		

Média ± DP (dias)	7,1 (±7,1)	22,1 (±18)	1,11 (1,06-1,17)	0,01*
Uso prévio de flebotomia	31 2,2	6 10,5	5,26 (2,1-13,17)	0,01*
Média ± DP (dias)	8,3 (±7,1)	13,5 (±8.8)	1,13 (1,06-1,21)	0,01*

CVU: Cateter Venoso Umbilical; DP: Desvio Padrão; IC: Intervalos de Confiança; NP: Nutrição Parenteral; OR: Odds Ratio; PICC: Cateter Central de Inserção Periférica; RPM: Ruptura Prematura de Membranas; UTIN: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Entre os neonatos do grupo controle, foram obtidas 1.343 respostas sobre idade gestacional, 1.366 sobre o tipo de parto e 1.127 sobre RPM. Entre os neonatos infectados, foram obtidas 56 respostas sobre idade gestacional e tipo de parto, e 48 sobre RPM. Todas as informações anteriores à infecção referem-se ao primeiro episódio de ITU. *(análise univariada) e ** (análise multivariada) $P < 0,05$.

A incidência média da ITU foi de 2,2/1.000 paciente-dias, variando de 0,1 em 2015 a 3,2 em 2020. Entre 2015 e 2021, a incidência de ITU por paciente-dias aumentou 24 vezes, passando de 0,1 para 2,4. Destaca-se que 60,6% (43/71) dos uropatógenos foram isolados a partir de 2020, Tabela 11.

A análise do uso de dispositivos invasivos antes da primeira ITU revelou que a flebotomia apresentou a maior incidência (17,8/1.000 paciente-dias), enquanto o PICC a menor (4). A incidência média de ITU/1.000 paciente-dias de cateter vesical foi de 9,3. A incidência de ITU foi de 6,9/1.000 dias de utilização prévia de antimicrobianos. A categoria antimicrobiana com a taxa de incidência mais elevada foi cefalosporina de quarta geração (24,6), especialmente em 2020 e 2021, Tabela 11.

Tabela 11. Indicadores epidemiológicos da infecção do trato urinário em neonatos criticamente enfermos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

Indicadores Epidemiológicos	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	15-22
Taxa de incidência (%)	1,5	1	3,4	5,4	3,3	5,9	4	4	3,9
Incidência/1.000 paciente-dias	0,1	0,6	1,9	2,8	1,8	3,2	2,4	2,1	2,2
Incidência por dispositivo invasivo/1.000 paciente-dias									
Flebotomia	0	11,1	50	27,8	18,5	0	24,4	17,5	17,8
Cateter venoso umbilical	3,9	0	9,9	10,1	7,5	38,3	27,4	20,6	15,4
Dreno	0	0	16,7	0	22,5	43,5	11,4	0	14,2
Cateter vesical	35,7	0,9	20	36	19,8	19,9	23,7	0	9,3
Intubação	5,1	2,5	4,9	10,8	5,9	12,2	13,3	13,6	8,5
Nutrição parenteral	1,5	2,1	4,2	2,1	4,6	9,3	7,3	6,7	5
Cateter central de inserção periférica	2,4	1,4	3,7	2,6	3,9	6,4	5,2	3,9	4
Incidência por antimicrobianos/1.000 paciente-dias	1,9	2,4	8,1	6,7	5,9	9	8,8	8,5	6,9
Cefalosporinas de quarta geração	0	0	25	20	0	58,8	66,7	0	24,6
Glicopeptídeos	0	12,8	33,7	0	17,4	34,9	83,3	19,2	21
Cefalosporinas de terceira geração	0	0	23,3	0	11,2	20,1	33,6	21,5	17,1
Aminoglicosídeos	3,3	3,9	5,1	0	11,6	7,4	12,3	13,9	7,3
Penicilinas	2,4	3	5,8	2	6,4	8,5	11,2	11	6,8
Taxa de mortalidade (%)	13,7	7,7	14,5	10,4	8,1	8,8	4,5	5,6	9
Taxa de letalidade (%)	0	100	0	27,3	0	7,1	0	0	8,8
Número de isolados	3	1	6	12	6	15	21	7	71
Bactérias Gram-positivas	3	0	1	3	1	3	3	1	15
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0	0	2	1	3	2	1	11
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	0	1	0	0	0	0	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Bactérias Gram-negativas	0	1	5	9	4	12	16	6	53
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	4	4	0	5	10	4	27

<i>Escherichia coli</i>	0	0	0	2	0	1	3	2	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	1	0	4	4	1	0	10
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	0	2	0	0	1	0	3
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0	0	0	1	0	0	1	0	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1	0	0	0	0	0	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Fungos	0	0	0	0	1	0	2	0	3
<i>Candida albicans</i>	0	0	0	0	1	0	2	0	3

Todas as informações anteriores à infecção referem-se ao primeiro episódio de ITU.

Em junho de 2021, houve o maior número de ITU do estudo (8,4%; 6/71), e a média da incidência/1.000 paciente-dias ultrapassou o limite de controle superior, Figura 9. Nesse período, ocorreram seis infecções em quatro neonatos, sendo cinco atribuídas a BGN e uma à *Candida albicans*. Não houve espécies similares entre as BGN ou óbitos entre os acometidos.

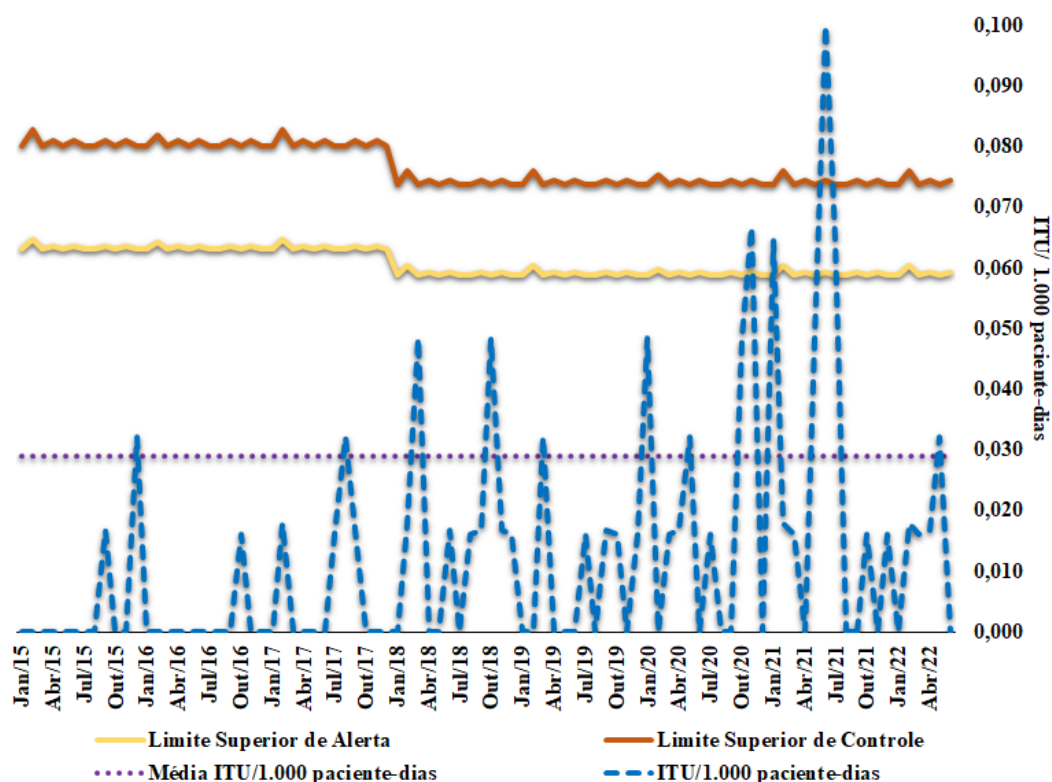


Figura 9. Nível endêmico de infecção do trato urinário em neonatos criticamente enfermos/1.000 paciente-dias na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022. Limite de controle superior ($3\sigma+X$); limite de alerta superior ($2\sigma+X$); X: média de ITU/1.000 paciente-dias (0,012).

Dos 71 uropatógenos, 53 (74,6%) eram BGN, com destaque para *K. pneumoniae* (38%; 27/71) e *Escherichia coli* (11,3%; 8/71). As BGP representaram 21,2% (15) do total, predominantemente *Enterococcus faecalis* (15,6%; 11/71). *C. albicans* foi responsável por três casos (4,2%), Tabela 11.

Apesar do aumento de isolados a partir de 2020, houve uma relativa estabilidade no percentual de BGP ao longo do estudo. As BGN foram as principais contribuintes para essa elevação, que atingiu seu ápice em 2021 (30,2%; 16/53). Adicionalmente, os três isolados fúngicos foram identificados entre 2019 e 2021, Tabela 11.

Três neonatos apresentaram ITU recorrente pela mesma espécie, sendo um caso causado por *E. faecalis* e dois por *K. pneumoniae*. O intervalo médio entre os episódios com recorrência foi de $21,3 \pm 18,2$ dias. Não ocorreram óbitos entre os acometidos, Tabela 9.

Dos 71 isolados, 13 (18,3%) foram classificados como MDR. Desses, 11 (84,6%) eram BGN e dois (15,4%) eram BGP. Nove (69,2%) deles foram identificados entre 2020 e 2022. Também foram isolados dois patógenos XDR em 2021, pertencentes às espécies *K. pneumoniae* e *Staphylococcus haemolyticus*. Os detalhes da suscetibilidade antimicrobiana dos uropatógenos são apresentados na Figura 10.

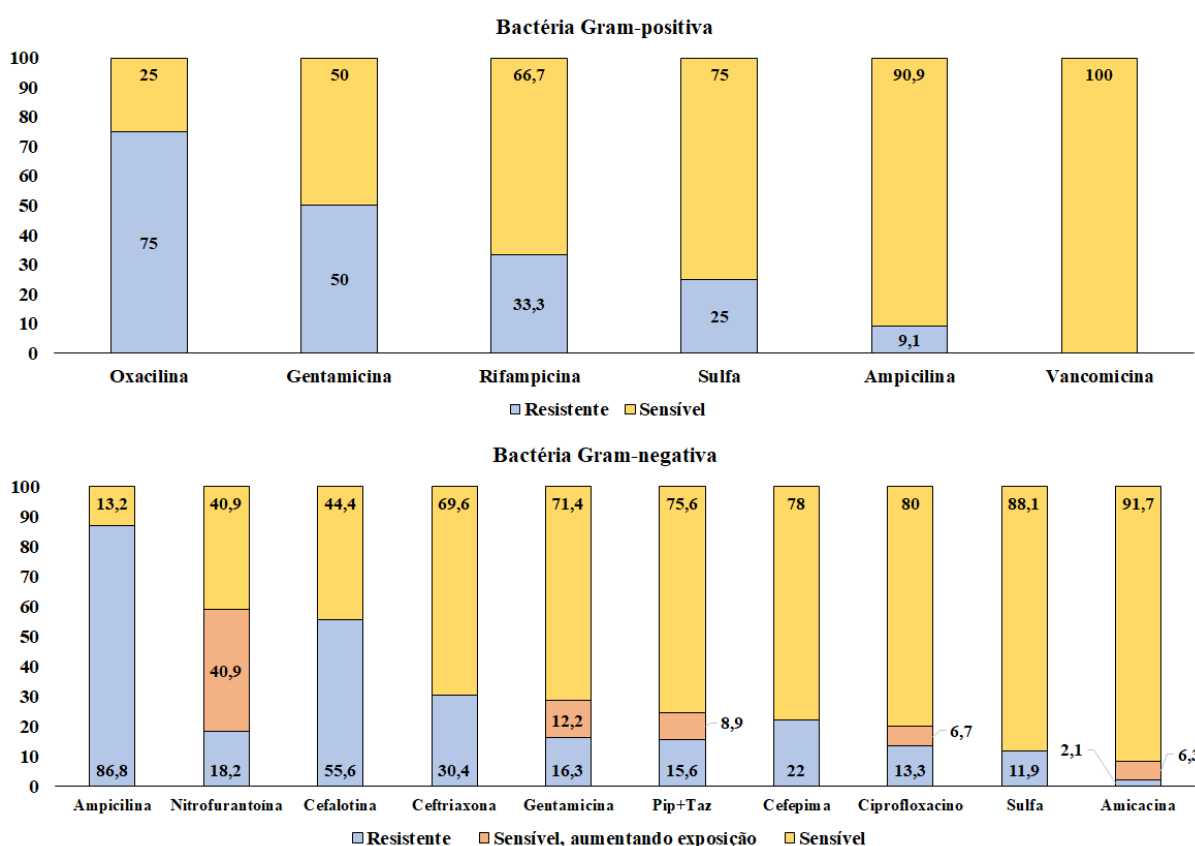


Figura 10. Resistência antimicrobiana em infecções do trato urinário em neonatos criticamente enfermos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro de 2015 e junho de 2022.

PIP+TAZ: Piperacilina+tazobactam; SULFA: Sulfametoxazol+trimetoprima.

Foram identificados 13 (18,3%) isolados ESBL, todos pertencentes à espécie *K. pneumoniae*, Tabela 11. Ou seja, 48,1% dos 27 isolados dessa espécie apresentaram esse mecanismo de resistência, sendo que 10 (76,9%) casos ocorreram entre 2020 e 2022. Os antimicrobianos mais eficazes contra essa espécie foram amicacina (95,8% de suscetibilidade), ertapenem e meropenem (ambos com 96% de suscetibilidade).

A análise multivariada demonstrou que a admissão por complicações no sistema geniturinário aumentou o risco de ITU em 4,8 vezes ($P=0,05$). Além disso, um maior tempo de internação na unidade elevou esse risco em 1,1 vezes ($P<0,01$), Tabela 10. O tempo médio entre a internação e a primeira ITU foi de $42,9\pm 32,3$ dias. A análise estatística univariada revelou que a utilização prévia de antimicrobianos foi um fator de risco significativo para ITU ($OR=3,1$, $P<0,01$).

Das 38 ICS em neonatos infectados, 21 (55,3%) ocorreram antes da ITU, seis (15,8%) simultaneamente e 11 (28,9%) subsequentemente. Em 10 casos (26,3%), a mesma espécie foi encontrada em ambos os sítios, e desses, três (30%) ocorreram no mesmo dia, seis (60%) antes da ITU e um (10%) depois, Tabela 9.

Por outro lado, das 14 CI-BGN em neonatos infectados, seis (42,8%) ocorreram antes da ITU, quatro (28,6%) no mesmo dia e quatro posteriormente (28,6%). Em oito casos (57,1%), a mesma espécie foi isolada em ambos os sítios. Desses, cinco (62,5%) ocorreram antes da ITU, um (12,5%) no mesmo dia e dois (25%) após, Tabela 9.

A taxa de mortalidade geral foi de 9%, com uma letalidade de 8,8%. Os anos com as maiores letalidades foram 2016 (100%) e 2018 (27,3%). Nos demais anos não houve mortes entre os neonatos infectados, Tabela 11. O tempo médio entre a primeira ITU e o óbito foi de $24,3\pm 22,9$ dias, e entre a internação e a primeira ITU foi de $42,9\pm 32,3$ dias.

Os neonatos com ITU apresentaram um tempo médio de permanência na UTIN significativamente ($P<0,01$) maior ($59\pm 43,9$ dias) em comparação com o grupo controle ($16\pm 16,1$ dias), Tabela 10. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa ($P=0,72$) na mortalidade entre os dois grupos.

A maioria dos neonatos com ITU que recebeu alta da UTIN foi tratada com antibioticoterapia (86,5%; 45/52), predominantemente com aminoglicosídeos (51,9%; 27/52), em média $12,9\pm 14$ dias. Entre os neonatos infectados que não sobreviveram, 80% (4/5) receberam tratamento antimicrobiano, com uma duração média mais prolongada de $21,5\pm 5,8$ dias, sendo as penicilinas o grupo mais comum (60%; 3/5) (dados não demonstrados).

Apesar da ausência de significância estatística, a presença de ICS e CI-BGN foi associada a um aumento de 1,8 e 1,5 vezes, respectivamente, no risco de óbito entre neonatos com ITU. Assim como, ITU causada por patógenos MDR e CRO aumentou a chance de morte em 1,5 e 8,3 vezes (dados não demonstrados). Todos os neonatos com ITU que faleceram apresentaram ICS, Tabela 9.

Entre os cinco neonatos com ITU que faleceram, um apresentou uma infecção mista, resultando em seis microrganismos isolados. Desses, quatro (66,7%) eram BGN, sendo três *K.*

pneumoniae e um *Acinetobacter baumannii*, enquanto dois eram BGP, incluindo *E. faecalis* e *Staphylococcus epidermidis*. Dos três neonatos infectados por *C. albicans*, nenhum morreu, Tabela 9.

Discussão

A ITU acomete um terço das crianças durante o primeiro ano de vida e 30% delas apresentam episódios recorrentes (ZHOU *et al.*, 2023). Essa condição é agravada em UTIN, onde a incidência é até cinco vezes maior do que em outros ambientes hospitalares (WERNEBURG, 2022). Este estudo fornece uma atualização sobre a incidência, fatores de risco, etiologia e suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em uma UTIN de um hospital público terciário no Brasil.

A incidência média de ITU foi de 3,9%, percentual inferior ao observado em estudos conduzidos em UTIN de outros países, tais como Tanzânia (18,4% entre prematuros extremos) (LUGIRA *et al.*, 2022), Arábia Saudita (12,6% em neonatos com até 30 dias de vida) (BAZAID *et al.*, 2022), Egito (6,7%, dos quais 70% eram neonatos a termo) (MOHAMED *et al.*, 2020) e Estados Unidos (7% entre neonatos com muito BPN e ≤ 32 semanas) (KILPATRICK *et al.*, 2023). Entretanto, entre 2015 e 2021, a incidência de ITU por paciente-dias aumentou 24 vezes, atingindo um pico em 2020 (3,2).

Durante a pandemia de COVID-19, as UTIN implementaram medidas para reduzir visitas, minimizando a sobrecarga e o risco de contaminação para neonatos e profissionais de saúde. Contudo, em consonância com outros estudos (CEPARANO, M. *et al.*, 2022; CEPARANO, Mariateresa *et al.*, 2023), foi observado um aumento na incidência de ITU, atingindo seu ápice entre março de 2020 e fevereiro de 2021.

Acredita-se que durante o período pandêmico, a atenção voltada para a prevenção de IRAS, incluindo ITU, foi reduzida. Ademais, a reestruturação hospitalar para enfrentar a pandemia resultou na contratação de profissionais, alguns deles sem experiência prévia, o que possivelmente impactou negativamente nas UTIN, culminando em taxas mais elevadas de IRAS (WEINER-LASTINGER *et al.*, 2022)

Este estudo evidenciou que neonatos acometidos por ITU eram predominantemente prematuros (57,9%). Esses pacientes possuem um sistema imunológico imaturo, ampliando sua suscetibilidade a infecções. Logo, nos primeiros meses de vida, o risco de ITU é elevado, e o período neonatal emerge como um fator de risco independente para essa infecção (AMIRI *et al.*, 2021).

Verificou-se que 66,7% dos neonatos com ITU eram do sexo masculino. Embora a menor distância uretral contribua para a incidência dessa infecção no sexo feminino (KAUFMAN; TEMPLE-SMITH; SANCI, 2019), sua ocorrência é mais proeminente em neonatos do sexo masculino, variando entre 70% e 90%. Esse achado é atribuído, principalmente, à fimose, caracterizada por uma retração limitada do prepúcio, associada a uma carga maior de uropatógenos (ARSHAD; SEED, 2015).

A admissão na UTIN devido a complicações relacionadas ao sistema geniturinário aumentou o risco de ITU em 4,8 vezes. Condições que impactam o fluxo urinário elevam a suscetibilidade a essa infecção. A micção é crucial para eliminação de uropatógenos, e qualquer comprometimento no fluxo urinário pode causar estase urinária, proporcionando um ambiente propício para a infecção (KAUFMAN; TEMPLE-SMITH; SANCI, 2019).

A utilização prévia de cateter vesical elevou o risco de ITU em 2,4 vezes. Cateteres urinários, comuns na prevenção da retenção urinária em pacientes da UTIN, são fonte de infecções urinárias hospitalares, associados a 70-80% dos casos (FIROOZEH *et al.*, 2022). Apesar de sua função preventiva, eles podem facilitar a ascensão de microrganismos, causar irritação no uroepitélio, promovendo a adesão bacteriana. Sua superfície propensa à formação de biofilme contribui para RAM (WERNEBURG, 2022).

A prescrição antimicrobiana prévia aumentou o risco de ITU em 3 vezes. O uso de antimicrobianos de amplo espectro, cruciais no tratamento da ITU, paradoxalmente representa um risco ao promover a resistência em uropatógenos (NIEUWKOOP, 2022). A RAM reduz as opções terapêuticas (CEPARANO, Mariateresa *et al.*, 2023), especialmente em países em desenvolvimento (SUGIANLI *et al.*, 2021). Essa preocupação crescente é evidenciada pelo aumento global de uropatógenos ESBL (AUTORE *et al.*, 2022). Este estudo reforça essa propensão, com uma alta incidência de uropatógenos ESBL (18,3%), todos *K. pneumoniae*, com 76,9% dos casos entre 2020 e 2022.

Ocorreram três ITU recorrentes, sendo uma reinfecção rápida, em um intervalo de cinco dias com patógenos distintos. As outras duas foram recaídas, manifestando-se entre 18 e 41 dias após o primeiro episódio. A recaída foi a recorrência do mesmo patógeno não completamente tratado dentro de duas semanas, enquanto a reinfecção ocorreu mais de duas semanas após o término da terapia. As reinfecções deste estudo envolveram *K. pneumoniae* ESBL, sugerindo falhas terapêuticas (AGGARWAL; LESLIE; LOTFOLLAHZADEH, 2024).

Grande parte das ITU pediátricas é causada por BGN provenientes da microbiota intestinal, principalmente *E. coli*, representando cerca de 80% dos casos (KAUFMAN; TEMPLE-SMITH; SANCI, 2019). Estudos indicam que a maioria dos isolados dessa espécie

reside no intestino durante a infecção (WORBY *et al.*, 2022). Investigações sobre a origem intestinal predominante das ITU bacterianas têm associado o aumento de *E. coli* intestinal ao desenvolvimento futuro de ITU por essa espécie (MEŠTROVIĆ *et al.*, 2021).

Neste estudo, 57,1% das CI-BGN apresentaram semelhança de espécies com a ITU. A maioria das colonizações (62,5%) ocorreu antes da infecção, e *K. pneumoniae* foi o colonizador mais frequente (50%). Esses resultados destacam a microbiota intestinal como uma potencial fonte de Enterobacteriaceae uropatogênicas, capazes de colonizar o espaço periuretral e ascender à bexiga, desencadeando ITU (NIEUWKOOP, 2022)

Assim como em outras UTIN (BAZAID *et al.*, 2022; KAMEL *et al.*, 2022; LUGIRA *et al.*, 2022), o principal uropatógeno neste estudo foi *K. pneumoniae* (38%). Essa espécie é conhecida por sua multirresistência antimicrobiana, especialmente por isolados ESBL. Essa resistência foi associada ao uso frequente de cefalosporinas de amplo espectro em hospitais (MAZZARIOL; BAZAJ; CORNAGLIA, 2017). Neste estudo, esses antimicrobianos foram associados a uma incidência de ITU/1.000 paciente-dias de 24,6, com picos em 2020 (58,8) e 2021 (66,7), coincidindo com cerca de 76,9% dos casos de isolados ESBL.

Embora rara, a ITU pode ser causada por fungos, principalmente *Candida* spp. (DICKSON; ZHOU; LEHMANN, 2024). Neste estudo, 5,3% dos neonatos desenvolveram ITU por *C. albicans*, resultado semelhante ao encontrado em uma UTIN nos EUA (6%) (KILPATRICK *et al.*, 2023). Em uma UTIN no Egito, *Candida* spp. foi isolado em 5% das hemoculturas, com uma correspondência de 20% entre hemoculturas e uroculturas para *Candida* spp. (KAMEL *et al.*, 2022). Em contraste, neste estudo não foram identificados neonatos com ITU e bacteremia por espécies fúngicas.

A sepse é a complicação mais grave da ITU e está associada a uma mortalidade entre 20% e 40% (BETTCHER *et al.*, 2021). Todos os neonatos com ITU que faleceram também desenvolveram ICS. Em uma UTIN na Arábia Saudita, quase 33% dos neonatos com ITU apresentaram hemoculturas positivas e sepse (BAZAID *et al.*, 2022). Neste estudo, dos 57 neonatos com ITU, 40,3% desenvolveram ICS, na maioria (55,3%) essa infecção ocorreu antes da ITU, com 28,6% das infecções apresentando a mesma espécie em ambos os sítios.

O tratamento padrão para ITU envolve antimicrobianos de primeira linha, como nitrofurantoína e sulfametoxazol+trimetoprima (ZHOU *et al.*, 2023), com eficácia estimada de 93% e 90-100%, respectivamente. Antimicrobianos de segunda linha, como as fluoroquinolonas, têm uma eficácia prevista de 90% (CHRISTINE; JERRY, 2018). No entanto, a escolha deve considerar dados locais de resistência, sendo que neste estudo, 88,1% dos

uropatógenos BGN foram sensíveis ao sulfametoxazol+trimetoprima, 80% à ciprofloxacina e 40,9% à nitrofurantoína.

Os resultados deste estudo devem ser interpretados com precaução devido às limitações, como o desenho observacional em uma única unidade, dados retrospectivos e a ausência de análise molecular e ambiental. A falta de acompanhamento pós-alta impede a avaliação de potenciais sequelas a longo prazo. No entanto, este estudo inovador na UTIN fornece dados sobre o uso de antimicrobianos, sendo particularmente relevante para a saúde neonatal. As informações obtidas são cruciais para a compreensão e o gerenciamento da ITU em ambientes hospitalares.

Conclusão

Os achados deste estudo destacam a importância de adotar medidas preventivas contra ITU em UTIN, uma vez que, apesar de muitas vezes não serem consideradas infecções graves, os resultados evidenciam sua associação com casos de sepse e óbito. Além disso, torna-se necessário e urgente implementar protocolos que promovam o uso consciente de antimicrobianos, sujeitos a avaliações frequentes, dada a observação de elevadas taxas de consumo desses medicamentos e alarmantes índices de patógenos multirresistentes. Essa constatação reforça a necessidade de investimentos governamentais na vigilância e controle dessas infecções, especialmente em países em desenvolvimento.

Agradecimentos

À CAPES por fornecer periódicos e bolsas de pesquisa científica. À FAPEMIG por bolsas de pesquisa de graduação.

Fontes de Financiamento

FAPEMIG [Nº APQ-00965, 2018].

Declaração de Conflitos de Interesse

Todos os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Contribuições dos Autores

Isadora Caixeta da Silveira Ferreira: Conceituação; Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; Redação - rascunho original; Redação - revisão & edição. *Ralciane de Paula Menezes*: Conceituação; Supervisão; Redação - rascunho original; Redação - revisão & edição;

Thiago Alves de Jesus: Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; Redação - revisão & edição; *Izabella Clara de Brito Machado, Mallu Santos Mendonça Lopes*: Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; *Lúcio Borges de Araújo*: Análise formal; Metodologia; Software; Supervisão; Validação; *Daniela Marques de Lima Mota Ferreira*: Curadoria de dados; Supervisão; Redação - revisão & edição; *Denise Von Dolinger de Brito Röder*: Curadoria de dados; Aquisição de financiamento; Administração do projeto; Recursos; Supervisão; Redação - revisão & edição.

5 CONCLUSÃO

Considerando os desafios apresentados pelas IRAS em neonatos críticos, este estudo epidemiológico na UTIN do HC-UFG destaca a importância da detecção precoce da colonização intestinal por BGN para prevenção de infecções invasivas e redução da morbimortalidade neonatal. Embora tenha ocorrido uma redução na incidência de infecções invasivas por ORS e conjuntivite bacteriana ao longo do período estudado, é preocupante o aumento concomitante de ITU, especialmente por patógenos ESBL.

Este cenário é agravado pela prescrição prévia de antimicrobianos e pelo uso de dispositivos invasivos, que demonstraram aumentar o risco de colonização e infecção. Ademais, os neonatos colonizados ou infectados, especialmente por patógenos MDR, enfrentam um prolongamento no tempo de internação e apresentam maior letalidade. Esses achados ressaltam a urgência de implementar medidas de prevenção e controle de infecções em unidades neonatais, visando mitigar complicações graves e melhorar os desfechos neonatais.

Portanto, é fundamental adotar estratégias direcionadas que abordem não apenas a disseminação de patógenos resistentes, mas também promovam o uso prudente de antimicrobianos e a adoção de práticas de cuidados neonatais que minimizem o risco de IRAS. Essas medidas são essenciais para garantir a saúde e o bem-estar dos neonatos críticos e para alcançar resultados favoráveis a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Mariana Ferreira Carvalho Westerstahl de; OGATA, Joice Fabíola Meneguel; FONSECA, Marcelo Cunio Machado; SANSONE, Dayan; GUINSBURG, Ruth. The financial impact of neonatal sepsis on the Brazilian Unified Health System. **Clinics**, v. 78, dez. 2023. DOI 10.1016/j.clinsp.2023.100277. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10472220/>. Acesso em: 22 set. 2023.
- AGGARWAL, Nishant; LESLIE, Stephen W.; LOTFOLLAHZADEH, Saran. Recurrent Urinary Tract Infections. **StatPearls [Internet]**. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557479/>. Acesso em: 31 mar. 2024.
- ALEMU, Abebaw Yeshambel; ENDALAMAW, Aklilu; BELAY, Demeke Mesfin; MEKONEN, Demewoz Kefale; BIRHAN, Biniam Minuye; BAYIH, Wubet Alebachew. Healthcare-associated infection and its determinants in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 15, n. 10, 2020. DOI 10.1371/journal.pone.0241073. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7584210/>. Acesso em: 14 dez. 2023.
- ALHAZMI, Abdulaziz; ABUALLUT, Ismail; ALWADANI, Ismail; HADDAD, Moayad; AGEELI, Bander; MAJRABI, Hamad; MUSLIHI, Ibrahim; ALALI, Laila; HOMADI, Hana; MADKHLI, Elaf; SHAMI, Jaber. Neonatal Healthcare-Associated Conjunctivitis: A Descriptive Study from Saudi Arabia. **Medicina**, v. 58, n. 10, out. 2022. DOI 10.3390/medicina58101448. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9608085/>. Acesso em: 20 jul. 2023.
- ALJARBOU, Alanoud; CUELLO, Carlos; LESLIE, Ana Teresa Figueiredo Stochero. Short course of intravenous antibiotics in the treatment of uncomplicated proven neonatal bacterial sepsis: A systematic review. **Acta Paediatrica**, v. 113, n. 1, p. 56–66, 1 jan. 2024. DOI 10.1111/apa.16972. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.16972>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- ALMASIAN TEHRANI, Nasim; AZIMI, Leila; ARMIN, Shahnaz; SOLEIMANI, Neda; FALLAH, Fatemeh; KARIMI, Abdollah; SHAMSIAN, Bibi Shahn; NAZARI, Shiva; ALEBOUYEH, Masoud. Endogenous Bacteremia Caused by Intestinal Colonization of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) in Immunocompromised Children. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 8, n. 8, p. 402, ago. 2023. DOI 10.3390/tropicalmed8080402. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2414-6366/8/8/402>. Acesso em: 19 out. 2023.
- ALSHAHRANI, Khadejah M.; ALHUWAISHIEL, Afnan Z.; ALANGARI, Norah M.; ASIRI, Malak A.; AL-SHAHRANI, Norah A.; ALASMARI, Ahmed A.; ALZAHIRANI, Osama J.; AYEDH, Abdulaziz Y.; QITMAH, Meshari M. Clinical Impacts and Risk Factors for Central Line-Associated Bloodstream Infection: A Systematic Review. **Cureus**, v. 15, n. 6, jun. 2023. DOI 10.7759/cureus.40954. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10368959/>. Acesso em: 12 out. 2023.
- ALSLAIM, Hossam S.; CHAN, Jonathan; SALEEM-RASHEED, Fozia; IBRAHIM, Yousef; KARABON, Patrick; NOVOTNY, Nathan. Discordance among Belief, Practice, and the Literature in Infection Prevention in the NICU. **Children**, v. 9, n. 4, abr. 2022. DOI 10.3390/children9040492. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9027430/>. Acesso em: 15 dez. 2023.

AMIRI, Fahimeh Bagheri; TAVASOLI, Sanaz; BORUMANDNIA, Nasrin; TAHERI, Maryam. Factors Affecting Prevalence of Urinary Tract Infection in Neonates with Unexplained Hyperbilirubinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis Study in Iran. **Iranian Journal of Public Health**, v. 50, n. 7, p. 1311, jul. 2021. DOI 10.18502/ijph.v50i7.6617. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8426769/>. Acesso em: 12 set. 2023.

ANKER, John van den; ALLEGAERT, Karel. Rational Use of Antibiotics in Neonates: Still in Search of Tailored Tools. **Healthcare**, v. 7, n. 1, mar. 2019. DOI 10.3390/healthcare7010028. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473895/>. Acesso em: 18 abr. 2023.

ARHOUNE, Btissam; FAKIR, Samira El; HIMRI, Sara; MOUTAOUAKKIL, Kaoutar; HASSOUNI, Salma El; BENBOUBKER, Moussa; HMAMI, Fouzia; OUMOKHTAR, Bouchra. Intense intestinal carriage and subsequent acquisition of multidrug-resistant enterobacteria in neonatal intensive care unit in Morocco. **PLOS ONE**, v. 16, n. 6, p. e0251810, 30 jun. 2021. DOI 10.1371/journal.pone.0251810. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0251810>. Acesso em: 20 dez. 2023.

ARSHAD, Mehreen; SEED, Patrick C. Urinary Tract Infections in the Infant. **Clinics in perinatology**, v. 42, n. 1, p. 17, mar. 2015. DOI 10.1016/j.clp.2014.10.003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511626/>. Acesso em: 17 nov. 2023.

AURITI, Cinzia; MONDI, Vito; AVERSA, Salvatore; MERAZZI, Daniele; LOZZI, Simona; PETRONI, Sergio; BALDASCINO, Antonio; MASSENZI, Luca; BELLÙ, Roberto; MARTINELLI, Stefano; MOSCA, Fabio. OPHTHALMIA NEONATORUM in Italy: it is time for change. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 47, n. 1, p. 1–4, dez. 2021. DOI 10.1186/s13052-021-01186-2. Disponível em: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-021-01186-2>. Acesso em: 26 jun. 2023.

AUTORE, Giovanni; BERNARDI, Luca; SCOLA, Claudio La; GHIDINI, Filippo; MARCHETTI, Federico; PASINI, Andrea; PIERANTONI, Luca; CASTELLINI, Claudia; GATTI, Claudia; MALAVENTURA, Cristina; PELUSI, Gabriella; ANTODARO, Francesco; BERGOMI, Andrea; MAZZINI, Franco; PARENTE, Giovanni; PILLON, Roberto; CUSENZA, Francesca; BIASUCCI, Giacomo; FANTI, Alessandro De; ... GROUP, The UTI-Ped-ER Study. Management of Pediatric Urinary Tract Infections: A Delphi Study. **Antibiotics**, v. 11, n. 8, ago. 2022. DOI 10.3390/antibiotics11081122. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9404756/>. Acesso em: 17 set. 2023.

AYEBAZIBWE, B; TWINAMASKO, A; WADDELL, K. Incidence of neonatal conjunctivitis at Mbarara Regional Referral Hospital, South Western Uganda | The Journal of Ophthalmology of Eastern, Central and Southern Africa. 2015. Disponível em: <https://joecsa.coecsa.org/index.php/joecsa/article/view/244>. Acesso em: 21 ago. 2023.

AYOUB MOUBARECK, Carole; HAMMOUDI HALAT, Dalal. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. **Antibiotics**, v. 9, n. 3, p. 119, mar. 2020. DOI 10.3390/antibiotics9030119. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/3/119>. Acesso em: 13 jun. 2023.

AZARI, Amir A.; ARABI, Amir. Conjunctivitis: A Systematic Review. **Journal of Ophthalmic & Vision Research**, v. 15, n. 3, p. 372, set. 2020. DOI 10.18502/jovr.v15i3.7456. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431717/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

BAEK, Moon Seong; KIM, Seungil; KIM, Won-Young; KWEON, Mi-Na; HUH, Jin Won. Gut microbiota alterations in critically ill patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization: A clinical analysis. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, 2023. DOI 10.3389/fmicb.2023.1140402. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10110853/>. Acesso em: 9 maio 2023.

BAH, Saikou Y.; KUJABI, Mariama A.; DARBOE, Saffiatou; KEBBEH, Ngange; KEBBEH, Bunja F. K.; KANTEH, Abdoulie; BOJANG, Ramatouille; LAWN, Joy E.; KAMPMANN, Beate; SESAY, Abdul K.; SILVA, Thushan I. de; BROTHERTON, Helen. Acquisition and carriage of genetically diverse multi-drug resistant gram-negative bacilli in hospitalised newborns in The Gambia. **Communications Medicine**, v. 3, 2023. DOI 10.1038/s43856-023-00309-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10239441/>. Acesso em: 7 jun. 2023.

BALTOGIANNI, Maria; GIAPROS, Vasileios; KOSMERI, Chrysoula. Antibiotic Resistance and Biofilm Infections in the NICUs and Methods to Combat It. **Antibiotics**, v. 12, n. 2, fev. 2023. DOI 10.3390/antibiotics12020352. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9951928/>. Acesso em: 12 dez. 2023.

BÄR, Alisa; SCHMITT-GROHÉ, Sabina; HELD, Jürgen; LUBIG, Julia; HANSLIK, Gregor; FAHLBUSCH, Fabian B.; REUTTER, Heiko; WOELFLE, Joachim; DONK, Adriana van der; SCHLEIER, Maria; HEPP, Tobias; MORHART, Patrick. Evaluating the Use of Neonatal Colonization Screening for Empiric Antibiotic Therapy of Sepsis and Pneumonia. **Antibiotics**, v. 12, n. 2, fev. 2023. DOI 10.3390/antibiotics12020189. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9952289/>. Acesso em: 5 mar. 2023.

BARAL, Bikash; MOZAFARI, M. R. Strategic Moves of “Superbugs” Against Available Chemical Scaffolds: Signaling, Regulation, and Challenges. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 3, n. 3, p. 373, 6 jun. 2020. DOI 10.1021/acsptsci.0c00005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296549/>. Acesso em: 23 jun. 2023.

BARRETT, Renee E.; FLEISS, Noa; HANSEN, Caitlin; CAMPBELL, Melissa M.; RYCHALSKY, Michelle; MURDZEK, Christina; KRECHEVSKY, Kathy; ABBOTT, Meaghan; ALLEGRA, Terese; BLAZEIVICH, Beth; DUNPHY, Louise; FOX, Amy; GAMBARDILLA, Tracy; GARCIA, Lindsey; GRIMM, Natalie; SCOFFONE, Amy; BIZZARRO, Matthew J.; MURRAY, Thomas S. Reducing MRSA Infection in a New NICU During the COVID-19 Pandemic. **Pediatrics**, v. 151, n. 2, 1 fev. 2023. DOI 10.1542/peds.2022-057033. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/151/2/e2022057033/190449/Reducing-MRSA-Infection-in-a-New-NICU-During-the>. Acesso em: 30 ago. 2023.

BARTAL, Carmi; ROLSTON, Kenneth V. I.; NESHER, Lior. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Colonization, Infection and Current Treatment Options. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 11, n. 2, p. 683, abr. 2022. DOI 10.1007/s40121-022-00597-w.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8960525/>. Acesso em: 20 dez. 2023.

BAZAID, Abdulrahman S.; ALDARHAMI, Abdu; GATTAN, Hattan; BARNAWI, Heba; QANASH, Husam; ALSAIF, Ghaida; ALHARBI, Bandar; ALRASHIDI, Abdulaziz; ELDREHMY, Essam Hassan. Antibigram of Urinary Tract Infections and Sepsis among Infants in Neonatal Intensive Care Unit. **Children**, v. 9, n. 5, maio 2022. DOI 10.3390/children9050629. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9139765/>. Acesso em: 17 set. 2023.

BERLANA, David. Parenteral Nutrition Overview. **Nutrients**, v. 14, n. 21, nov. 2022. DOI 10.3390/nu14214480. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9659055/>. Acesso em: 1 dez. 2023.

BETTCHER, Catherine M.; CAMPBELL, Elizabeth; PETTY, Lindsay A.; REW, Karl T.; ZELNIK, Jennifer C.; LANE, Giulia I.; HARRISON, R. Van; PROUDLOCK, April L.; REW, Karl T. **Urinary Tract Infection**. [S. l.]: Michigan Medicine University of Michigan, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572335/>. Acesso em: 17 nov. 2023.

BHAT, Vishwanath; BHANDARI, Vineet. Does Neonatal Sepsis Independently Increase Neurodevelopmental Impairment? **Children**, v. 9, n. 4, p. 568, abr. 2022. DOI 10.3390/children9040568. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/4/568>. Acesso em: 7 dez. 2023.

BOADI-KUSI, Samuel Bert; KYEI, Samuel; HOLDBROOK, Selina; ABU, Emmanuel Kwasi; NTOW, Jonathan; ATEKO, Abena Mantebea. A study of Ophthalmia Neonatorum in the Central Region of Ghana: Causative Agents and Antibiotic Susceptibility Patterns. **Global Pediatric Health**, 28 maio 2021. DOI 10.1177/2333794X211019700. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2333794X211019700?icid=int.sj-full-text.similar-articles.2>. Acesso em: 26 jun. 2023.

BOVBJERG, Marit L. Measures of Disease Frequency. 1 out. 2020. Disponível em: <https://open.oregonstate.edu/epidemiology/chapter/measures-of-disease-frequency/>. Acesso em: 4 maio 2023.

BUTRANOVA, Olga I.; USHKALOVA, Elena A.; ZYRYANOV, Sergey K.; CHENKUROV, Mikhail S. Developmental Pharmacokinetics of Antibiotics Used in Neonatal ICU: Focus on Preterm Infants. **Biomedicines**, v. 11, n. 3, mar. 2023. DOI 10.3390/biomedicines11030940. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10046592/>. Acesso em: 6 dez. 2023.

CAPASSO, Letizia; MADDALUNO, Sergio; COPPOLA, Clara; DOLCE, Pasquale; COLA, Giuseppe Schiano di; SIERCHIO, Enrico; BORRRELLI, Angela Carla; BAGATTINI, Maria; ESPOSITO, Eliana Pia; ZARRILLI, Raffaele; ANTONAKI, Eleni; CATANIA, Maria Rosaria; RAIMONDI, Francesco. Do isolates from pharyngeal and rectal swabs match blood culture bacterial pathogens in septic VLBW infants? A pilot, cross-sectional study. **European Journal of Pediatrics**, v. 180, n. 3, p. 799, 2021. DOI 10.1007/s00431-020-03788-0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7886719/>. Acesso em: 25 out. 2023.

CASTANHEIRA, Mariana; SIMNER, Patricia J.; BRADFORD, Patricia A. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 3, n. 3, 12 jul. 2021. DOI 10.1093/jacamr/dlab092. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/jacamr/dlab092>. Acesso em: 12 jul. 2023.

CATHO, G.; MANGERET, F. Rosa; SAUVAN, V.; CHRAÏTI, M.-N.; PFISTER, R.; BAUD, O.; HARBARTH, S.; BUETTI, N. Risk of catheter-associated bloodstream infection by catheter type in a neonatal intensive care unit: a large cohort study of more than 1100 intravascular catheters. **Journal of Hospital Infection**, v. 139, p. 6–10, 1 set. 2023. DOI 10.1016/j.jhin.2023.06.011. Disponível em: [https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(23\)00196-2/abstract](https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(23)00196-2/abstract). Acesso em: 1 dez. 2023.

CECCARELLI, Giancarlo; ALESSANDRI, Francesco; MORETTI, Sonia; BORSETTI, Alessandra; MAGGIORELLA, Maria Teresa; FABRIS, Silvia; RUSSO, Alessandro; RUBERTO, Franco; MEO, Daniele De; CICCIOZZI, Massimo; MASTROIANNI, Claudio M.; VENDITTI, Mario; PUGLIESE, Francesco; D'ETTORRE, Gabriella. Clinical Impact of Colonization with Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients Admitted for Severe Trauma. **Pathogens**, v. 11, n. 11, nov. 2022. DOI 10.3390/pathogens11111295. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9695038/>. Acesso em: 6 jun. 2023.

CECILIA, Herbozo; IRENE, Julca; FIORELLA, Flores; ROGER, Hernandez; JAIME, Zegarra. Incidence and microbiological characteristics of neonatal late onset sepsis in a neonatal intensive care unit in Peru. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 108, jul. 2021. DOI 10.1016/j.ijid.2021.05.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34004330/>. Acesso em: 7 dez. 2023.

CELIK, Istemi Han; HANNA, Morcos; CANPOLAT, Fuat Emre; PAMMI, Mohan. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Past, Present and Future. **Pediatric research**, v. 91, n. 2, p. 337, jan. 2022. DOI 10.1038/s41390-021-01696-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8818018/>. Acesso em: 8 dez. 2023.

CEPARANO, M.; SCIURTI, A.; ISONNE, C.; DE BLASIIS, M. R.; IMESHTARI, V.; CAMMALLERI, V.; ROMANO, A.; BELLOMO, R. K.; MARZUILLO, C.; VILLARI, P. Healthcare-associated infections in a neonatal ICU before and during COVID-19: preliminary results. **European Journal of Public Health**, v. 32, n. Supplement_3, 21 out. 2022. DOI 10.1093/eurpub/ckac131.202. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckac131.202>. Acesso em: 28 set. 2023.

CEPARANO, Mariateresa; SCIURTI, Antonio; ISONNE, Claudia; BACCOLINI, Valentina; MIGLIARA, Giuseppe; MARZUILLO, Carolina; NATALE, Fabio; TERRIN, Gianluca; VILLARI, Paolo; THE COLLABORATING GROUP. Incidence of Healthcare-Associated Infections in a Neonatal Intensive Care Unit before and during the COVID-19 Pandemic: A Four-Year Retrospective Cohort Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 7, p. 2621, jan. 2023. DOI 10.3390/jcm12072621. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/7/2621>. Acesso em: 19 abr. 2023.

CERDÓ, Tomás; GARCÍA-SANTOS, José Antonio; RODRÍGUEZ-PÖHNLEIN, Anna; GARCÍA-RICOBARAZA, María; NIETO-RUIZ, Ana; BERMÚDEZ, Mercedes G.;

CAMPOY, Cristina. Impact of Total Parenteral Nutrition on Gut Microbiota in Pediatric Population Suffering Intestinal Disorders. **Nutrients**, v. 14, n. 21, nov. 2022. DOI 10.3390/nu14214691. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9658482/>. Acesso em: 8 maio 2023.

CHEN, Xiaoyu; SHI, Yongyan. Determinants of microbial colonization in the premature gut. **Molecular Medicine**, v. 29, 2023. DOI 10.1186/s10020-023-00689-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10324143/>. Acesso em: 18 dez. 2023.

CHIUSAROLI, Lorenzo; LIBERATI, Cecilia; CASETI, Maria; RULLI, Luigi; BARBIERI, Elisa; GIAQUINTO, Carlo; DONÀ, Daniele. Therapeutic Options and Outcomes for the Treatment of Neonates and Preterms with Gram-Negative Multidrug-Resistant Bacteria: A Systematic Review. **Antibiotics**, v. 11, n. 8, p. 1088, ago. 2022. DOI 10.3390/antibiotics11081088. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/8/1088>. Acesso em: 2 set. 2022.

CHRISTINE, Chu; JERRY, Lowder. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 219, n. 1, jul. 2018. DOI 10.1016/j.ajog.2017.12.231. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305250/>. Acesso em: 22 dez. 2023.

COGGINS, Sarah A.; GLASER, Kirsten. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy and Outcomes. **NeoReviews**, v. 23, n. 11, p. 738, 11 nov. 2022. DOI 10.1542/neo.23-10-e738. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9675597/>. Acesso em: 20 nov. 2023.

CUTLAND, Clare L.; LACKRITZ, Eve M.; MALLETT-MOORE, Tamala; BARDAJÍ, Azucena; CHANDRASEKARAN, Ravichandran; LAHARIYA, Chandrakant; NISAR, Muhammed Imran; TAPIA, Milagritos D.; PATHIRANA, Jayani; KOCHHAR, Sonali; MUÑOZ, Flor M.; GROUP, The Brighton Collaboration Low Birth Weight Working. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. **Vaccine**, v. 35, n. 48Part A, p. 6492, 12 dez. 2017. DOI 10.1016/j.vaccine.2017.01.049. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5710991/>. Acesso em: 23 ago. 2023.

DANIELA, Souza; JUAN, Jaramillo-Bustamante; MIGUEL, Céspedes-Lesczinsky; EDWIN, Quintero; HASSEL, Jimenez; ROBERTO, Jabornisky; JEFFERSON, Piva; NIRANJAN, Kisoosoon. Challenges and health-care priorities for reducing the burden of paediatric sepsis in Latin America: a call to action. **The Lancet. Child & adolescent health**, v. 6, n. 2, fev. 2022. DOI 10.1016/S2352-4642(21)00341-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34902315/>. Acesso em: 7 dez. 2023.

DARLOW, Christopher A.; COSTA, Renata M. A. da; ELLIS, Sally; FRANCESCHI, François; SHARLAND, Mike; PIDDOCK, Laura; DAS, Shampa; HOPE, William. Potential Antibiotics for the Treatment of Neonatal Sepsis Caused by Multidrug-Resistant Bacteria. **Paediatric Drugs**, v. 23, n. 5, p. 465, 2021. DOI 10.1007/s40272-021-00465-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8418595/>. Acesso em: 4 dez. 2023.

DE ALMEIDA SANTOS, Jessica; EIRE URZEDO, Jane; FRANCO OSME, Simone; RODRIGUES DOS SANTOS, Maisa; DE SOUZA FONTES, Astridia Marília; VON DOLINGER DE BRITO RODER, Denise. Surtos bacterianos em uma Unidade de Terapia

Intensiva Neonatal: histórico de cinco anos. **Arch. Health Sci. (Online)**, , p. 136–140, 2019. DOI 10.17696/2318-3691.26.2.2019.1431. Disponível em: <http://www.cienciasdasaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/1431>. Acesso em: 11 maio 2023.

DE MELLO FREITAS, Felipe Teixeira; VIEGAS, Anna Paula Bise; ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra. Neonatal healthcare-associated infections in Brazil: systematic review and meta-analysis. **Archives of Public Health**, v. 79, p. 89, 1 jun. 2021. DOI 10.1186/s13690-021-00611-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8167304/>. Acesso em: 25 nov. 2021.

DEGIRMENCIOGLU, Halil; SAY, Birgul; TUNAY, Zuhul Ozen; SAYGAN, Sibel; OGUZ, Serife Suna. Epidemiology and Susceptibility Patterns of Hospital-Acquired Conjunctivitis in a Neonatal Intensive Care Unit. **Eurasian Journal of Medicine and Oncology**, v. 1, n. 3, p. 155–159, 2017. DOI 10.14744/ejmo.2017.21939. Disponível em: <https://www.ejmo.org/10.14744/ejmo.2017.21939/>. Acesso em: 21 ago. 2023.

DIAS, Mary; SALEEM, Juveyriya. Surface colonization and subsequent development of infections with multi drug resistant organisms in a neonatal intensive care unit. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 18, n. 1, p. 1–7, dez. 2019. DOI 10.1186/s12941-019-0312-2. Disponível em: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-019-0312-2>. Acesso em: 25 nov. 2021.

DICKSON, Kayle; ZHOU, Juan; LEHMANN, Christian. Lower Urinary Tract Inflammation and Infection: Key Microbiological and Immunological Aspects. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 2, jan. 2024. DOI 10.3390/jcm13020315. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10816374/>. Acesso em: 28 fev. 2024.

DOHERTY, Tara M.; HU, Annette; SALIK, Irim. Physiology, Neonatal. **StatPearls [Internet]**. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539840/>. Acesso em: 18 dez. 2023.

DOL, Justine; HUGHES, Brianna; BONET, Mercedes; DOREY, Rachel; DORLING, Jon; GRANT, Amy; LANGLOIS, Etienne V.; MONAGHAN, Joelle; OLLIVIER, Rachel; PARKER, Robin; ROOS, Nathalie; SCOTT, Heather; SHIN, Hwayeon Danielle; CURRAN, Janet. Timing of neonatal mortality and severe morbidity during the postnatal period: a systematic review. **Jbi Evidence Synthesis**, v. 21, n. 1, p. 98, jan. 2023. DOI 10.11124/JBIES-21-00479. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9794155/>. Acesso em: 18 dez. 2023.

DOS ANJOS BORGES, Luiz Gustavo; PASTUSCHEK, Jana; HEIMANN, Yvonne; DAWCZYNSKI, Kristin; SCHLEUSSNER, Ekkehard; PIEPER, Dietmar H.; ZÖLLKAU, Janine. Vaginal and neonatal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of membranes and consecutive early onset neonatal sepsis. **BMC Medicine**, v. 21, n. 1, p. 1–18, dez. 2023. DOI 10.1186/s12916-023-02805-x. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-023-02805-x>. Acesso em: 1 dez. 2023.

DRAMOWSKI, Angela; AUCAMP, Marina; BEALES, Emily; BEKKER, Adrie; COTTON, Mark Frederic; FITZGERALD, Felicity C.; LABI, Appiah-Korang; RUSSELL, Neal;

STRYSKO, Jonathan; WHITELAW, Andrew; COFFIN, Susan. Healthcare-Associated Infection Prevention Interventions for Neonates in Resource-Limited Settings. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, 2022. DOI 10.3389/fped.2022.919403. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301049/>. Acesso em: 4 jan. 2023.

EDWARDS, Thomas; WILLIAMS, Christopher T.; OLWALA, Macrine; ANDANG'O, Pauline; OTIENO, Walter; NALWA, Grace N.; AKINDOLIRE, Abimbola; CUBAS-ATIENZAR, Ana I.; ROSS, Toby; TONGO, Olukemi O.; ADAMS, Emily R.; NABWERA, Helen; ALLEN, Stephen. Molecular surveillance reveals widespread colonisation by carbapenemase and extended spectrum beta-lactamase producing organisms in neonatal units in Kenya and Nigeria. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 12, n. 1, p. 1–8, dez. 2023. DOI 10.1186/s13756-023-01216-0. Disponível em: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-023-01216-0>. Acesso em: 12 maio 2023.

ELSA, Afonso; KOENRAAD, Smets; MIEKE, Deschepper; EVELIEN, Verstraete; STIJN, Blot. The effect of late-onset sepsis on mortality across different gestational ages in a neonatal intensive care unit: A historical study. **Intensive & critical care nursing**, v. 77, ago. 2023. DOI 10.1016/j.iccn.2023.103421. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37001447/>. Acesso em: 7 dez. 2023.

ELSHAMY, Ann A.; ABOSHANAB, Khaled M. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. **Future Science OA**, v. 6, n. 3, mar. 2020. DOI 10.2144/fsoa-2019-0098. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7050608/>. Acesso em: 12 jul. 2023.

ELTWISY, Hala O.; TWISY, Howida Omar; HAFEZ, Mahmoud HR; SAYED, Ibrahim M.; EL-MOKHTAR, Mohamed A. Clinical Infections, Antibiotic Resistance, and Pathogenesis of *Staphylococcus haemolyticus*. **Microorganisms**, v. 10, n. 6, jun. 2022. DOI 10.3390/microorganisms10061130. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9231169/>. Acesso em: 22 set. 2023.

FERREIRA, Isadora Caixeta da Silveira; MENEZES, Ralciane de Paula; JESUS, Thiago Alves de; MACHADO, Izabella Clara Brito; LOPES, Santos Mendonça Lopes; COSTA, Aline Diulia; ARAÚJO, Lúcio Borges de; RÖDER, Denise Von Dolinger de Brito. Impact of intestinal colonization by Gram-negative bacteria on the incidence of bloodstream infections and lethality in critically ill neonates. **Journal of infection and public health**, v. 16 Suppl 1, dez. 2023. DOI 10.1016/j.jiph.2023.10.040. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37951729/>. Acesso em: 7 dez. 2023.

FIGUEIREDO, Alexandre Medeiros de; DAPONTE, Antonio; FIGUEIREDO, Daniela Cristina Moreira Marculino de; GIL-GARCÍA, Eugenia; KALACHE, Alexandre. Letalidad de la COVID-19: ausencia de patrón epidemiológico. **Gaceta Sanitaria**, v. 35, n. 4, p. 355, ago. 2021. DOI 10.1016/j.gaceta.2020.04.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129244/>. Acesso em: 20 set. 2023.

FIROOZEH, Negar; AGAH, Elmira; BAUER, Zaith Anthony; OLUSANYA, Adedeji; SEIFI, Ali. Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Neurological Intensive Care Units: A Narrative Review. **The Neurohospitalist**, v. 12, n. 3, p. 484, jul. 2022. DOI 10.1177/19418744221075888. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9214946/>. Acesso em: 28 set. 2023.

FLANNERY, Dustin D.; CHIOTOS, Kathleen; GERBER, Jeffrey S.; PUOPOLO, Karen M. Neonatal multidrug resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. **Pediatric research**, v. 91, n. 2, p. 380, jan. 2022. DOI 10.1038/s41390-021-01745-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8819496/>. Acesso em: 3 out. 2022.

FLEISCHMANN, Carolin; REICHERT, Felix; CASSINI, Alessandro; HORNER, Rosa; HARDER, Thomas; MARKWART, Robby; TRÖNDLE, Marc; SAVOVA, Yoanna; KISSOON, Niranjana; SCHLATTMANN, Peter; REINHART, Konrad; ALLEGIANZI, Benedetta; ECKMANN, Tim. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 106, n. 8, seq. Global child health, p. 745–752, 1 ago. 2021. DOI 10.1136/archdischild-2020-320217. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/106/8/745>. Acesso em: 24 fev. 2023.

FOLGORI, L.; TERSIGNI, C.; HSIA, Y.; KORTSALIOUDAKI, C.; HEATH, P.; SHARLAND, M.; BIELICKI, J. The relationship between Gram-negative colonization and bloodstream infections in neonates: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 3, p. 251–257, 1 mar. 2018. DOI 10.1016/j.cmi.2017.08.008. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(17\)30454-8/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(17)30454-8/abstract). Acesso em: 25 nov. 2021.

FRANÇA, Angela. The Role of Coagulase-Negative Staphylococci Biofilms on Late-Onset Sepsis: Current Challenges and Emerging Diagnostics and Therapies. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, mar. 2023. DOI 10.3390/antibiotics12030554. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10044083/>. Acesso em: 4 ago. 2023.

FRANKLYN, Egbe; CARTER, Cowden; LAWRENCE, Mwananyanda; CASSANDRA, Pierre; JAMES, Mwansa; CHILESHE, Lukwesa Musyani; ANGELA, Lyondo; MONICA, Kapasa; SYLVIA, Machona; MOSES, Chilufya; GERTRUDE, Munanjala; SUSAN, Coffin; DAVIDSON, Hamer; MATTHEW, Bates. Etiology of Bacterial Sepsis and Isolate Resistance Patterns in Hospitalized Neonates in Zambia. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 42, n. 10, 10 jan. 2023. DOI 10.1097/INF.0000000000004008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37364138/>. Acesso em: 8 dez. 2023.

FREITAS, Felipe Teixeira de Mello; DA COSTA, Marcela Santos Corrêa; DA COSTA, Kaylla Heduarda Rodrigues; ALVES, Everton Giovanni. Antimicrobial resistance and epidemic clustering of late-onset neonatal infections in a Brazilian intensive care unit. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 70, n. 1, 6 dez. 2023. DOI 10.1093/tropej/fmad045. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmad045>. Acesso em: 15 dez. 2023.

G, Ahmed; GO, Oladele; A, Usman; O, Adesiyun; AO, Olowu. Determinants and Outcomes for Neonatal Septicaemia at the Federal Medical Centre Bida, North Central Nigeria. **West African journal of medicine**, v. 40, n. 8, 28 ago. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37639291/>. Acesso em: 1 dez. 2023.

GAN, Ming Ying; LEE, Wen Li; YAP, Bei Jun; SEETHOR, Shu Ting Tammie; GREENBERG, Rachel G.; PEK, Jen Heng; TAN, Bobby; HORNIK, Christoph Paul Vincent; LEE, Jan Hau; CHONG, Shu-Ling. Contemporary Trends in Global Mortality of Sepsis Among Young Infants Less Than 90 Days: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Frontiers in Pediatrics, v. 10, 2022. DOI 10.3389/fped.2022.890767. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9204066/>. Acesso em: 7 dez. 2023.

GEBREMEDHIN, Mulu Gebretsadik; WELDU, Yemane; KAHSAY, Atsebaha Gebrekidan; TEAME, Gebrecherkos; ADANE, Kelemework. Extended-Spectrum β -Lactamase and Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacteria and Associated Factors Among Patients Suspected of Community and Hospital-Acquired Urinary Tract Infections at Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Tigray, Ethiopia. **Infection and Drug Resistance**, v. 16, p. 4025, 2023. DOI 10.2147/IDR.S412350. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10295491/>. Acesso em: 28 fev. 2024.

GERIOS, Ludmila; RODRIGUES, Victor H. B.; CORRENTE, José E.; LYRA, João C.; RUGOLO, Ligia M. S. S.; BENTLIN, Maria R. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Premature Infants: A 10-Year Review of a Brazilian Tertiary University Hospital—the Challenge Remains. **American Journal of Perinatology**, 11 maio 2023. DOI 10.1055/s-0043-1768702. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-1768702>. Acesso em: 9 dez. 2023.

GOEL, Kanika; RANDHAWA, Valinderjeet Singh; SAILI, Arvind; KHARE, Shashi; KUMAR, Ajay; DUTTA, Renu; GOEL, Gaurav. Incidence, Etiology and Risk Factors Associated with Neonatal Healthcare-Associated Conjunctivitis: A Prospective Study from a Tertiary Care Hospital in India. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 62, n. 1, p. 10–18, 1 fev. 2016. DOI 10.1093/tropej/fmv064. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmv064>. Acesso em: 17 jul. 2023.

GOLIŃSKA, Edyta; KOZIEN, Ł.; TOMUSIAK-PLEBANEK, A.; KĘDZIERSKA, J.; DORYCKA, M.; LAUTERBACH, R.; PAWLIK, D.; RZEPECKA-WĘGLARZ, B.; JANISZEWSKA, M.; HECZKO, P. B.; WOJKOWSKA-MACH, J.; STRUS, M. Epidemiology of neonatal sepsis in two neonatal intensive care units in Krakow, Poland in 2016–2017 years. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, 2023. DOI 10.1186/s12879-023-08836-2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10675960/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

GOMIDES, Mabel Duarte Alves; FONTES, Astrídia Marília de Souza; SILVEIRA, Amanda Oliveira Soares Monteiro; MATOSO, Daniel Chadud; FERREIRA, Anderson Luiz; SADOYAMA, Geraldo. The importance of active surveillance of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) in colonization rates in critically ill patients. **PLOS ONE**, v. 17, n. 1, p. e0262554, 20 jan. 2022. DOI 10.1371/journal.pone.0262554. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0262554>. Acesso em: 2 set. 2022.

GULIA, Shilpa; KAUR, Kiran; DEVI, Shankuntala; SINGH, Sandeep; ROHILLA, Kusum K. Nurses in NICUs' views on nosocomial infection prevention. **Journal of Education and Health Promotion**, v. 11, 2022. DOI 10.4103/jehp.jehp_1019_21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9277762/>. Acesso em: 15 dez. 2023.

HANNA, Morcos; SHAH, Rita; MARQUEZ, Lucila; BARZEGAR, Rebecca; GORDON, Adrienne; PAMMI, Mohan. Infant isolation and cohorting for preventing or reducing transmission of healthcare-associated infections in neonatal units. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2023. DOI 10.1002/14651858.CD012458.pub2. Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012458.pub2/full>. Acesso em: 30 nov. 2023.

HASSANI, Sofia el Manouni el; BERKHOUT, Daniel J. C.; NIEMARKT, Hendrik J.; MANN, Sarah; BOODE, Willem P. de; COSSEY, Veerle; HULZEBOS, Christian V.; KAAM, Anton H. van; KRAMER, Boris W.; LINGEN, Richard A. van; GOUDOEVER, Johannes B. van; VIJLBRIEF, Daniel C.; WEISSENBRUCH, Mirjam M. van; BENNINGA, Marc A.; BOER, Nanne K. H. de; MEIJ, Tim G. J. de. Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. **Neonatology**, v. 116, n. 1, p. 42, jul. 2019. DOI 10.1159/000497781. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6690411/>. Acesso em: 30 nov. 2023.

HEATH, Victoria; CLOUTMAN-GREEN, Elaine; WATKIN, Samuel; KARLIKOWSKA, Magdalena; READY, Derren; HATCHER, James; PEARCE-SMITH, Nicola; BROWN, Colin; DEMIRJIAN, Alicia. Staphylococcus capitis: Review of Its Role in Infections and Outbreaks. **Antibiotics**, v. 12, n. 4, abr. 2023. DOI 10.3390/antibiotics12040669. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10135222/>. Acesso em: 20 set. 2023.

HENRY, Cian J.; SEMOVA, Gergana; BARNES, Ellen; COTTER, Isabel; DEVERS, Tara; RAFAEE, Aisyah; SLAVESCU, Andreea; CATHAIN, Niamh O.; MCCOLLUM, Danielle; ROCHE, Edna; MOCKLER, David; ALLEN, John; MEEHAN, Judith; KLINGENBERG, Claus; LATOUR, Jos M.; VAN DEN HOOGEN, Agnes; STRUNK, Tobias; GIANNONI, Eric; SCHLAPBACH, Luregn J.; ... MOLLOY, Eleanor J. Neonatal sepsis: a systematic review of core outcomes from randomised clinical trials. **Pediatric Research**, v. 91, n. 4, p. 735–742, mar. 2022. DOI 10.1038/s41390-021-01883-y. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-021-01883-y>. Acesso em: 4 dez. 2023.

HERNANDEZ-ALONSO, Enrique; BOURGEOIS-NICOLAOS, Nadège; LEPAINTEUR, Margaux; DEROUIN, Véronique; BARREAULT, Simon; WAALKES, Adam; AUGUSTO, Luis A.; GERA, Stuti; GLEIZES, Orane; TISSIERES, Pierre; SALIPANTE, Stephen J.; LUCA, Daniele de; DOUCET-POPULAIRE, Florence. Contaminated Incubators: Source of a Multispecies Enterobacter Outbreak of Neonatal Sepsis. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 4, ago. 2022. DOI 10.1128/spectrum.00964-22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9430301/>. Acesso em: 15 dez. 2023.

HOWARD-JONES, Annaleise R.; JANTO, Catherine; JENNINGS, Zoe; BRANLEY, James; WANG, Qinning; SINTCHENKO, Vitali; SAMARASEKARA, Harsha. Prompt control of a Serratia marcescens outbreak in a neonatal intensive care unit informed by whole-genome sequencing and comprehensive infection control intervention package. **Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology**, v. 2, n. 1, p. e104, jan. 2022. DOI 10.1017/ash.2022.234. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/antimicrobial-stewardship-and-healthcare-epidemiology/article/prompt-control-of-a-serratia-marcescens-outbreak-in-a-neonatal-intensive-care-unit-informed-by-wholegenome-sequencing-and-comprehensive-infection-control-intervention-package/CA1F71286642614027F1975932699205>. Acesso em: 21 jul. 2023.

HUSNA, Asmaul; RAHMAN, Md Masudur; BADRUZZAMAN, A. T. M.; SIKDER, Mahmudul Hasan; ISLAM, Mohammad Rafiqul; RAHMAN, Md Tanvir; ALAM, Jahangir; ASHOUR, Hossam M. Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. **Biomedicines**, v. 11, n. 11, nov. 2023. DOI 10.3390/biomedicines11112937.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10669213/>. Acesso em: 12 dez. 2023.

INDRIO, Flavia; NEU, Josef; PETTOELLO-MANTOVANI, Massimo; MARCHESE, Flavia; MARTINI, Silvia; SALATTO, Alessia; ACETI, Arianna. Development of the Gastrointestinal Tract in Newborns as a Challenge for an Appropriate Nutrition: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 14, n. 7, abr. 2022. DOI 10.3390/nu14071405. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9002905/>. Acesso em: 8 maio 2023.

JALOUSTRE, Morgane; COHEN, Robert; BIRAN, Valérie; DECOBERT, Fabrice; LAYESE, Richard; AUDUREAU, Etienne; SACHÉ, Nolwenn Le; CHEVALLIER, Marie; BOUKHRIS, Mohamed Riadh; BOLOT, Pascal; CAEYMAEX, Laurence; TAUZIN, Manon; GROUP, with the SEPREVEN study. Determinants of morbidity and mortality related to health care-associated primary bloodstream infections in neonatal intensive care units: a prospective cohort study from the SEPREVEN trial. **Frontiers in Pediatrics**, v. 11, 2023. DOI 10.3389/fped.2023.1170863. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10264575/>. Acesso em: 1 dez. 2023.

JANSEN, Sophie J.; LOPRIORE, Enrico; BEEK, Martha T. van der; VELDKAMP, Karin Ellen; STEGGERDA, Sylke J.; BEKKER, Vincent. The road to zero nosocomial infections in neonates—a narrative review. **Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)**, v. 110, n. 8, p. 2326, ago. 2021. DOI 10.1111/apa.15886. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8359829/>. Acesso em: 20 nov. 2023.

JANSEN, Sophie J.; MÜLLER, Britt J.; CRAMER, Sophie J. E.; PAS, Arjan B. te; LOPRIORE, Enrico; BEKKER, Vincent. Developing a design-based concept to improve hand hygiene in the neonatal intensive care unit. **Pediatric Research**, v. 94, n. 2, p. 450, 2023. DOI 10.1038/s41390-023-02482-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10382316/>. Acesso em: 15 dez. 2023.

JIN, Zhengjiang; WANG, Zhenhui; LI, Jinchun; YI, Lu; LIU, Nian; LUO, Lan. Clinical Laboratory Features of Microbes That Cause Neonatal Sepsis: An 8-Year Retrospective Study. **Infection and Drug Resistance**, v. 15, p. 2983, 2022. DOI 10.2147/IDR.S367068. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9191199/>. Acesso em: 22 set. 2023.

JING, Zhang; LING, Chen; YANG, Yang; XIAO, Liu; YUAN, Yuan; SHI-RONG, Song; YUE, Zhao; JIAN, Mao. Clinical and laboratory findings to differentiate late-onset sepsis caused by Gram-negative vs Gram-positive bacteria among perterm neonates: A retrospective cohort study. **International immunopharmacology**, v. 116, mar. 2023. DOI 10.1016/j.intimp.2023.109769. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36716519/>. Acesso em: 13 dez. 2023.

JOHNSON, Julia; AKINBOYO, Ibukunoluwa C.; SCHAFFZIN, Joshua K. Infection Prevention in the Neonatal Intensive Care Unit. **Clinics in perinatology**, v. 48, n. 2, p. 413, jun. 2021. DOI 10.1016/j.clp.2021.03.011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8162277/>. Acesso em: 20 nov. 2023.

JOSEPH, John Jr. The treatment of resistant staphylococcal infections. **F1000Research**, v. 9, 2020. DOI 10.12688/f1000research.17718.1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7047908/>. Acesso em: 23 ago. 2023.

JOUZA, Martin; BOHOSOVA, Julia; STANIKOVA, Andrea; PECL, Jakub; SLABY, Ondrej; JABANDZIEV, Petr. MicroRNA as an Early Biomarker of Neonatal Sepsis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, 2022. DOI 10.3389/fped.2022.854324. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9125080/>. Acesso em: 8 dez. 2023.

KAKOULLIS, Loukas; PAPACHRISTODOULOU, Eleni; CHRA, Paraskevi; PANOS, George. Mechanisms of Antibiotic Resistance in Important Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens and Novel Antibiotic Solutions. **Antibiotics**, v. 10, n. 4, abr. 2021. DOI 10.3390/antibiotics10040415. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8069106/>. Acesso em: 12 dez. 2023.

KAMEL, Ashraf S.; ABD EL MOKTADER, Ahmed M.; ABD EL REHEEM, Fadwa; SAYED, Muhammad A. Incidence and risk factors of urinary tract infection in neonatal sepsis. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 11, n. 1, p. 1–9, dez. 2022. DOI 10.1186/s43088-022-00266-4. Disponível em: <https://bjbas.springeropen.com/articles/10.1186/s43088-022-00266-4>. Acesso em: 17 set. 2023.

KARAMPATAKIS, Theodoros; TSERGOULI, Katerina; ROILIDES, Emmanuel. Infection control measures against multidrug-resistant Gram-negative bacteria in children and neonates. **Future Microbiology**, 16 ago. 2023. DOI 10.2217/fmb-2023-0072. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb-2023-0072>. Acesso em: 14 dez. 2023.

KAUFMAN, Jonathan; TEMPLE-SMITH, Meredith; SANCI, Lena. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. **BMJ Paediatrics Open**, v. 3, n. 1, seq. Review, p. e000487, 1 set. 2019. DOI 10.1136/bmjpo-2019-000487. Disponível em: <https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/3/1/e000487>. Acesso em: 28 set. 2023.

KHAN, Israr; BAI, Yanrui; ZHA, Lajia; ULLAH, Naeem; ULLAH, Habib; SHAH, Syed Rafiq Hussain; SUN, Hui; ZHANG, Chunjiang. Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, 2021. DOI 10.3389/fcimb.2021.716299. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8733563/>. Acesso em: 20 dez. 2023.

KILPATRICK, Ryan; BOUTZOUKAS, Angelique E.; CHAN, Elizabeth; GIRGIS, Valerie; KINDUELO, Vincent; KWABIA, Sarah Ama; YAN, Jenny; CLARK, Reese H.; ZIMMERMAN, Kanecia O.; GREENBERG, Rachel G. Urinary Tract Infection Epidemiology in NICUs in the United States. **American Journal of Perinatology**, 10 jul. 2023. DOI 10.1055/s-0043-1771015. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-1771015>. Acesso em: 28 set. 2023.

KOCHANOWICZ, Julian F.; NOWICKA, Agnieszka; AL-SAAD, Salwan R.; KARBOWSKI, Lukasz M.; GADZINOWSKI, Janusz; SZPECHT, Dawid. Catheter-related bloodstream infections in infants hospitalized in neonatal intensive care units: a single center study. **Scientific Reports**, v. 12, 2022. DOI 10.1038/s41598-022-17820-w. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9372030/>. Acesso em: 1 dez. 2023.

KOFFI, Didier Ayena; SANTOS, Kam; DIALLO, Jean W.; VONOR, Kokou; NAGBE, Yawa N.; BALO, Komi. Prevalence of Neonatal Conjunctivitis In Togo: An Update. **HEALTH SCIENCES AND DISEASE**, v. 18, n. 1, 1 fev. 2017. DOI 10.5281/hsd.v18i1.765.

Disponível em: <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/765>. Acesso em: 11 jan. 2024.

KONTOU, Angeliki; KOURTI, Maria; IOSIFIDIS, Elias; SARAFIDIS, Kosmas; ROILIDES, Emmanuel. Use of Newer and Repurposed Antibiotics against Gram-Negative Bacteria in Neonates. **Antibiotics**, v. 12, n. 6, jun. 2023. DOI 10.3390/antibiotics12061072. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10294916/>. Acesso em: 23 ago. 2023.

KORANG, Steven Kwasi; SAFI, Sanam; NAVA, Chiara; GREISEN, Gorm; GUPTA, Munish; LAUSTEN-THOMSEN, Ulrik; JAKOBSEN, Janus C. Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 5, 2021. DOI 10.1002/14651858.CD013836.pub2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8127057/>. Acesso em: 18 abr. 2023.

LA, Denkeli; F, Maechler; F, Schwab; A, Kola; A, Weber; P, Gastmeier; F, Pfäfflin; S, Weber; G, Werner; Y, Pfeifer; M, Pietsch; R, Leistner. Infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales after rectal colonization with ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 26, n. 8, ago. 2020. DOI 10.1016/j.cmi.2019.11.025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31809805/>. Acesso em: 4 maio 2023.

LEE, Chien-Chung; FENG, Ye; YEH, Yuan-Ming; LIEN, Reyin; CHEN, Chyi-Liang; ZHOU, Ying-Li; CHIU, Cheng-Hsun. Gut Dysbiosis, Bacterial Colonization and Translocation, and Neonatal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 2021. DOI 10.3389/fmicb.2021.746111. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8529156/>. Acesso em: 22 set. 2022.

LICONA, Genesis; BALLOT, Daynia; MOON, Troy D.; BANERJEE, Ritu; AMORIM, Gustavo; AGTHE, Alexander G.; WEITKAMP, Jörn-Hendrik. Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Very Low Birthweight Infants With Late-Onset Sepsis in Johannesburg, South Africa. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 10, n. 8, ago. 2023. DOI 10.1093/ofid/ofad362. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10411040/>. Acesso em: 8 dez. 2023.

LIMA, Carmen Sulinete Suliano da Costa; ROCHA, Hermano Alexandre Lima; ARAÚJO, David Augusto Batista Sá; SILVA, Cláudia. Determinants of late neonatal nosocomial infection: a case-control study in Ceará. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, p. 40, 27 maio 2022. DOI 10.11606/s1518-8787.2022056003291. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rsp/2022.v56/40/#>. Acesso em: 11 dez. 2023.

LIMA, Flávio Henrique Alves de; PAULA, Cácia Régia de; PACHECO, Jade Alves de Souza; PELAZZA, Bruno Bordin; MENDONÇA, Guilherme Silva de; BARBOSA, Maria Alves; SILVA, Marinésia Aparecida da. Multiresistant microorganism infection in newborns at an intermediate neonatal care unit and intensive care unit of reference: cross-sectional study. **Bioscience Journal**, v. 36, n. 6, p. 2307–2314, 16 dez. 2020. DOI 10.14393/BJ-v36n6a2020-49980. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/49980>. Acesso em: 25 set. 2023.

LIN, Xing-chen; LI, Chang-li; ZHANG, Shao-yang; YANG, Xiao-feng; JIANG, Meng. The Global and Regional Prevalence of Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Klebsiella*

pneumoniae Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 11, n. 2, fev. 2024. DOI 10.1093/ofid/ofad649. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10836986/>. Acesso em: 28 fev. 2024.

LINCOLN, Erin W.; REED-SCHRADER, Essie; JARVIS, Jeffrey L. EMS Quality Improvement Programs. **StatPearls [Internet]**. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536982/>. Acesso em: 15 dez. 2023.

LIU Zunjie; CHEN Xia; LI Juan; CUI Zhigang; MA Jianrong; CUI Jinghua. A study on risk factors of intestinal bacteria colonization and antibiotic resistance in NICU neonates. **Chinese Journal of Neonatology**, , p. 118–122, 2020. DOI 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2020.02.010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2020.02.010>. Acesso em: 20 dez. 2023.

LU, Yanbo; CAI, Xiaohong; ZHENG, Yao; LYV, Qin; WU, Junhua. Dominant bacteria and influencing factors of early intestinal colonization in very low birth weight infants: A prospective cohort study. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 36, n. 3, mar. 2022. DOI 10.1002/jcla.24290. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8906041/>. Acesso em: 20 dez. 2023.

LUGIRA, Yasintha S.; KIMARO, Fransisca D.; MKHOI, Mkhoi L.; MAFWENGA, Samuel G.; JOHO, Angelina A.; YAHAYA, James J. Prevalence, aetiology, antimicrobial susceptibility testing, and predictors of urinary tract infection among neonates with clinical sepsis: a cross-sectional study. **Egyptian Pediatric Association Gazette**, v. 70, n. 1, p. 1–11, dez. 2022. DOI 10.1186/s43054-021-00088-6. Disponível em: <https://epag.springeropen.com/articles/10.1186/s43054-021-00088-6>. Acesso em: 17 nov. 2023.

MA, Glaser; LM, Hughes; A, Jnah; D, Newberry. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. **Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses**, v. 21, n. 1, 2 jan. 2021. DOI 10.1097/ANC.0000000000000769. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956076/>. Acesso em: 7 dez. 2023.

MADDAH, Noha; VERMA, Arpana; ALMASHMOUM, Maryam; AINSWORTH, John. Effectiveness of Public Health Digital Surveillance Systems for Infectious Disease Prevention and Control at Mass Gatherings: Systematic Review. **Journal of Medical Internet Research**, v. 25, 2023. DOI 10.2196/44649. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10238952/>. Acesso em: 20 dez. 2023.

MAGIORAKOS, A.-P.; SRINIVASAN, A.; CAREY, R. B.; CARMELI, Y.; FALAGAS, M. E.; GISKE, C. G.; HARBARTH, S.; HINDLER, J. F.; KAHLMETER, G.; OLSSON-LILJEQUIST, B.; PATERSON, D. L.; RICE, L. B.; STELLING, J.; STRUELENS, M. J.; VATOPOULOS, A.; WEBER, J. T.; MONNET, D. L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268–281, 1 mar. 2012. DOI 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)61632-3/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)61632-3/abstract). Acesso em: 19 fev. 2021.

MAHMOUD, Hussein Attia Hussein; PAREKH, Ritika; DHANDIBHOTLA, Sarvani; SAI, Tarun; PRADHAN, Aayush; ALUGULA, Shiny; CEVALLOS-CUEVA, Martin; HAYES, Barbara K.; ATHANTI, Saranya; ABDIN, Zain; K, Basant. Insight Into Neonatal Sepsis: An Overview. **Cureus**, v. 15, n. 9, set. 2023. DOI 10.7759/cureus.45530. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10585949/>. Acesso em: 30 nov. 2023.

MAJIGO, Mtebe; MAKUPA, Jackline; MWAZYUNGA, Zivonishe; LUOGA, Anna; KISINGA, Julius; MWAMKOA, Bertha; KIM, Sukyung; JOACHIM, Agricola. Bacterial Aetiology of Neonatal Sepsis and Antimicrobial Resistance Pattern at the Regional Referral Hospital, Dar es Salam, Tanzania; A Call to Strengthening Antibiotic Stewardship Program. **Antibiotics**, v. 12, n. 4, abr. 2023. DOI 10.3390/antibiotics12040767. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10135403/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

MAKKER, Kartikeya; NASSAR, George N.; KAUFMAN, Evan J. Neonatal Conjunctivitis. **StatPearls [Internet]**. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441840/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

MÄKLIN, Tommi; THORPE, Harry A.; PÖNTINEN, Anna K.; GLADSTONE, Rebecca A.; SHAO, Yan; PESONEN, Maiju; MCNALLY, Alan; JOHNSEN, Pål J.; SAMUELSEN, Ørjan; LAWLEY, Trevor D.; HONKELA, Antti; CORANDER, Jukka. Strong pathogen competition in neonatal gut colonisation. **Nature Communications**, v. 13, 2022. DOI 10.1038/s41467-022-35178-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9715557/>. Acesso em: 2 maio 2023.

MANANDHAR, Sulochana; AMATYA, Puja; ANSARI, Imran; JOSHI, Niva; MAHARJAN, Nhukesh; DONGOL, Sabina; BASNYAT, Buddha; DIXIT, Sameer M.; BAKER, Stephen; KARKEY, Abhilasha. Risk factors for the development of neonatal sepsis in a neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital of Nepal. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 1–11, dez. 2021. DOI 10.1186/s12879-021-06261-x. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06261-x>. Acesso em: 1 dez. 2023.

MANASSEH, Gemma Susan Louise; AMARAKOON, Sajeevika; PHOTIOU, Victoria; ARRUTI, Natalia; BORMAN, Arundhati Dev. Approach to conjunctivitis in newborns. **BMJ**, v. 376, seç. Practice, 23 mar. 2022. DOI 10.1136/bmj-2021-068023. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-068023>. Acesso em: 21 jul. 2023.

MARANTIDIS, Joanna; SUSSMAN, Rachael D. Unmet Needs in Complicated Urinary Tract Infections: Challenges, Recommendations, and Emerging Treatment Pathways. **Infection and Drug Resistance**, v. 16, p. 1391, 2023. DOI 10.2147/IDR.S382617. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10015946/>. Acesso em: 28 fev. 2024.

MAZZARIOL, Annarita; BAZAJ, Alda; CORNAGLIA, Giuseppe. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. **Journal of Chemotherapy**, 22 dez. 2017. DOI 10.1080/1120009X.2017.1380395. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1120009X.2017.1380395>. Acesso em: 13 nov. 2023.

MCCARTNEY, Anne L.; HOYLES, Lesley. The role of Klebsiella populations in preterm infants. **Biochemical Society Transactions**, v. 51, n. 2, p. 887, 4 abr. 2023. DOI

10.1042/BST20200325. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10212511/>. Acesso em: 30 nov. 2023.

MENEZES, Ralciane de Paula; FERREIRA, Maria Inez; SILVA, Nágela Bernadelli Souza; DE, Jéssica; SILVA, Almeida; DE ARAÚJO, Lucio Borges; ABDALLAH, Vânia Olivetti Stephen. VANCOMYCIN AND CEPHALOSPORIN USE AS A FIRST CHOICE OF ANTIMICROBIAL THERAPY IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT: IMPACT ON A LATE-ONSET SEPSIS. v. 09, 2019. .

MENZ, Bradley D.; CHARANI, Esmita; GORDON, David L.; LEATHER, Andrew JM; MOONESINGHE, S. Ramani; PHILLIPS, Cameron J. <p>Surgical Antibiotic Prophylaxis in an Era of Antibiotic Resistance: Common Resistant Bacteria and Wider Considerations for Practice</p>. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p. 5235–5252, 7 dez. 2021. DOI 10.2147/IDR.S319780. Disponível em: <https://www.dovepress.com/surgical-antibiotic-prophylaxis-in-an-era-of-antibiotic-resistance-com-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>. Acesso em: 12 out. 2023.

MEŠTROVIĆ, Tomislav; MATIJAŠIĆ, Mario; PERIĆ, Mihaela; ČIPČIĆ PALJETAK, Hana; BAREŠIĆ, Anja; VERBANAC, Donatella. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. **Diagnostics**, v. 11, n. 1, p. 7, jan. 2021. DOI 10.3390/diagnostics11010007. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/1/7>. Acesso em: 17 nov. 2023.

MICHELS, Ricarda; LAST, Katharina; BECKER, Sören L.; PAPAN, Cihan. Update on Coagulase-Negative Staphylococci—What the Clinician Should Know. **Microorganisms**, v. 9, n. 4, abr. 2021. DOI 10.3390/microorganisms9040830. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8070739/>. Acesso em: 6 dez. 2023.

MILIC, Marija; SILJIC, Marina; CIRKOVIC, Valentina; JOVICEVIC, Milos; PEROVIC, Vladimir; MARKOVIC, Milos; MARTIC, Jelena; STANOJEVIC, Maja; MIJAC, Vera. Colonization with Multidrug-Resistant Bacteria in the First Week of Life among Hospitalized Preterm Neonates in Serbia: Risk Factors and Outcomes. **Microorganisms**, v. 9, n. 12, p. 2613, dez. 2021. DOI 10.3390/microorganisms9122613. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/12/2613>. Acesso em: 22 set. 2022.

MILLÁN-LOU, María Isabel; LÓPEZ, Concepción; BUENO, Jessica; PÉREZ-LAGUNA, Vanesa; LAPRESTA, Carlos; FUERTES, María Elena; RITE, Segundo; SANTIAGO, Mónica; ROMO, María; SAMPER, Sofia; CEBOLLADA, Alberto; OTEO-IGLESIAS, Jesús; REZUSTA, Antonio. Successful control of *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal unit of a tertiary-care hospital in Spain. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 40, n. 5, p. 248–254, 1 maio 2022. DOI 10.1016/j.eimc.2021.05.003. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-successful-control-serratia-marcescens-outbreak-S0213005X21001865>. Acesso em: 12 maio 2023.

MILTON, Rebecca; GILLESPIE, David; DYER, Calie; TAIYARI, Khadijeh; CARVALHO, Maria J.; THOMSON, Kathryn; SANDS, Kirsty; PORTAL, Edward A. R.; HOOD, Kerenza; FERREIRA, Ana; HENDER, Thomas; KIRBY, Nigel; MATHIAS, Jordan; NIETO, Maria; WATKINS, William J.; BEKELE, Delayehu; ABAYNEH, Mahlet; SOLOMON, Semaria; BASU, Sulagna; ... CHAN, Grace J. Neonatal sepsis and mortality in low-income and middle-income countries from a facility-based birth cohort: an international multisite

prospective observational study. **The Lancet Global Health**, v. 10, n. 5, p. e661–e672, 1 maio 2022. DOI 10.1016/S2214-109X(22)00043-2. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(22\)00043-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(22)00043-2/abstract). Acesso em: 24 fev. 2023.

MOFTIAN, Nazila; REZAEI-HACHESU, Peyman; ARAB-ZOZANI, Morteza; SAMAD-SOLTANI, Taha; ESFANDIARI, Atefeh; TABIB, Mohammad Saleh; MIRNIA, Kayvan. Prevalence of gram-negative bacteria and their antibiotic resistance in neonatal sepsis in Iran: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, 2023. DOI 10.1186/s12879-023-08508-1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10426195/>. Acesso em: 12 dez. 2023.

MOHAMED, Wael; ALGAMEEL, Alkassem; BASSYOUNI, Rasha; MAHMOUD, Abd el Tawab. Prevalence and predictors of urinary tract infection in full-term and preterm neonates. **Egyptian Pediatric Association Gazette**, v. 68, n. 1, p. 1–7, dez. 2020. DOI 10.1186/s43054-020-00022-2. Disponível em: <https://epag.springeropen.com/articles/10.1186/s43054-020-00022-2>. Acesso em: 17 set. 2023.

MOLLOY, Eleanor J.; WYNN, James L.; BLISS, Joseph; KOENIG, Joyce M.; KEIJ, Fleur M.; MCGOVERN, Matt; KUESTER, Helmut; TURNER, Mark A.; GIANNONI, Eric; MAZELA, Jan; DEGTYAREVA, Marina; STRUNK, Tobias; SIMONS, Sinno H. P.; JANOTA, Jan; PLOTZ, Franz B.; VAN DEN HOOGEN, Ages; DE BOODE, Willem; SCHLAPBACH, Luregn J.; REISS, Irwin K. M. Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. **Pediatric Research**, v. 88, n. 1, p. 2–4, jul. 2020. DOI 10.1038/s41390-020-0850-5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-020-0850-5>. Acesso em: 13 dez. 2023.

MONEGRO, Alberto F.; MUPPIDI, Vijayadershan; REGUNATH, Hariharan. **Hospital Acquired Infections**. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441857/>. Acesso em: 29 dez. 2022.

MONTELLA, Emma; FERRARO, Antonino; SPERLÌ, Giancarlo; TRIASSI, Maria; SANTINI, Stefania; IMPROTA, Giovanni. Predictive Analysis of Healthcare-Associated Blood Stream Infections in the Neonatal Intensive Care Unit Using Artificial Intelligence: A Single Center Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 5, mar. 2022. DOI 10.3390/ijerph19052498. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8909182/>. Acesso em: 1 dez. 2023.

MORREALE, Chiara; GIARONI, Cristina; BAJ, Andreina; FOLGORI, Laura; BARCELLINI, Lucia; DHAMI, Amraj; AGOSTI, Massimo; BRESESTI, Ilia. Effects of Perinatal Antibiotic Exposure and Neonatal Gut Microbiota. **Antibiotics**, v. 12, n. 2, p. 258, fev. 2023. DOI 10.3390/antibiotics12020258. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/2/258>. Acesso em: 8 maio 2023.

NATASCHA, Köstlin-Gille; CHRISTOPH, Härtel; CLARA, Haug; WOLFGANG, Göpel; MICHAEL, Zemlin; ANDREAS, Müller; CHRISTIAN, Poets; EGBERT, Herting; CHRISTIAN, Gille. Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birthweight Infants: Data From the German Neonatal Network. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 40, n. 3, 3 jan. 2021. DOI 10.1097/INF.0000000000002976. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538544/>. Acesso em: 7 dez. 2023.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Evidence review for antibiotics for treating late-onset neonatal infection**. [S. l.]: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021(, 195). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571220/>. Acesso em: 23 ago. 2023.

NIEUWKOOP, Cees van. Antibiotic treatment of urinary tract infection and its impact on the gut microbiota. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 3, p. 307–309, 1 mar. 2022. DOI 10.1016/S1473-3099(21)00564-8. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00564-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00564-8/abstract). Acesso em: 17 nov. 2023.

NORDBERG, Viveka; IVERSEN, Aina; TIDELL, Annika; ININBERGS, Karolina; GISKE, Christian G.; NAVÉR, Lars. A decade of neonatal sepsis caused by gram-negative bacilli—a retrospective matched cohort study. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 9, p. 1803, 2021. DOI 10.1007/s10096-021-04211-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8346411/>. Acesso em: 12 dez. 2023.

OCHOA, Kenny J. Castro; MENDEZ, Magda D. Ophthalmia Neonatorum. **StatPearls [Internet]**. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551572/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

OGUNFOWORA, O. B.; AJEWOLE, J. O.; AJIBODE, H. A. Conjunctival bacterial infection among hospitalized neonates. **Annals of Health Research**, v. 6, n. 2, p. 230–238, 17 maio 2020. DOI 10.30442/ahr.0602-12-85. Disponível em: <https://annalsofhealthresearch.com/index.php/ahr/article/view/275>. Acesso em: 27 jun. 2023.

O'LEARY, Erin N.; EDWARDS, Jonathan R.; SRINIVASAN, Arjun; NEUHAUSER, Melinda M.; SOE, Minn M.; WEBB, Amy K.; EDWARDS, Erika M.; HORBAR, Jeffrey D.; SOLL, Roger F.; ROBERTS, Jessica; HICKS, Lauri A.; WU, Hsiu; ZAYACK, Denise; BRAUN, David; CALI, Susan; EDWARDS, William H.; FLANNERY, Dustin D.; FLEMING-DUTRA, Katherine E.; GUZMAN-COTTRILL, Judith A.; ... POLLOCK, Daniel A. National Healthcare Safety Network 2018 Baseline Neonatal Standardized Antimicrobial Administration Ratios. **Hospital Pediatrics**, v. 12, n. 2, p. 190–198, 1 fev. 2022. DOI 10.1542/hpeds.2021-006253. Disponível em: <https://publications.aap.org/hospitalpediatrics/article/12/2/190/184513/National-Healthcare-Safety-Network-2018-Baseline>. Acesso em: 21 set. 2022.

ORMAN, Aysen; CELIK, Yalcin; EVIK, Guliz; ERSÖZ, Gulden; KUYUCU, Necdet; OZMEN, Berfin Ozgokce. Should Perirectal Swab Culture Be Performed in Cases Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit? Lessons Learned from the Neonatal Intensive Care Unit. **Children**, v. 10, n. 2, fev. 2023. DOI 10.3390/children10020187. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9955287/>. Acesso em: 5 mar. 2023.

PARKER, Leslie A.; MAGALHÃES, Marina; DESORCY-SCHERER, Katelyn; TORREZ LAMBERTI, Monica; LORCA, Graciela L.; NEU, Josef. Neonatal Feeding Tube Colonization and the Potential Effect on Infant Health: A Review. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 775014, 24 fev. 2022. DOI 10.3389/fnut.2022.775014. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.775014>. Acesso em: 21 dez. 2023.

PARRA-LLORCA, Anna; PINILLA-GONZLEZ, Alejandro; TORREJÓN-RODRÍGUEZ, Laura; LARA-CANTÓN, Inmaculada; KULIGOWSKI, Julia; COLLADO, María Carmen; GORMAZ, María; AGUAR, Marta; VENTO, Máximo; SERNA, Eva; CERNADA, María. Effects of Sepsis on Immune Response, Microbiome and Oxidative Metabolism in Preterm Infants. **Children**, v. 10, n. 3, mar. 2023. DOI 10.3390/children10030602. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10046958/>. Acesso em: 7 jun. 2023.

PARRY, Christopher M.; TAYLOR, Andrew; WILLIAMS, Ruby; LALLY, Hayley; CORBETT, Harriet J. Antimicrobial resistance of breakthrough urinary tract infections in young children receiving continual antibiotic prophylaxis. **European Journal of Pediatrics**, v. 182, n. 9, p. 4087–4093, 1 set. 2023. DOI 10.1007/s00431-023-05087-w. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-023-05087-w>. Acesso em: 28 fev. 2024.

PARSONS, Joshua B.; WESTGEEST, Annette C.; CONLON, Brian P.; VANCE G. FOWLER, Jr. Persistent Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: Host, Pathogen, and Treatment. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, mar. 2023. DOI 10.3390/antibiotics12030455. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10044482/>. Acesso em: 19 abr. 2023.

PASTRANA-TOVAR, Valentina. Factores asociados a conjuntivitis bacteriana en recién nacidos. **Perinatología y reproducción humana**, v. 36, n. 1, p. 11–15, jun. 2022. DOI 10.24875/per.20000019. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0187-53372022000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es. Acesso em: 25 jul. 2023.

PEIXOTO, Patricia Borges; MASSINHANI, Fernando Henrique; SANTOS, Kátia Regina Netto dos; CHAMON, Raiane Cardoso; SILVA, Renata Beatriz; CORREA, Fábio Ederson Lopes; OLIVEIRA, Cristina da Cunha Hueb Barata; OLIVEIRA, Adriana Gonçalves. Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis isolates with reduced vancomycin susceptibility from bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. **Journal of Medical Microbiology**, v. 69, n. 1, p. 41–45, 1 jan. 2020. DOI 10.1099/jmm.0.001117. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.001117>. Acesso em: 31 out. 2023.

PINHEIRO, Felipe Ramos; ROZZA-DE-MENEZES, Rafaela Elvira; BLUM, Marina Camille; PEREIRA, Renata Freire Alves; ROCHA, Jaqueline Abel; PINTO, Maria Cristina F. Guedes; PENNA, Bruno A.; RILEY, Lee W.; AGUIAR-ALVES, Fabio. Evaluation of changes in antimicrobial susceptibility in bacteria infecting children and their mothers in pediatric, neonatal-intensive care unit, and gynecology/obstetrics wards of a quaternary referral hospital during the COVID-19 pandemic. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, 2023. DOI 10.3389/fmicb.2023.1096223. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986255/>. Acesso em: 18 abr. 2023.

PMC, Europe. Evidence reviews for maternal and neonatal risk factors for early-onset neonatal infection: Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment: Evidence review D. 17 jun. 2021. Disponível em: <https://europepmc.org/article/NBK/NBK571216>. Acesso em: 18 dez. 2023.

PRINCÍPIOS DE EPIDEMIOLOGIA: LIÇÃO 6, SEÇÃO 2|CURSO DE AUTOESTUDO SS1978|CDC. 20 dez. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson6/section2.html>. Acesso em: 4 maio 2023.

RALCIANE, de Paula Menezes; SGO, Melo; MURILO, Oliveira; FELIPE, Silva; PRISCILA, Alves; MELIZA, Bessa; NÁGELA, Silva; LÚCIO, Araújo; MÁRIO, Paulo Amante Penatti; REGINALDO, Dos Santos Pedroso; VÂNIA, Abdallah; DENISE, Von Dolinger de Brito Röder. Healthcare-associated infections in high-risk neonates: Temporal trends in a national surveillance system. **Early human development**, v. 158, jul. 2021. DOI 10.1016/j.earlhumdev.2021.105394. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051584/>. Acesso em: 3 ago. 2023.

RALLIS, Dimitrios; GIAPROS, Vasileios; SERBIS, Anastasios; KOSMERI, Chrysoula; BALTOGIANNI, Maria. Fighting Antimicrobial Resistance in Neonatal Intensive Care Units: Rational Use of Antibiotics in Neonatal Sepsis. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, p. 508, mar. 2023. DOI 10.3390/antibiotics12030508. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/3/508>. Acesso em: 18 abr. 2023.

RAO, Shripada C.; ESVARAN, Meera; PATOLE, Sanjay K.; SIMMER, Karen N.; GOLLOW, Ian; KEIL, Anthony; WEMHEUER, Bernd; CHEN, Liwei; CONWAY, Patricia L. Gut microbiota in neonates with congenital gastrointestinal surgical conditions: a prospective study. **Pediatric Research**, v. 88, n. 6, p. 878, 2020. DOI 10.1038/s41390-020-0824-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7223116/>. Acesso em: 20 dez. 2023.

RAOOFI, Samira; KAN, Fatemeh Pashazadeh; RAFIEI, Sima; HOSSEINIPALANGI, Zahra; MEJAREH, Zahra Noorani; KHANI, Saghar; ABDOLLAHI, Bahare; TALAB, Fatemeh Seyghalani; SANAEI, Mohaddeseh; ZARABI, Farnaz; DOLATI, Yasamin; AHMADI, Niloofer; RAOOFI, Neda; SARHADI, Yasamin; MASOUMI, Maryam; HOSSEINI, Batool sadat; VALI, Negin; GHOLAMALI, Negin; ASADI, Saba; ... GHASHGHAEI, Ahmad. Global prevalence of nosocomial infection: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 18, n. 1, 2023. DOI 10.1371/journal.pone.0274248. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9882897/>. Acesso em: 30 nov. 2023.

RAYMOND, Frédéric; OUAMEUR, Amin A; DÉRASPE, Maxime; IQBAL, Naeem; GINGRAS, Hélène; DRIDI, Bédís; LEPROHON, Philippe; PLANTE, Pier-Luc; GIROUX, Richard; BÉRUBÉ, Ève; FRENETTE, Johanne; BOUDREAU, Dominique K; SIMARD, Jean-Luc; CHABOT, Isabelle; DOMINGO, Marc-Christian; TROTTIER, Sylvie; BOISSINOT, Maurice; HULETSKY, Ann; ROY, Paul H; ... CORBEIL, Jacques. The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics. **The ISME Journal**, v. 10, n. 3, p. 707–720, mar. 2016. DOI 10.1038/ismej.2015.148. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/ismej2015148>. Acesso em: 7 set. 2022.

REES, Chris A.; LIM, Jamie; WESTBROOK, Adrianna L.; HELOU, Rachelle El; SCHMID, Alexis; RUBIN-SMITH, Julia; SHREEVE, Kyra; ROTMAN, Chloe; GOVINDAPILLAI, Sindu; DORNEY, Kate; NIESCIERENKO, Michelle. Original research: Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries. **BMJ Paediatrics Open**, v. 7, n. 1, 2023. DOI 10.1136/bmjpo-2022-001627. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9835957/>. Acesso em: 13 dez. 2023.

ROBLE, Abdurahman Kedir; AYEHUBIZU, Liyew Mekonen; OLAD, Hafsa Mohamed. Neonatal Sepsis and Associated Factors Among Neonates Admitted to Neonatal Intensive Care Unit in General Hospitals, Eastern Ethiopia 2020. **Clinical Medicine Insights. Pediatrics**, v. 16, 2022. DOI 10.1177/11795565221098346. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9134399/>. Acesso em: 1 dez. 2023.

RODRIGUES, Andreza Pereira; DE OLIVEIRA, Débora Cecília Chaves; GOMES, Maysa Luduvise; DE AZEVEDO NICIDA, Lucia Regina; TORRES, Jacqueline Alves; DA TRINDADE DIAS COUTINHO, Amanda; DE SOUZA CRAVO, Beatriz da Silva Soares; DANTAS, Juliana Guimarães; OLIVEIRA, Thays Basílio; DOMINGUES, Rosa Maria Soares Madeira. Women's voice on changes in childbirth care practices: a qualitative approach to women's experiences in Brazilian private hospitals participating in the Adequate Childbirth Project. **Reproductive Health**, v. 20, n. 2, p. 1–14, dez. 2022. DOI 10.1186/s12978-022-01539-y. Disponível em: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-022-01539-y>. Acesso em: 11 jan. 2024.

RODRIGUES, Liliane dos Santos; RODRIGUES, Livia dos Santos; COSTA, Luciana Cavalcante; FONTOURA, Guilherme Martins Gomes; MACIEL, Márcia Cristina Gonçalves. Trend in infant mortality rate caused by sepsis in Brazil from 2009 to 2018. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 63, 12 abr. 2021. DOI 10.1590/S1678-9946202163026. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rimtsp/a/DfNKzxfnjrNdbBtxw6qDYwS/>. Acesso em: 24 fev. 2023.

ROSSI, Iara; ROYER, Sabrina; FERREIRA, Melina; CAMPOS, Paola; FUGA, Bruna; MELO, Gabriel; MACHADO, Luiz Gustavo; RESENDE, Daiane Silva; BATISTÃO, David; URZEDO, Jane; GONTIJO, Paulo; RIBAS, Rosineide. Incidence of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **American journal of infection control**, v. 47, n. 12, dez. 2019. DOI 10.1016/j.ajic.2019.07.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399285/>. Acesso em: 10 maio 2023.

RUSSELL, Neal J.; STÖHR, Wolfgang; PLAKKAL, Nishad; COOK, Aislinn; BERKLEY, James A.; ADHISIVAM, Bethou; AGARWAL, Ramesh; AHMED, Nawshad Uddin; BALASEGARAM, Manica; BALLOT, Daynia; BEKKER, Adrie; BEREZIN, Eitan Naaman; BILARDI, Davide; BOONKASIDECHA, Supawat; CARVALHEIRO, Cristina G.; CHAMI, Neema; CHAURASIA, Suman; CHIURCHIU, Sara; COLAS, Viviane Rinaldi Favarin; ... SHARLAND, Mike. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). **PLOS Medicine**, v. 20, n. 6, jun. 2023. DOI 10.1371/journal.pmed.1004179. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10249878/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

SAHU, Puspita; SRINIVASAN, Meenakshi; THUNGA, Girish; LEWIS, Leslie Edward; KUNHIKATTA, Vijayanarayana. Identification of potential risk factors for the poor prognosis of neonatal sepsis. **Medicine and Pharmacy Reports**, v. 95, n. 3, p. 282, jul. 2022. DOI 10.15386/mpr-2331. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9387580/>. Acesso em: 1 dez. 2023.

SALAH, Adeeb; AL-SUBOL, Ibrahim; HUDNA, Ahmed; ALHAJ, Ali; ALQUBATY, Abdulhabib R.; FARIE, Waleed; SULIEMAN, Dalal; ALNADHARI, Ola; ALWAJEEH, Talal; ALOBATHANI, Fawaz; ALMIKHLAFY, Abdullah; MAHDY, Mohammed A. K. Neonatal sepsis in Sana'a city, Yemen: a predominance of *Burkholderia cepacia*. **BMC**

Infectious Diseases, v. 21, 2021. DOI 10.1186/s12879-021-06808-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8554861/>. Acesso em: 1 dez. 2023.

SALGUEIRO, Vivian Carolina; SEIXAS, Milena D'Angelo Lima; GUIMARÃES, Lorryne Cardoso; FERREIRA, Dennis de Carvalho; CUNHA, Denise Cotrim da; NOUÉR, Simone Aranha; SANTOS, Kátia Regina Netto dos. High rate of neonates colonized by methicillin-resistant *Staphylococcus* species in an Intensive Care Unit. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 13, n. 09, p. 810–816, 30 set. 2019. DOI 10.3855/jidc.11241. Disponível em: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/32074090>. Acesso em: 1 nov. 2023.

SCHIMIDT, Denise Braga; PÓVOA, Helvécio Cardoso Corrêa. Exposure to oxacillin subinhibitory concentrations and in vitro induction of resistance expression in heteroresistant and non-heteroresistant oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* (OS-MRSA). **bioRxiv**, , seq. New Results, p. 2023.01.24.521449, 26 jan. 2023. DOI 10.1101/2023.01.24.521449. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.24.521449v1>. Acesso em: 21 dez. 2023.

SEIDEL, J.; HALLER, S.; ECKMANN, T.; HARDER, T. Routine screening for colonization by Gram-negative bacteria in neonates at intensive care units for the prediction of sepsis: systematic review and meta-analysis. **Journal of Hospital Infection**, v. 99, n. 4, p. 367–380, 1 ago. 2018. DOI 10.1016/j.jhin.2018.03.017. Disponível em: [https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(18\)30168-3/abstract](https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(18)30168-3/abstract). Acesso em: 5 mar. 2023.

SELIM, Samy. Mechanisms of gram-positive vancomycin resistance (Review). **Biomedical Reports**, v. 16, n. 1, jan. 2022. DOI 10.3892/br.2021.1490. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8686198/>. Acesso em: 25 set. 2023.

SENN, Viola; BASSLER, Dirk; CHOUDHURY, Rashikh; SCHOLKMANN, Felix; RIGHINI-GRUNDER, Franziska; VUILLE-DIT-BILLE, Raphael N.; RESTIN, Tanja. Microbial Colonization From the Fetus to Early Childhood—A Comprehensive Review. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, p. 573735, 30 out. 2020. DOI 10.3389/fcimb.2020.573735. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.573735>. Acesso em: 20 dez. 2023.

SEYOUUM, Kenbon; SAHILEDENGLE, Biniyam; KENE, Chala; GETA, Girma; GOMORA, Degefa; EJIGU, Neway; MESFIN, Telila; CHATTU, Vijay Kumar. Determinants of neonatal sepsis among neonates admitted to neonatal intensive care units in ethiopian hospitals: A systematic review and meta-analysis. **Heliyon**, v. 9, n. 9, set. 2023. DOI 10.1016/j.heliyon.2023.e20336. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10560049/>. Acesso em: 30 nov. 2023.

SHATERIAN, Negin; ABDI, Fatemeh; GHAVIDEL, Nooshin; ALIDOST, Farzane. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. **Open Medicine**, v. 16, n. 1, p. 624, 2021. DOI 10.1515/med-2021-0270. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8035494/>. Acesso em: 2 maio 2023.

SIKORA, Anna; ZAHRA, Farah. **Nosocomial Infections**. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559312/>. Acesso em: 30 set. 2020.

SIMEOLI, Raffaele; CAIROLI, Sara; DECEMBRINO, Nunzia; CAMPI, Francesca; VICI, Carlo Dionisi; CORONA, Alberto; GOFFREDO, Bianca Maria. Use of Antibiotics in Preterm Newborns. **Antibiotics**, v. 11, n. 9, set. 2022. DOI 10.3390/antibiotics11091142. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9495226/>. Acesso em: 23 ago. 2023.

SINGH, Meenakshi; ALSALEEM, Mahdi; GRAY, Cory P. **Neonatal Sepsis**. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

ŚLABUSZEWSKA-JÓŹWIAK, Aneta; SZYMAŃSKI, Jacek Krzysztof; CIEBIERA, Michał; SARECKA-HUJAR, Beata; JAKIEL, Grzegorz. Pediatrics Consequences of Caesarean Section—A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 21, p. 8031, jan. 2020. DOI 10.3390/ijerph17218031. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/21/8031>. Acesso em: 11 dez. 2023.

SOKOU, Rozeta; FILIPPATOS, Filippas; DANIIL, Vasiliki; BIKOULI, Efstathia-Danai; TSANTES, Andreas G.; PIOVANI, Daniele; BONOVAS, Stefanos; ILIODROMITI, Zoi; BOUTSIKOU, Theodora; TSANTES, Argirios E.; IACOVIDOU, Nicoletta; KONSTANTINIDI, Aikaterini. Group A Streptococcus Infection in Neonatal Population: A Systematic Review of The Literature. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 22, nov. 2023. DOI 10.3390/jcm12226974. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10672068/>. Acesso em: 30 nov. 2023.

SONG, Woo Sun; PARK, Hye Won; OH, Moon Youn; JO, Jae Young; KIM, Chae Young; LEE, Jung Ju; JUNG, Euiseok; LEE, Byong Sop; KIM, Ki-Soo; KIM, Ellen Ai-Rhan. Neonatal sepsis-causing bacterial pathogens and outcome of trends of their antimicrobial susceptibility a 20-year period at a neonatal intensive care unit. **Clinical and Experimental Pediatrics**, v. 65, n. 7, p. 350, jul. 2022. DOI 10.3345/cep.2021.00668. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9263424/>. Acesso em: 22 set. 2023.

SOUSA, Juliany Caroline Silva de; CARVALHO, Ana Verônica Dantas de; PRADA, Lorena de Carvalho Monte de; MARINHO, Arthur Pedro; LIMA, Kerolayne Fonseca de; MACEDO, Suianny Karla de Oliveira; SANTOS, Camila Dayze Pereira; CÂMARA, Saionara Maria Aires da; BARRETO, Anna Christina do Nascimento Granjeiro; PEREIRA, Silvana Alves. Nutritional Factors Associated with Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Newborns. **Nutrients**, v. 14, n. 1, jan. 2022. DOI 10.3390/nu14010196. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8747100/>. Acesso em: 1 dez. 2023.

SOUSA, Natanael Aguiar de; COELHO, Camila Gomes Virginio; MESQUITA, Carlos Henrique Soares de; PIRES, Francisco Gustavo Barbosa; ROSA, Patrícia Batista; BRITO, Izabelly Linhares Ponte. Sepse neonatal - perfil microbiológico e sensibilidade antimicrobiana em um hospital no Nordeste do Brasil. **Rev. bras. anal. clin.**, p. 46–51, 2019. DOI 10.21877/2448-3877.201900775. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/sepse-neonatal-perfil-microbiologico-e-sensibilidade-antimicrobiana-em-um-hospital-no-nordeste-do-brasil/>. Acesso em: 21 dez. 2023.

SUGIANLI, Adhi Kristianto; GINTING, Franciscus; PARWATI, Ida; DE JONG, Menno D.; VAN LETH, Frank; SCHULTSZ, Constance. Antimicrobial resistance among uropathogens in the Asia-Pacific region: a systematic review. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 3, n. 1, 18

jan. 2021. DOI 10.1093/jacamr/dlab003. Disponível em:
<https://dx.doi.org/10.1093/jacamr/dlab003>. Acesso em: 12 set. 2023.

SUHAS, Prabhakar; VISHNU, S.; MUTHAYYA, M. Pathogenic bacteria and their antibiotic sensitivity in ophthalmia neonatorum. **Oman Journal of Ophthalmology**, v. 14, n. 2, p. 85, ago. 2021. DOI 10.4103/ojo.ojo_22_21. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8300279/>. Acesso em: 20 jul. 2023.

SUN, Haihao; TEMECK, Jean W.; MCCUNE, Susan K.; CHAMBERS, Wiley A. Using Historical Data to Support Approval of Drug Products for Ophthalmia Neonatorum: Innovative Approach Toward Evidence-Based Medicine. **JAMA Ophthalmology**, v. 139, n. 2, p. 214, fev. 2021. DOI 10.1001/jamaophthalmol.2020.5558. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7747033/>. Acesso em: 20 jul. 2023.

TANG, Ka Wah Kelly; MILLAR, Beverley C.; MOORE, John E. Antimicrobial Resistance (AMR). **British Journal of Biomedical Science**, v. 80, 2023. DOI 10.3389/bjbs.2023.11387. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10336207/>. Acesso em: 12 dez. 2023.

TANG, Qiang; JIN, Ge; WANG, Gang; LIU, Tianyu; LIU, Xiang; WANG, Bangmao; CAO, Hailong. Current Sampling Methods for Gut Microbiota: A Call for More Precise Devices. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 2020. DOI 10.3389/fcimb.2020.00151. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161087/>. Acesso em: 8 maio 2023.

TING, Joseph Y.; AUTMIZGUINE, Julie; DUNN, Michael S.; CHOUDHURY, Julie; BLACKBURN, Julie; GUPTA-BHATNAGAR, Shikha; ASSEN, Katrin; EMBERLEY, Julie; KHAN, Sarah; LEUNG, Jessica; LIN, Grace J.; LU-CLEARY, Destiny; MORIN, Frances; RICHTER, Lindsay L.; VIEL-THÉRIAULT, Isabelle; ROBERTS, Ashley; LEE, Kyong-soon; SKARSGARD, Erik D.; ROBINSON, Joan; SHAH, Prakesh S. Practice Summary of Antimicrobial Therapy for Commonly Encountered Conditions in the Neonatal Intensive Care Unit: A Canadian Perspective. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, 2022. DOI 10.3389/fped.2022.894005. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9304938/>. Acesso em: 12 dez. 2023.

TING, Joseph Y.; SHAH, Prakesh S. Antibiotic stewardship in neonates: challenges and opportunities. **Translational Pediatrics**, v. 9, n. 3, p. 19801–19201, jun. 2020. DOI 10.21037/tp-20-134. Disponível em: <https://tp.amegroups.org/article/view/44141>. Acesso em: 10 out. 2023.

TOMO, Caroline Kaori; BALOGUN, Olukunmi Omobolanle; DAVIDSON, Josy; GUINSBURG, Ruth; ALMEIDA, Maria Fernanda Branco de; LOPES, José Maria de Andrade; BARROS, Marina Carvalho de Moraes; TAKEHARA, Kenji; MIKAMI, Masashi; ISAYAMA, Tetsuya; HOSHINO, Ai; MORI, Rintaro; MIZUGUCHI, Masashi. Comparison of mortality and survival without major morbidities of very preterm infants with very low birth weight from Japan and Brazil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 41, 2023. DOI 10.1590/1984-0462/2023/41/2021389. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9462411/>. Acesso em: 9 dez. 2023.

TORRES-MUÑOZ, Javier; HOYOS, Ingrith Viviana; MURILLO, Jennifer; HOLGUIN, Jorge; DÁVALOS, Diana; LÓPEZ, Eduardo; TORRES-FIGUEROA, Sofia. Device-

associated infections in neonatal care units in a middle-income country, 2016–2018. **Jornal de Pediatria**, v. 99, n. 5, p. 485, out. 2023. DOI 10.1016/j.jpmed.2023.03.004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10492145/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

TUNC, Gaffari; TOKSOZ, Arife; KILICBAY, Fatih. Candidal Infections in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Observational Study. **The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital**, v. 57, n. 2, p. 204, 2023. DOI 10.14744/SEMB.2023.36037. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10600624/>. Acesso em: 12 dez. 2023.

URBAN-CHMIEL, Renata; MAREK, Agnieszka; STEPIEŃ-PYŚNIAK, Dagmara; WIECZOREK, Kinga; DEC, Marta; NOWACZEK, Anna; OSEK, Jacek. Antibiotic Resistance in Bacteria—A Review. **Antibiotics**, v. 11, n. 8, ago. 2022. DOI 10.3390/antibiotics11081079. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9404765/>. Acesso em: 28 ago. 2023.

VOS, Willem M. de; TILG, Herbert; HUL, Matthias Van; CANI, Patrice D. Gut microbiome and health: mechanistic insights. **Gut**, v. 71, n. 5, seq. Recent advances in basic science, p. 1020–1032, 1 maio 2022. DOI 10.1136/gutjnl-2021-326789. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/71/5/1020>. Acesso em: 8 maio 2023.

WALAWENDER, Laura; HAINS, David S.; SCHWADERER, Andrew L. Diagnosis and imaging of neonatal UTIs. **Pediatrics & Neonatology**, v. 61, n. 2, p. 195–200, 1 abr. 2020. DOI 10.1016/j.pedneo.2019.10.003. Disponível em: [https://www.pediatr-neonatology.com/article/S1875-9572\(19\)30526-1/abstract](https://www.pediatr-neonatology.com/article/S1875-9572(19)30526-1/abstract). Acesso em: 12 set. 2023.

WANG, Jing; ZHANG, Huifang; YAN, Jing; ZHANG, Ting. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, 26 fev. 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2020.1732342>. Acesso em: 17 abr. 2023.

WANG, Li; DU, Ke-Ning; ZHAO, Yan-Ling; YU, Ya-Juan; SUN, Li; JIANG, Hong-Bo. Risk Factors of Nosocomial Infection for Infants in Neonatal Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 25, p. 8213, 2019. DOI 10.12659/MSM.917185. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6849370/>. Acesso em: 25 nov. 2021.

WANG, Ping; WANG, Hongou; LIU, Cunwei; FENG, Chengjie; LU, Qinghui; ZOU, Qinghua. Fitness Costs of Tigecycline Resistance in *Acinetobacter baumannii* and the Resistance Mechanism Revealed by a Transposon Mutation Library. **Antibiotics**, v. 11, n. 10, p. 1379, out. 2022. DOI 10.3390/antibiotics11101379. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/10/1379>. Acesso em: 11 maio 2023.

WATKINS, Richard R.; BONOMO, Robert A.; RELLO, Jordi. Managing sepsis in the era of precision medicine: challenges and opportunities. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, 3 jun. 2022. DOI 10.1080/14787210.2022.2040359. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2022.2040359>. Acesso em: 13 dez. 2023.

WEINER-LASTINGER, Lindsey M.; PATTABIRAMAN, Vaishnavi; KONNOR, Rebecca Y.; PATEL, Prachi R.; WONG, Emily; XU, Sunny Y.; SMITH, Brittany; EDWARDS, Jonathan R.; DUDECK, Margaret A. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 43, n. 1, p. 12–25, jan. 2022. DOI 10.1017/ice.2021.362. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/impact-of-coronavirus-disease-2019-covid19-on-healthcare-associated-infections-in-2020-a-summary-of-data-reported-to-the-national-healthcare-safety-network/8197F323F4840D233A0C62F4726287E1>. Acesso em: 28 set. 2023.

WELDU, Yemane; NAIZGI, Mulugeta; HADGU, Amanuel; DESTA, Abraham Aregay; KAHSA, Amlsha; NEGASH, Letemichael; HAILU, Genet Gebrehiwet; WASIHUN, Araya Gebreyesus. Neonatal septicemia at intensive care unit, Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Tigray, North Ethiopia: Bacteriological profile, drug susceptibility pattern, and associated factors. **PLoS ONE**, v. 15, n. 6, 2020. DOI 10.1371/journal.pone.0235391. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326223/>. Acesso em: 25 set. 2023.

WEN, Sophie C. H.; EZURE, Yukiko; ROLLEY, Lauren; SPURLING, Geoff; LAU, Colleen L.; RIAZ, Saba; PATERSON, David L.; IRWIN, Adam D. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. **PLoS Medicine**, v. 18, n. 9, set. 2021. DOI 10.1371/journal.pmed.1003787. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8478175/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

WERNEBURG, Glenn T. Catheter-Associated Urinary Tract Infections: Current Challenges and Future Prospects. **Research and Reports in Urology**, v. 14, p. 109, 2022. DOI 10.2147/RRU.S273663. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8992741/>. Acesso em: 17 set. 2023.

WÓJKOWSKA-MACH, Jadwiga; CHMIELARCZYK, Agnieszka; STRUS, Magdalena; LAUTERBACH, Ryszard; HECZKO, Piotr. 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, out. 2019. DOI 10.3390/jcm8101750. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6832148/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

WONG, Shuk-Ching; CHAU, Pui-Hing; SO, Simon Yung-Chun; LAM, Germaine Kit-Ming; CHAN, Veronica Wing-Man; YUEN, Lithia Lai-Ha; YEUNG, Christine Ho-Yan Au; CHEN, Jonathan Hon-Kwan; HO, Pak-Leung; YUEN, Kwok-Yung; CHENG, Vincent Chi-Chung. Control of Healthcare-Associated Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* by Enhancement of Infection Control Measures. **Antibiotics**, v. 11, n. 8, ago. 2022. DOI 10.3390/antibiotics11081076. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9405119/>. Acesso em: 4 maio 2023.

WORBY, Colin J.; OLSON, Benjamin S.; DODSON, Karen W.; EARL, Ashlee M.; HULTGREN, Scott J. Establishing the role of the gut microbiota in susceptibility to recurrent urinary tract infections. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 132, n. 5, 3 mar. 2022. DOI 10.1172/JCI158497. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8884912/>. Acesso em: 17 nov. 2023.

WORKU, Endale; FENTA, Demissie Assegu; ALI, Musa Mohammed. Bacterial etiology and risk factors among newborns suspected of sepsis at Hawassa, Ethiopia. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1–10, 23 nov. 2022. DOI 10.1038/s41598-022-24572-0. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-24572-0>. Acesso em: 3 dez. 2023.

WOZNIAK, Hannah; BECKMANN, Tal Sarah; FRÖHLICH, Lorin; SOCCORSI, Tania; TERRIER, Christophe Le; WATTEVILLE, Aude de; SCHRENZEL, Jacques; HEIDEGGER, Claudia-Paula. The central and biodynamic role of gut microbiota in critically ill patients. **Critical Care**, v. 26, 2022. DOI 10.1186/s13054-022-04127-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9386657/>. Acesso em: 30 set. 2022.

YADAV, Pratibha; YADAV, Shailendra Kumar. Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. **JNMA: Journal of the Nepal Medical Association**, v. 60, n. 247, p. 318, mar. 2022. DOI 10.31729/jnma.7324. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9226748/>. Acesso em: 4 dez. 2023.

YANG, Zhipeng; LIU, Xiangchen; WU, Yanting; PENG, Jian; WEI, Hongkui. Effect of the Microbiome on Intestinal Innate Immune Development in Early Life and the Potential Strategy of Early Intervention. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022. DOI 10.3389/fimmu.2022.936300. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9344006/>. Acesso em: 8 maio 2023.

YU, Yuan-Qiang; HE, Xiao-Ri; WAN, Li-Jia; YANG, Yong-Hui; CHEN, Ping-Yang. Etiology, antimicrobial resistance, and risk factors of neonatal sepsis in China: a systematic review and meta-analysis from data of 30 years. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, 12 dez. 2022. DOI 10.1080/14767058.2021.1951217. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2021.1951217>. Acesso em: 3 dez. 2023.

ZAGAGLIA, Carlo; AMMENDOLIA, Maria Grazia; MAURIZI, Linda; NICOLETTI, Mauro; LONGHI, Catia. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic Escherichia coli Strains—New Strategies for an Old Pathogen. **Microorganisms**, v. 10, n. 7, jul. 2022. DOI 10.3390/microorganisms10071425. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9321218/>. Acesso em: 28 fev. 2024.

ZELELLW, Desalegne Amare; DESSIE, Getenet; MENGESHA, Endalkachew Worku; SHIFERAW, Melashu Balew; MERHABA, Masresha Mela; EMISHAW, Solomon. A Systemic Review and Meta-analysis of the Leading Pathogens Causing Neonatal Sepsis in Developing Countries. **BioMed Research International**, v. 2021, 2021. DOI 10.1155/2021/6626983. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8203353/>. Acesso em: 23 ago. 2023.

ZHOU, Yang; ZHOU, Zuying; ZHENG, Lin; GONG, Zipeng; LI, Yueting; JIN, Yang; HUANG, Yong; CHI, Mingyan. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic Escherichia coli: Mechanisms of Infection and Treatment Options. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 13, jul. 2023. DOI 10.3390/ijms241310537. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10341809/>. Acesso em: 12 set. 2023.

ZHU, Ying; HUANG, Wei E.; YANG, Qiwen. Clinical Perspective of Antimicrobial Resistance in Bacteria. **Infection and Drug Resistance**, v. 15, p. 735, 2022. DOI

10.2147/IDR.S345574. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8899096/>. Acesso em: 12 dez. 2023.

ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Vigilância epidemiológica National Healthcare Safety Network em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal mineira

Pesquisador: Denise Röder

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 68404017.1.0000.5152

Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biomédicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.173.884

Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores: As Infecções relacionadas à Assistência À Saúde tem como característica marcante, a representação de eventos infecciosos graves e são responsáveis pelo aumento da morbimortalidade e dos custos hospitalares. A concretização do controle das infecções representa um grande desafio a ser cumprido pelas equipes de saúde e para isso, as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) devem implantar um sistema de vigilância epidemiológica de IRAS preferencialmente em setores críticos, tais como Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Trata-se de um estudo transversal, prospectivo. Será realizada Vigilância epidemiológica pelo sistema "National Healthcare Safety Network" (NHSN): os neonatos serão monitorados diariamente, e nesta oportunidade será preenchida uma ficha para cada neonato incluído no estudo. Essa ficha contém informações importantes tais como: sexo, tempo de internação, peso, realização de procedimentos invasivos (CVC, entubação, traqueostomia, sonda gástrica, sonda vesical, nutrição parenteral, gavagem e dreno), uso de antimicrobianos, culturas de micro-organismos, idade gestacional, escores de risco para o recém-nascido (APGAR, SNAP-II E SNAPPE- II), relação entre o peso e idade gestacional (PIG, AIG e GIG), existência de sepse presumida ou risco infeccioso, diagnóstico clínico e tipo de parto. Os resultados dos testes de antibiograma e Concentração Inibitória Mínima (CIM) quando existirem serão recuperados nos

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.173.884

prontuários.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Analisar a taxa geral de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde da UTIN do HC-UFU;

Objetivos específicos:

- Avaliar a ocorrência de síndromes infecciosas, assim como os principais fatores de risco de tais síndromes;
- Fazer o levantamento dos agentes etiológicos causadores de infecções e o perfil de resistência a antibióticos;
- Descrever a ocorrência de surtos, se houver, durante o período do estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos: O único risco é o da identificação do participante da pesquisa, o que contraria a Resolução CNS 466/12. Porém, as pesquisadoras se comprometem com o sigilo absoluto da identidade dos indivíduos participantes. Há também o risco do responsável legal se sentir constrangido, porém toda a abordagem será feita com muita cautela e respeitando a vontade do responsável pelo paciente.

Benefícios: Os benefícios são principalmente o de ampliar os conhecimentos à respeito das infecções ocorridas em neonatos críticos, além de investigar os micro-organismos e dar um retorno para a unidade de tudo o que for pesquisado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa apresenta uma proposta relevante de estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou os termos exigidos

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.173.884

aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: Setembro de 2018.

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: Setembro de 2019.

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: Setembro de 2020.

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: Setembro de 2021.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Setembro de 2022.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.173.884

adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

• Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_880994.pdf	15/05/2017 20:25:33		Aceito
Outros	Instrumento_de_coleta_de_dados.docx	15/05/2017 20:25:00	Denise Röder	Aceito
Outros	Link_curriculo.docx	12/04/2017 09:10:09	Denise Röder	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	12/04/2017 09:08:05	Denise Röder	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Modelo_TCLE_responsavel_por_menor_de_18_anos_2017a.doc	16/03/2017 21:45:29	Denise Röder	Aceito
Outros	Encaminhamento.jpg	15/03/2017 16:15:28	Denise Röder	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	instituicao_co_participante.jpg	15/03/2017 16:11:59	Denise Röder	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Equipe_Executora.jpg	15/03/2017 15:50:15	Denise Röder	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.docx	15/03/2017 15:44:59	Denise Röder	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 2.173.884

UBERLÂNDIA, 14 de Julho de 2017

Assinado por:
Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

CONDIÇÕES CLÍNICAS																			
Idade Gestacional:																			
APGAR: 1º: 5º:																			
Sepse Clínica () Risco Infecioso ()																			
Bolsa Rota:																			
Tipo de Parto:																			
Malformação Congênita:																			
Isolado										Isolado									
Amicacina										Imipenem									
Ampicilina										Meropenem									
Ampicilina/sulbactam										Nitrofurantoina									
Benzilpenicilina										Oxacilina									
Cefepime										Piperacilina/tazobactam									
Ceftriaxona										Rifampicina									
Cefalotina										Piperacilina/tazobactam									
Ciprofloxacina										Rifampicina									
Clindamicina										Sulfametoxazol									
Colistina										Sulfazotrim									
Ertapenem										Tetraciclina									
Eritromicina										Tigeciclina									
Gentamicina																			

Diagnóstico clínico do neonato:

___ **Sistema Respiratório:** SMH (síndrome da membrana hialina), SDR (síndrome do desconforto respiratório), anoxia, apnéia;

___ **Sistema Cardiovascular:** Cardiopatia congênita;

___ **Sistema Digestório:** Atresia de esôfago, gastrosquise, onfalocele, atresia intestinal, ânus imperfurado, enterocolite necrotizante, fistula anal;

___ **Sistema Nervoso:** Meningite, convulsão, mielomeningocele, microcefalia, hidrocele;

___ **Sistema genitourinário:** Infecção de trato urinário.

ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO

Journal of Infection and Public Health 16 (2023) 9–18



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Public Health

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jiph

Original article

Impact of intestinal colonization by Gram-negative bacteria on the incidence of bloodstream infections and lethality in critically ill neonates



Isadora Caixeta da Silveira Ferreira^a, Ralciane de Paula Menezes^{b,*}, Thiago Alves de Jesus^c,
Izabella Clara de Brito Machado^c, Mallu Santos Mendonça Lopes^c, Aline Diulia Costa^c,
Lúcio Borges de Araújo^d, Denise Von Dolinger de Brito Röder^e

^a Postgraduate Program in Health Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil^b Technical Course in Clinical Analysis, Technical School of Health, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil^c Undergraduate Course in Biomedicine, Institute of Biomedical Sciences, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil^d Faculty of Mathematics, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil^e Department of Microbiology, Institute of Biomedical Sciences, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 July 2023

Received in revised form 26 October 2023

Accepted 30 October 2023

Keywords:

Antimicrobial Drug Resistance

Colonization

Gram-Negative Bacteria

Healthcare-Associated Infections

Infection Control

ABSTRACT

Background: Early detection of antimicrobial-resistant microorganisms is crucial to prevent subsequent invasive infections and contain their spread in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). This study aims to investigate the association between intestinal colonization (IC) by Gram-negative bacteria and the risk of bloodstream infection (BSI) in critically ill neonates.

Methods: Data from the electronic medical records of 678 newborns admitted to a NICU Brazilian between 2018 and 2022 were retrospectively analyzed. Participants were monitored by the National Health Security Network.

Results: Among neonates, 6.9 % had IC (56.9 % attributed to *Acinetobacter baumannii*); of these, 19.1 % developed BSI (66.7 % by *Staphylococcus* spp.). Within the *A. baumannii* colonization, 34.5 % occurred during an outbreak in September 2021. Colonized individuals had a longer mean length of stay (49.3 ± 26.4 days) and higher mortality rate (12.8 %) compared to non-colonized individuals (22.2 ± 16.9 days; 6.7 %, respectively). Previous use of antimicrobials and invasive devices significantly increased the risk of colonization. Colonization by drug-resistant microorganisms, along with the occurrence of BSI, was associated with increased mortality and reduced survival time.

Conclusions: IC contributed to the incidence of BSI, leading to more extended hospital stays and higher mortality rates. Its early detection proved to be essential to identify an outbreak and control the spread of resistant microorganisms within the NICU.

© 2023 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Intestinal colonization (IC) within Neonatal Intensive Care Unit (NICU) may increase the risk of subsequent invasive infections and mortality. The presence of multi-drug resistant (MDR) bacteria favors the propagation of pathogens and Healthcare-Associated Infection (HAI). Monitoring colonization and implementing preventive measures are essential for reducing risk factors and

detecting MDR bacteria, which may go beyond routine antimicrobial resistance surveillance. These actions play a pivotal role in minimizing the transmission of resistant pathogens and reducing the occurrence of infections and outbreaks [1].

The presence of Gram-negative bacteria (GNB) in the gastrointestinal tract, especially those resistant to carbapenems (CR) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL), poses a threat to neonatal health [2,3]. The microbiological fecal culture early detects IC, facilitating the prompt implementation of precautionary measures to prevent nosocomial dissemination [4].

The relationship between IC and infection risk in neonates admitted to the NICU still needs to be elucidated. However, drug-resistant microorganisms in the gastrointestinal tract can significantly

* Correspondence to: Technical Course in Clinical Analysis, Technical School of Health, Federal University of Uberlândia, street Piauí, 776, Umuarama, Uberlândia, MG 38405-317, Brazil.

E-mail address: ralciane@ufu.br (R.d.P. Menezes).

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.10.040>

1876-0341/© 2023 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

contribute to the development of invasive infections and clinical deterioration [1]. Therefore, this study aimed to investigate the association between IC caused by GNB and increased risk of bloodstream infection (BSI) in critically ill neonates, while also detected and reported outbreaks. Detecting outbreaks is essential for comprehending the impact of colonization on neonatal health and for implementing preventive measures in critically ill neonates. Furthermore, we sought to identify risk factors for colonization and evaluate its clinical implications.

Methods

Study design, setting, population

A retrospective cohort analysis was conducted using electronic medical records of neonates admitted to a 20-bed NICU at Hospital de Clínicas of the Federal University of Uberlândia (HC-UFU) between January 2018 and June 2022. HC-UFU is a tertiary public hospital in Brazil. This study was approved from the Research Ethics Committee of UFU (number 2.173.884/2017).

Neonates who remained in the NICU for > 24 h were included, with a single inclusion for recurrent admissions. Patients discharged or deceased within the first six days of hospitalization were excluded, as were those with invasive infections in sites other than the bloodstream. Duplicate isolates from the same neonate within a 15-days period were disregarded. Control group participants with incomplete data were deemed ineligible for the study. Eligible neonates were monitored daily using the epidemiological surveillance form of the National Healthcare Safety Network (NHSN) [5].

Participants were categorized into two groups: control (neonates without IC or infection) and colonized (neonates with IC and subsequent BSI, caused either by the same or different microorganism). To assess predictors of lethality, the colonized patients were further classified into subgroups: discharge from the NICU or death.

Microbiological diagnostics

Participants followed the active surveillance protocol established by the Hospital's Infection Control Commission (CCH), which entailed regular microbiological examination of rectal swabs at seven-day intervals. These samples were processed and examined to identify the presence of GNB. This procedure allowed for continuous and effective monitoring of the participants' gastrointestinal microbial flora. It provided crucial data for the early detection of potential infections or outbreaks and enabling immediate interventions. BSI were confirmed by detecting positive blood cultures, utilizing the BACT/Alert® system (BioMérieux, USA).

For species identification and assessment of antimicrobial sensitivity, the Vitek2® system (BioMérieux, France) was employed, in strict adherence to the guidelines outlined by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical samples were collected in accordance with the criteria established by the local medical team.

Data analyses

Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies, while continuous variables were described using mean and standard deviation. Statistical analysis utilized IBM SPSS for Windows® software (IBM Corp., Armonk, USA), considering $P < 0.05$ statistically significant.

The risk factors for IC and lethality were evaluated using univariate and multivariate logistic regression. The Kaplan-Meier method estimated the probability of IC-free survival in relation to the selected risk factors and the likelihood of survival for colonized neonates from their first colonization until the outcome.

Definitions and epidemiological indicators

Bacteria classified as CR demonstrated resistance to at least one of the tested carbapenem antimicrobials [6]. ESBL strains exhibited resistance to most beta-lactams while remaining susceptible to carbapenems and cephamycins [7]. MDR bacteria demonstrated resistance to at least one antimicrobial from three or more tested classes. Any species within the *Staphylococcus* genus that displayed resistance to oxacillin/methicillin was considered MDR [8].

Low birth weight (LBW) was classified as infants weighing less than 2500 g. Further delineations in weight categories were established, which included very LBW (VLBW) for infants weighing between 1000 and 1499 g, and extremely LBW (ELBW) for infants weighing less than 1000 g. Within the ELBW category, a finer distinction was made between infants weighing less than 750 g and those weighing 750 g or more [9].

Premature birth was defined as occurring before 37 full weeks of gestation. Subcategories were established based on specific gestational week ranges, including extremely premature (<28 weeks), very premature (28–31 weeks), and moderately or late premature (32–36 weeks) [10].

The incidence of IC was evaluated by the incidence rates (number of colonized in the total number of neonates) [11] and the incidence rate per patient-days (number of colonized individuals over days of exposure to the risk of all neonates) [12]. Outbreak occurrences were assessed through of average incidence. Monthly rates per 1000 patient days were monitored. This process encompassed determining the average colonization incidence (X), calculating standard deviations (σ) to account for monthly fluctuations, and establishing control boundaries. The epidemic period was when infection rates surpassed the upper control limit [13].

Crude mortality rate (proportion of deaths of total neonates) and proportional mortality (proportion of deaths occurring within 30 days after the first colonization of a total number of deaths) were analyzed. The mortality rate was the proportion of colonized neonates who died. Simultaneously, the ratio of deaths per BSI cases represented the proportion of deaths among infected neonates of the total number of patients with this condition [14].

Results

In this retrospective study, 678 neonates admitted to the NICU at HC-UFU between January 2018 and June 2022 were included. The IC rate among these patients was found to be 6.9%. There was a 1.5-fold increase in the incidence of colonization from 7.9% in 2018 to 12.0% in 2021. The number of intestinal colonization per 1000 patient-days reduced from 6.4 to 4.7 during the same period, Table 1.

The umbilical venous catheter (UVC) had the highest incidence rate of colonization, with 23.8 cases per 1000 days of use. Intubation had an incidence rate of 11.6, whereas parenteral nutrition and peripherally inserted central venous catheter (PICC) had lower rates of 7.9 and 6.2 cases per 1000 days of use, respectively. The highest and lowest rates occurred in 2021 and 2022; in that order, Table 1.

The incidence rate of IC associated with antimicrobial use was 9.5 cases per 1000 days of use. However, this rate varied throughout the study period. The highest value was observed in 2021, with a rate of 15.9 cases per 1000 days, while the lowest rate was in 2020, at 1.4 cases per 1000 days, Table 1.

Colonized neonates had a significantly longer mean hospital stay in multivariate analysis (OR 1.09, $P < 0.01$). Specifically, colonized neonates stayed in the hospital for an average of 49.3 ± 26.4 days, which was significantly longer than the 22.2 ± 16.9 days for non-colonized neonates, as shown in Table 2. Colonized neonates had increased odds of death (OR 2.5; 95% CI), compared to non-colonized neonates. The death rate in the colonized group was 12.8%,

Table 1
Epidemiological indicators of intestinal colonization.

	Indicators (years)					
	2018	2019	2020	2021	2022	18–22
Incidence rate of IC	7.9	7.4	1.4	12.0	3.9	6.9
Incidence rate of IC per 1000 patient-day	6.4	3.2	0.6	4.7	1.5	2.9
Incidence rate of IC per invasive device per 1000 patient-day						
Umbilical venous catheter	19.3	29.5	5.3	45.7	14.1	23.8
Peripherally inserted central catheter	6.5	6.9	1.5	10.2	4.2	6.2
Intubation	11.8	15.1	0	21.5	6.9	11.6
Parenteral nutrition	6.4	9.6	2.7	13.0	5.0	7.9
Incidence rate of IC per antimicrobials per 1000 patient-day	14.1	8.3	1.4	15.9	6.6	9.5
Mortality rate	6.6 %	9.2 %	7.3 %	6.0 %	5.2 %	7.1 %
Proportional death rate	20.0 %	13.3 %	0	11.1 %	25.0 %	12.5 %
Lethality rate	16.7 %	16.7 %	0	5.5 %	33.3 %	12.8 %
Fermenting GNB colonizer	33.3 %	0	0	0	0	11.1 %
Non-fermenting GNB colonizer	12.5 %	18.2 %	0	7.1 %	33.3 %	13.1 %
CR colonizer	33.3 %	25.0 %	0	0	0	23.1 %
Ratio of BSI deaths associated with IC	0	25.0 %	0	20.0 %	0	22.2 %

BSI: bloodstream infection; CR: carbapenem-resistant; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase Enterobacteriaceae; GNB: Gram-negative bacteria; IC: intestinal colonization.

which represents a 6.1 % higher death rate compared to the control group (6.7 %).

Among the colonized neonates, 19.1 % developed BSI, resulting in an infection rate of one in every 4.9 colonized individuals. The average time interval between first colonization and infection was 7.7 ± 8.0 days, while the interval between infection and outcome was 29.8 ± 29.2 days. Notably, the occurrence of BSI after colonization increased the risk of death by 2.43 times.

Intestinal colonization

There were 51 IC episodes in 47 neonates, with an average of 1.09 episodes per colonized patient. The IC incidence rate was 2.9 cases per 1000 patient-days. This rate exhibited a declining pattern, from 6.4 in 2018–1.5 in 2022, Table 1. On average, colonization were detected 23.2 ± 21.3 days after admission, and the mean interval between the first and second episodes was 27.0 ± 9.1 days, Table 3.

All bacteria isolated from anal swabs were GNB, with non-fermenting strains (74.5 %) being the most prevalent. Among the seven distinct isolated species, *A. baumannii* was responsible for more than half of the total colonization (56.9 %), followed by *Pseudomonas aeruginosa* (17.6%) and *Klebsiella pneumoniae* (15.7 %). Only two neonates had consecutive colonization by the same species, *A. baumannii* and *K. pneumoniae*, Table 3.

Of the 51 instances of colonization, 19 (37.2 %) were caused by microorganisms that demonstrated some antimicrobial resistance. Among these, three strains (16.7 %) were MDR and exhibited the ESBL-producing phenotype. Moreover, 27.4 % of the GNB were resistant to carbapenems, with *A. baumannii* being the most frequent species (64.3 %), followed by *K. pneumoniae* (28.6 %) and *P. aeruginosa* (7.1 %), Table 3.

Univariate analysis revealed independent risk factors for IC, Table 2. The intrinsic predictors identified were gestational age below 28 weeks (OR 2.97, $P = 0.01$) and birth weight below 1500 g (OR 4.03, $P < 0.01$). Multivariate analysis indicated that complications related to the digestive system increased the likelihood of colonization by 7.7 times, Table 2.

Prior use of PICC (OR 4.29, $P = 0.01$), UVC (OR 2.64, $P < 0.01$), intubation (OR 2.78, $P < 0.01$), and parenteral nutrition (OR 2.85, $P < 0.01$) significantly increased the risk of colonization. Performing previous surgery on the digestive system tended to increase the chance of colonization (OR 2.28, $P = 0.06$), Table 2.

Moreover, prior antibiotic therapy (OR 2.03, $P = 0.03$) increased the risk of colonization, including aminoglycosides (OR 1.99, $P = 0.02$), beta-lactams (OR 1.86, $P = 0.04$) and nitroimidazoles (OR

6.97, $P = 0.03$). The duration of previous antibiotic therapy with third-generation cephalosporins was a significantly higher independent predictor in colonized patients (13.4 ± 10.1 days) compared to non-colonized patients (7.6 ± 5.3 days), Fig. 2A.

Bloodstream infections

Among the 47 colonized neonates, nine (19.1%) developed BSI. Of these infections, 66.7 % were caused by Gram-positive bacteria from the *Staphylococcus* genus, all methicillin-resistant (MRS). GNB caused three (33.3 %) cases of BSI. The identified species were *Klebsiella aerogenes* (2) and *Enterobacter cloacae* (1), all exhibiting some antimicrobial resistance. The predominant colonizing species among infected neonates was *A. baumannii* (55.5 %), Table 3.

In only one patient (11.1 %), the same colonizing species, *K. aerogenes*, was isolated from the blood, Fig. 3. This particular BSI occurred 22 days after colonization, Table 3. The average time between colonization and infection was 10.5 ± 8.6 days. BSI resulted in extended hospitalization, since the mean length of stay for colonized and infected neonates was 54.4 ± 33.4 days, compared to 48.0 ± 24.8 days for those solely colonized, Table 3.

Mortality and lethality

During this study, the crude mortality rate in the NICU was 7.1 %. Moreover, the colonization-related proportional mortality was 12.5 %, Table 1. Among these cases, the average duration between the first colonization and death was 6.2 ± 7.1 days, Table 3.

Lethality among colonized neonates was 12.8 %, displaying an upward trend from 16.7 % in 2018 to 33.3 % in 2022. Furthermore, the proportion of deaths among colonized and infected neonates stood at 22.2 %, which was 53.7 % higher than solely colonized neonates (10.5 %). The occurrence of BSI reduced the survival time of affected individuals, Fig. 2B.

Also, neonates colonized by non-fermenting GNB (13.1 %) showed a strong correlation with lethality, which was slightly higher than that observed for fermenting species (11.1 %). However, the highest lethality recorded in this study occurred in patients colonized by CR bacteria, reaching 23.1 %, Table 1. Colonization by CR microorganisms reduced survival time, Fig. 2C.

Colonization by GNB with any antimicrobial resistance increased the risk of death (OR 5.50, $P = 0.07$). This risk was higher in newborns colonized by CR strains (OR 3.09, $P = 0.20$) and in those who developed BSI (OR 2.43, $P = 0.36$), Table 4.

Table 2
Risk factors associated with intestinal colonization.

Variables	Control		Colonized		Univariate model		Multivariate model	
	N	%	N	%	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Neonates	631	93.1	47	6.9				
Biological sex								
Male	337	53.4	23	48.9				
Female	294	46.6	24	51.1	1.20 (0.66–2.16)	0.55		
Birth weight (grams)								
< 750	21	3.3	4	8.5	2.70 (0.89–8.22)	0.08		
750–999	41	6.5	6	12.8	2.11 (0.84–5.25)	0.11		
1000–1499	130	20.6	20	42.5	2.85 (1.55–5.25)	0.00*	3.30 (1.28–8.49)	0.01*
1500–2499	274	43.5	14	29.8	0.55 (0.29–1.05)	0.07	3.85 (1.35–11.01)	0.01*
≥2500	165	26.1	3	6.4	0.19 (0.06–0.63)	0.01*		
Mean ± SD	1983.8 (± 856.0)		1443.3 (± 601.5)		1.00 (1.00–1.00)	0.00*		
Gestational age (weeks)								
< 28	53	8.4	9	21.4	2.97 (1.35–6.55)	0.01*		
28–31	157	24.9	16	38.1	1.86 (0.97–3.55)	0.06		
32–36	264	41.8	11	26.2	0.49 (0.24–1.00)	0.05		
≥37	157	24.9	6	14.3	0.50 (0.21–1.22)	0.13		
Mean ± SD	235.2 (± 27.4)		219.0 (± 29.6)		0.98 (0.97–0.99)	0.00*		
Mode of delivery								
Cesarean section	486	77.0	30	66.7	0.60 (0.31–1.14)	0.12		
Vaginal	145	23.0	15	33.3				
Referred from another hospital	84	13.3	8	17.0	1.34 (0.60–2.96)	0.48		
Reason for hospitalization								
Low birth weight (< 1500g)	192	30.4	30	63.8	4.03 (2.17–7.49)	0.00*		
Cardiovascular system	60	9.5	0	0.0	1.00	0.98		
Digestive system	37	5.9	6	12.8	2.35 (0.94–5.89)	0.07	7.72 (2.33–25.52)	0.00**
Genitourinary system	4	0.6	1	2.1	3.41 (0.37–31.11)	0.28		
Nervous system	41	6.5	2	4.3	0.64 (0.15–2.73)	0.55		
Respiratory system	297	47.1	8	17.0	0.23 (0.11–0.50)	0.00*		
Length of stay in NICU, mean ± SD	22.2 (± 16.9)		49.3 (± 26.4)		1.05 (1.04–1.06)	0.00*	1.09 (1.06–1.11)	0.00**
Use of antimicrobial prior to IC	308	48.8	31	66.0	2.03 (1.09–3.79)	0.03*		
Mean ± SD	8.8 (± 8.1)		8.7 (± 7.5)		1.02 (0.99–1.06)	0.18	0.89 (0.82–0.97)	0.01**
Aminoglycosides	229	36.3	25	53.2	1.99 (1.10–3.62)	0.02*		
Mean ± SD	6.5 (± 4.2)		5.0 (± 2.9)		1.02 (0.95–1.09)	0.63		
Beta-lactams	279	44.2	28	59.6	1.86 (1.02–3.40)	0.04*		
Mean ± SD	8.1 (± 6.4)		8.1 (± 5.8)		1.03 (0.99–1.07)	0.15		
First-generation cephalosporins	40	6.3	4	8.5	1.37 (0.47–4.02)	0.56		
Mean ± SD	4.8 (± 7.3)		2.0 (± 1.2)		0.95 (0.73–1.23)	0.67		
Third-generation cephalosporins	61	9.7	7	14.9	1.64 (0.70–3.81)	0.25		
Mean ± SD	7.6 (± 5.3)		13.4 (± 10.1)		1.08 (1.01–1.14)	0.02*	1.17 (1.04–1.32)	0.01**
Glycopeptides	24	3.8	1	2.1	0.55 (0.07–4.15)	0.56		
Mean ± SD	9.0 (± 7.1)		13.0		0.98 (0.84–1.15)	0.84		
Nitroimidazoles	4	0.6	2	4.3	6.97 (1.24–39.07)	0.03*		
Mean ± SD	8.0 (± 4.1)		7.5 (± 0.7)		1.23 (1.00–1.51)	0.05		
Use of UVC prior to IC	190	30.1	25	53.2	2.64 (1.45–4.79)	0.00*		
Mean ± SD	4.8 (± 3.0)		5.2 (± 3.2)		1.13 (1.04–1.23)	0.00*		
Use of PCC prior to IC	451	71.5	43	91.5	4.29 (1.52–12.13)	0.01*	6.50 (1.70–24.86)	0.01**
Mean ± SD	13.2 (± 9.1)		13.5 (± 12.8)		1.02 (1.00–1.05)	0.06	0.93 (0.89–0.98)	0.00**
Use of intubation prior to IC	245	38.8	30	63.8	2.78 (1.50–5.15)	0.00*		
Mean ± SD	8.3 (± 10.7)		12.6 (± 18.0)		1.04 (1.01–1.06)	0.00*		
Use of PN prior to IC	319	50.6	35	74.5	2.85 (1.45–5.60)	0.00*		
Mean ± SD	11.7 (± 6.6)		13.8 (± 8.8)		1.06 (1.03–1.09)	0.00*		
Digestive surgery prior to IC	45	7.1	7	14.9	2.28 (0.97–5.38)	0.06		
Mean ± SD	18.8 (± 18.4)		27.1 (± 27.4)		1.03 (1.00–1.05)	0.03*		

BSI: bloodstream infection; CI: confidential intervals; IC: intestinal colonization; PN: parenteral nutrition; OR: odds ratio; PCC: peripherally inserted central catheter; SD: standard deviation; UVC: umbilical venous catheter. Among the neonates colonized, 42 responses were obtained regarding gestational age, and 45 regarding the type of delivery. All information prior intestinal colonization refers to the first episode. * and **P < 0.05.

Two notable risk factors for death among colonized neonates were identified: birth weight below 750 g (OR 9.75, $P=0.04$) and referral from other health facilities (OR 7.20, $P=0.04$), Table 4.

Outbreak

An outbreak of *A. baumannii* colonization was identified in September 2021, based on the average incidence rate of IC per 1000 patient-days. The incidence during that month exceeded the upper control limit, Fig. 1. This finding was reinforced by the fact that of the 29 *A. baumannii* colonization identified in this study, 34.5 % occurred in that month, all susceptible to antimicrobials.

Discussion

This study found that 6.9 % of neonates in the NICU were colonized, and 19.1 % of them developed BSI. Only one case showed a matching pathogen in colonization and infection, indicating colonization increases the risk of infection indirectly through immune response modulation rather than direct pathogen translocation [15]. Colonized neonates had longer hospital stays and higher mortality rates. These findings corroborate previous studies [16–18], highlighting the clinical significance of the relationship between GNB colonization and the occurrence of BSI in critically ill neonates.

Between 2018 and 2021, there was an absolute increase in the incidence of colonization. However, there was a reduction in the rate

Table 3
Trajectory of neonates with intestinal colonization.

NEO	COL 1 Date	COL 1 Agent Antimicrobial resistance	COL 2 Date	COL 1 Agent Antimicrobial resistance	BSI Date	BSI Agent Antimicrobial resistance	OUT	HOSP DAYS
01	1/16/18	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	16
02	1/16/18	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	14
03	3/20/18	<i>A. baumannii</i> CR	-	-	-	-	Discharge	45
04	3/27/18	<i>E. coli</i> ESBL	-	-	-	-	Discharge	46
05	3/27/18	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	33
06	6/19/18	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	26
07	6/26/18	<i>K. pneumoniae</i> CR	-	-	-	-	Discharge	51
08	7/10/18	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	Discharge	79
09	7/10/18	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	Discharge	35
10	8/7/18	<i>S. maltophilia</i> LEV	-	-	-	-	Death	27
11	12/11/18	<i>K. pneumoniae</i> CR	-	-	-	-	Death	76
12	2/12/19	<i>A. baumannii</i>	3/12/19	<i>A. baumannii</i>	-	-	Discharge	57
13	2/12/19	<i>E. coli</i>	-	-	2/24/19	<i>S. epidermidis</i> MRS ¹	Discharge	25
14	2/26/19	<i>A. baumannii</i> CR	3/12/19	<i>E. cloacae</i> CR	-	-	Discharge	110
15	3/30/19	<i>A. baumannii</i> CR	-	-	-	-	Discharge	27
16	7/2/19	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	57
17	7/30/19	<i>A. baumannii</i> CR	-	-	-	-	Death	61
18	7/30/19	<i>A. baumannii</i> CR	-	-	-	-	Discharge	55
19	7/30/19	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	39
20	7/30/19	<i>A. baumannii</i> CR	-	-	-	-	Discharge	26
21	10/15/19	<i>A. baumannii</i> CR	-	-	-	-	Discharge	53
22	10/15/19	<i>A. baumannii</i> CR	-	-	11/2/19	<i>E. cloacae</i> ²	Death	35
23	10/15/19	<i>A. baumannii</i> CR	-	-	10/20/19	<i>S. epidermidis</i> MRS ³	Discharge	40
24	12/17/19	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	12/18/19	<i>S. epidermidis</i> MRS ⁴	Discharge	29
25	6/2/20	<i>P. aeruginosa</i> TIG	-	-	-	-	Discharge	51
26	2/2/21	<i>K. pneumoniae</i> TIG	-	-	-	-	Discharge	12
27	2/23/21	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Discharge	15
28	3/30/21	<i>P. aeruginosa</i>	5/4/21	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	Discharge	56
29	4/29/21	<i>K. pneumoniae</i> ESBL	-	-	-	-	Discharge	83
30	6/8/21	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	6/15/21	<i>S. epidermidis</i> MRS ⁵	Discharge	92
31	7/13/21	<i>K. aerogenes</i>	-	-	8/4/21	<i>K. aerogenes</i> ⁶	Discharge	123
32	9/6/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	69
33	9/6/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	50
34	9/6/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	42
35	9/6/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	41
36	9/6/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	39
37	9/6/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	47
38	9/6/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	49
39	9/6/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	20
40	9/6/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	9/9/21	<i>K. aerogenes</i> ⁷	Death	30
41	9/20/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	Discharge	43; 13 29
42	10/18/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	10/18/21	<i>S. aureus</i> MRS ⁸	Discharge	65; 24 40
43	10/18/21	<i>A. baumannii</i>	-	-	10/19/21	<i>S. capitis</i> MRS ⁹	Discharge	51
44	10/30/21	<i>K. pneumoniae</i> ESBL	11/30/21	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	Discharge	102
45	5/30/22	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	Discharge	100
46	6/13/22	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	Death	11
47	6/27/22	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	Discharge	63

AMP: ampicillin; AMSU: ampicillin-sulbactam; BEN: benzylpenicillin; BSI: bloodstream infection; CEFO: cefoxitin; CEFT: ceftriaxone; CLI: clindamycin; COL: intestinal colonization; CR: carbapenem-resistant; ERI: erythromycin; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase Enterobacteriaceae; GEN: gentamicin; HOSP: length of NICU; IMI: imipenem; LEV: levofloxacin; MRS: methicillin-resistant *Staphylococcus*; NEO: neonate; OUT: outcome; OXA: oxacillin; PIP: piperacillin-tazobactam; TIG: tigecycline; SUL: trimethoprim-sulphamethoxazole. In the NICU days of stay column, the first line comprises the total days and the second line is the days before and after the first intestinal colonization. Resistant to: ¹BEN. GEN. OXA. SUL. ²CEF. ³BEN. ERI. OXA. ⁴BEN. GEN. OXA. SUL. ⁵BEN. CLI. ERI. GEN. OXA. SUL. ⁶AMP. AMSU. CEFT. PIP. ⁷AMP. AMSU. IMI. ⁸BEN. ERI. CLI. OXA. ⁹BEN. OXA.

adjusted for the number of patients and days of hospitalization. These findings suggest improvements in the effectiveness of infection prevention and control measures, especially against resistant microorganisms. The colonization rate gradually declined throughout 2020, coinciding with the implementation of an infection control intervention at the facility. These findings demonstrate that the implemented strategy reduced colonization and infections in 2020, achieving success similar to other NICU [19].

In September 2021, a sudden increase in *A. baumannii* colonization in the NICU indicated an outbreak of this species. Despite the

isolates not being resistant to antimicrobials, one death occurred among those affected, potentially attributed to BSI by *K. aerogenes* associated with colonization. Available evidence suggests that the outbreak might have originated within the hospital since samples obtained from the NICU sink drains revealed the presence of antimicrobial-sensitive *A. baumannii* (unpublished data).

The spread of *A. baumannii* in the unit may have occurred through health professionals or objects used in healthcare procedures, highlighting the importance of hand hygiene and the cleanliness of the environment. The frequent presence of this pathogenic

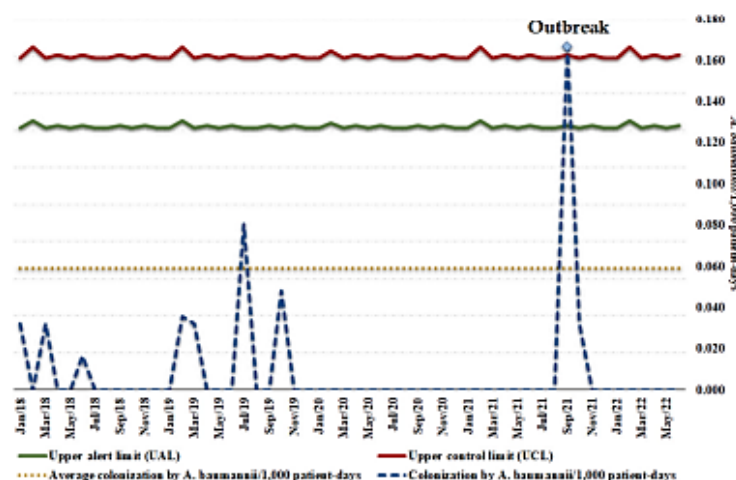


Fig. 1. Endemic level of *Acinetobacter baumannii* per 1000 patient-days colonized. Upper control limit ($3\sigma + X$); upper alert limit ($2\sigma + X$); X = average rate of *A. baumannii* per 1000 patient-days (0.008).

species in the hospital setting is facilitated by its virulence factors, such as biofilm formation, which poses challenges to eradication efforts [20].

Between 2014 and 2015, outbreaks of *A. baumannii* were observed in the NICU. Despite the implemented control measures, the bacteria resurfaced one year later as agents of colonization and invasive infections, including CR strains. These events culminated in three deaths among those affected [21], evidencing the persistence of this pathogen within the unit over the years and the difficulties in its complete eradication [20].

A. baumannii infections have a high lethality rate in critically ill neonates, reaching 70 % [22]. This species colonized half of the colonized neonates who died. Of the 29 *A. baumannii* isolates obtained from anal swabs, 31 % were CR, with a lethality rate of 22.2 %, nearly double the overall rate. These results underscore the emergence of this pathogen in the unit and the importance of continuous monitoring of intestinal colonization with this species [23].

Microbiological screening of IC in the NICU plays a pivotal role in identifying and reducing resistant microorganisms' spread [24]. About 37.2 % of colonizers exhibit antimicrobial resistance, of which 16.7 % were classified as MDR. However, IC is not a reliable predictor of bloodstream infections since only 11.1 % of colonized neonates develop BSI caused by the same agent. These observations are in line with studies in different regions, including high- [25] and low/middle-income countries [26] [27].

The low concordance between colonizing agents and those responsible for bloodstream infections may suggest that the occurrence of IC predisposes individuals to BSI due to reduced resistance to colonization, which can be attributed to intestinal dysbiosis. In the context of resistance to colonization, the intestinal microbiota limits the proliferation of pathogens through nutritional competition, metabolic interactions, niche exclusion, and host immune responses [28].

GNB colonization in critically ill neonates increases the risk of invasive infections due to intestinal dysbiosis caused by their severe health status, prolonged use of antimicrobials, and invasive devices [29]. In the present study, intestinal dysbiosis was associated with a 19.1 % likelihood of developing invasive infections in GNB-colonized critically ill neonates.

Previous studies conducted with adults colonized by carbapenem-resistant GNB within the same hospital showed a similar rate of invasive infections, 20.5 % [30]. Notably, while Gram-

positive bacteria predominantly caused the infections observed in this study, intestinal dysbiosis provides an environment conducive to the proliferation of several pathogens [31]. These findings further support the hypothesis that intestinal dysbiosis increases the risk of BSI, especially by compromising the resistance to colonization.

In this study, extreme prematurity and low birth weight were risk factors for GNB colonization. The immaturity of the immune system in preterm infants makes them more susceptible to infections and gastrointestinal complications, such as intestinal permeability and motility changes. Prolonged exposure to antimicrobials and invasive devices also negatively affects gut microbiota development, increasing the risk of colonization [32].

This study identified digestive complications, such as gastrointestinal malformations, as an intrinsic risk factor for IC due to GNB. Surgical procedures and dependence on parenteral nutrition are commonly observed in these comorbidities, leading to intestinal dysbiosis and increasing the likelihood of GNB colonization [33]. The surgery intervention itself can cause damage to the intestinal barrier and generate stress to the body, facilitating colonization by pathogens [34].

Parenteral nutrition is crucial in providing essential nutrients to critically ill neonates with gastrointestinal limitations [35]. However, it does not offer the same nutritional diversity as enteral feeding, which can lead to dysbiosis [31]. Its prolonged and exclusive use compromises immune function, increases intestinal permeability and facilitates bacterial translocation [36]. In this study, parenteral nutrition was also a risk factor for IC due to GNB.

Prior antimicrobial use has consistently been associated with IC in the NICU [36]. Antibiotic therapy negatively impacts the intestinal microbiota, reducing its diversity and favoring the selection of resistant bacteria. Colonization by MDR bacteria prolongs hospitalization, limits therapeutic options, and potentiates exposure to broad-spectrum antimicrobials, increasing the risks of adverse effects and complications for neonates [37].

This study found a significant association between previous use of antimicrobials, especially broad-spectrum ones, and a higher incidence of IC in neonates. More than a third of colonized neonates showed antimicrobial resistance. Furthermore, 27.4 % of colonizing bacteria were resistant to carbapenems, which was associated with a 3.09-fold higher risk of mortality and a lethality rate of 23.1 % in this study.

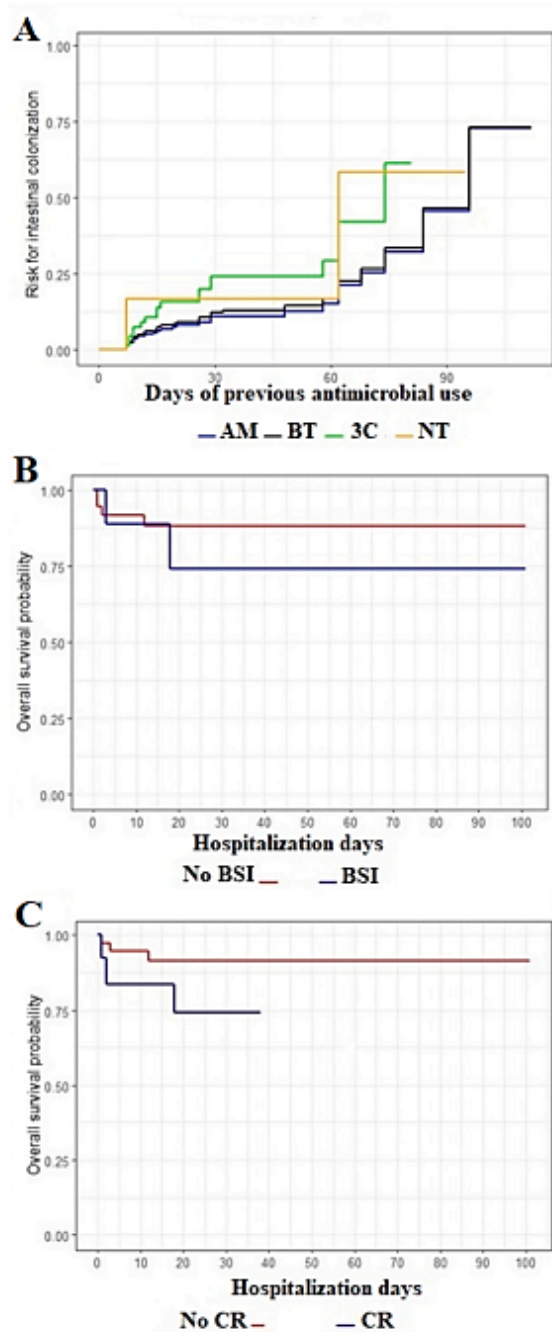


Fig. 2. Cumulative probability curve of developing intestinal colonization (A) and survival (B and C) in neonates. 3C: third generation cephalosporins; AM: aminoglycosides; BSI: bloodstream infection; BT: beta-lactams; CR: carbapenem-resistant; NT: nitroimidazoles.

The incidence of colonization by CR bacteria exhibited temporal variation, primarily observed in 2018 and 2019. This fluctuation may be related to the empirical therapeutic protocols adopted in the unit [29,30]. During this period, the colonization rate per patient-days of

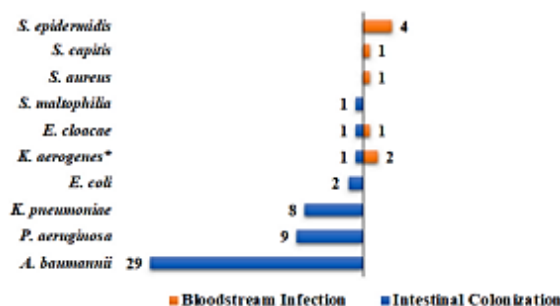


Fig. 3. Etiologic agents of intestinal colonization and associated bloodstream infection in neonates. *The microorganism was isolated from the same neonate's anal swab and blood culture.

antimicrobial use was higher compared to 2020 and 2021. The wide availability of beta-lactams, the most widely used class of antimicrobials, could contribute to the high prevalence of carbapenem resistance, thereby increasing the selective pressure in the colonizing population of neonates [38].

IC due to resistant GNB, especially CR strains, poses a significant challenge in NICUs since it is associated with increased length of stay and higher mortality [39]. This study identified a notable mortality rate among neonates colonized by resistant strains. Approximately 70 % of colonized infants had received previous antimicrobial treatment, which correlated with an extended mean length of stay of 53.2 days compared to an overall mean of 49.3 days among colonized neonates.

The risk of GNB colonization increases with each day of stay in the NICU. Neonates colonized by CR strains are more likely to experience a prolonged hospital stay and to develop an infection by these microorganisms. Factors that keep neonates under extended exposure to transmission risks, such as healthcare professionals invasive device usage, and prolonged use of antimicrobials, may contribute to this association [39].

Two BSI have been recorded in neonates colonized by CR bacteria, posing an increased risk of nosocomial transmission. These infections were caused by *E. cloacae* and *S. epidermidis*, both of which exhibited some antimicrobial resistance. BSI by *E. cloacae* resulted in death. The mean interval between first colonization and death was 6.2 days, emphasizing the importance of prompt interventions to reduce colonization-associated mortality.

The overall NICU mortality rate was substantial, with seven deaths per 100 hospitalized. Among those colonized, the mortality rate was even higher, with 12.5 deaths occurring within 30 days of the first colonization. BSI increased the chance of death by 2.5 times, as did colonization by resistant GNB (5.5 times) and CR (3 times). These findings further underscore the association between colonization by GNB, especially resistant strains, and increased lethality, aligning with previous studies [30,40].

This study emphasizes the limited predictive value of neonatal screening for BSI, underscoring the importance of cautious antimicrobial administration tailored to specific local circumstances [42]. Additional research supports the link between the colonizing agent and the onset of bloodstream infections [41] [43] [27]. Therefore, a prudent approach based on the sensitivity of GNB is suggested to contain their spread within the unit. Future research should focus on gathering specific evidence for the NICU, and addressing the risks of routine rectal culture is crucial in diagnostic stewardship.

Implementing rapid and effective screening for microorganisms and control measures against bacterial resistance are critical steps to reduce the risk of pathogen spread and prevent neonatal fatalities

Table 4
Predictors of lethality in neonates with intestinal colonization.

Variables	Colonized discharge		Colonized dead		Univariate model		Multivariate model	
	N	%	N	%	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Neonates	41	87.2	6	12.8				
Deaths within 30 days after IC	0	0.0	6	100.0	1.00	1.00		
Biological sex								
Male	20	48.8	3	50.0				
Female	21	51.2	3	50.0	0.95 (0.17–5.28)	0.96		
Birth weight (grams)								
< 750	2	4.9	2	33.3	9.75 (1.07–89.20)	0.04*	11.72 (0.99–138.66)	0.05
750–999	6	14.6	0	0.0	1.00	1.00		
1000–1499	18	43.9	2	33.3	0.64 (0.11–3.89)	0.63		
1500–2499	12	29.3	2	33.3	1.21 (0.19–7.50)	0.84		
≥2500	3	7.3	0	0.0	1.00	0.99		
Mean ± SD	1455.8 (± 579.4)		1357.5 (± 795.2)		1.00 (1.00–1.00)	0.71		
Gestational age (weeks)								
< 28	7	19.5	2	33.3	2.07 (0.31–13.68)	0.45		
28–31	16	44.4	0	0.0	1.00	0.99		
32–36	9	25.0	2	33.3	1.50 (0.23–9.61)	0.67		
≥37	4	11.1	2	33.3	4.00 (0.55–29.27)	0.17		
Mean ± SD	217.2 (± 26.0)		229.5 (± 47.8)		1.01 (0.98–1.05)	0.35		
Mode of delivery								
Cesarean section	28	71.8	2	33.3	0.20 (0.03–1.23)	0.08		
Vaginal	11	28.2	4	66.7				
Referred from another hospital	5	12.2	3	50.0	7.20 (1.13–45.96)	0.04*	8.29 (1.07–64.10)	0.04**
Reason for hospitalization								
Low birth weight (< 1500g)	26	63.4	4	66.6	1.15 (0.19–7.07)	0.88		
Digestive system	6	14.6	0	0.0	1.00	1.00		
Genitourinary system	1	2.4	0	0.0	1.00	1.00		
Nervous system	1	2.4	1	16.7	8.00 (0.43–148.86)	0.16		
Respiratory system	7	17.2	1	16.7	0.97 (0.10–9.65)	0.98		
Length of stay in NICU, mean ± SD	50.6 (± 26.7)		40.0 (± 24.0)		0.98 (0.94–1.02)	0.36		
Days between IC and outcome, mean ± SD	29.8 (± 22.6)		6.2 (± 7.1)		0.88 (0.78–0.98)	0.02*		
Use of antimicrobial after IC	13	31.7	2	33.3	1.08 (0.17–6.65)	0.94		
Mean ± SD	21.2 (± 15.0)		5.0 (± 4.2)		0.93 (0.79–1.09)	0.38		
Aminoglycosides	9	22.0	1	16.7	0.71 (0.07–6.89)	0.77		
Mean ± SD	7.3 (± 6.4)		2.0		0.82 (0.44–1.50)	0.51		
Beta-lactams	13	31.7	1	16.7	0.43 (0.05–4.07)	0.46		
Mean ± SD	9.2 (± 10.8)		2.0		0.73 (0.36–1.49)	0.39		
First-generation cephalosporins	1	2.4	1	16.7	8.00 (0.43–148.86)	0.16		
Mean ± SD	12.0		8.0		1.17 (0.87–1.56)	0.30		
Third-generation cephalosporins	6	14.6	1	16.7	1.17 (0.12–11.81)	0.90		
Mean ± SD	5.8 (± 4.3)		2.0		0.87 (0.48–1.57)	0.64		
Use of PICC after IC	25	61.0	4	66.7	1.28 (0.21–7.82)	0.79		
Mean ± SD	13.8 (± 16.2)		4.0 (± 3.6)		0.92 (0.78–1.10)	0.36		
Use of intubation after to IC	11	26.8	3	50.0	2.73 (0.48–15.59)	0.26		
Mean ± SD	13.7 (± 23.3)		6.3 (± 6.8)		1.00 (0.92–1.08)	0.92		
Use of PN after IC	15	36.6	2	33.3	0.87 (0.14–5.31)	0.88		
Mean ± SD	12.2 (± 12.6)		1.5 (± 0.7)		0.81 (0.49–1.34)	0.42		
Digestive surgery prior to IC	6	14.6	1	16.7	1.17 (0.12–11.81)	0.90		
Mean ± SD	46.3 (± 32.2)		30.0		0.99 (0.94–1.05)	0.83		
Classification of IC agent								
GNB fermentative	11	24.4	1	16.7	0.62 (0.07–5.88)	0.68		
GNB non-fermentative	34	75.6	5	83.3				
Antimicrobial susceptibility profile of colonizer								
Sensible	30	66.6	2	33.3	0.25 (0.04–1.52)	0.13		
Resistant	12	26.7	4	66.7	5.50 (0.89–33.99)	0.07		
MDR	3	6.7	0	0.0	1.00	0.99		
Colonizer antimicrobial resistance mechanism								
Colonization agent CR	11	24.4	3	50.0	3.09 (0.54–17.59)	0.20		
Colonization agent ESBL	3	6.7	0	0.0	1.00	0.99		
Concomitant or subsequent BSI	7	17.1	2	33.3	2.43 (0.37–15.95)	0.36		

BSI: bloodstream infection; CI: confidential intervals; IC: intestinal colonization; CR: carbapenem-resistant; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase Enterobacteriaceae; GNB: Gram-negative bacteria; PN: parenteral nutrition; OR: odds ratio; PICC: peripherally inserted central catheter; SD: standard deviation; UVC: umbilical venous catheter. Among the neonates who were discharged from the hospital, 36 responses were obtained regarding gestational age, and 39 regarding the type of delivery. During the period, there were 45 intestinal colonization in the discharged group and six among those who died. All information after intestinal colonization refers to the first episode. *and **P < 0.05.

from HAI [3]. Taking measures to minimize asymptomatic IC is crucial to prevent the progression of invasive infections [44]. Prompt identification of colonization allows identifying sources of nosocomial infection and evaluating the efficacy of control measures [45]. Active microbiological screening programs have notably reduced HAI [46].

It is essential to cautiously interpret the results of this study, considering its observational nature conducted within a single center, along with a few limitations, such as the retrospective data digitization, the lack of molecular analysis, and the intermittent availability of inputs. However, this research is relevant for the NICU, as it differs from previous studies by evaluating a recent and

comprehensive timeframe and highlighting significant changes in the IC pattern.

Conclusion

Between 2018 and 2022, a notable incidence of IC with GNB was observed among neonates in the NICU at HC-UFRJ. These colonization were associated with increased risk of BSI, negative clinical evolution, prolonged hospitalization, and increased mortality. However, the results indicate that colonization does not always lead to infection, underscoring the importance of monitoring colonized neonates to optimize hygiene practices in the unit. Actions such as proper hand hygiene, early removal of invasive devices, rigorous disinfection practices during digestive surgeries, and antimicrobial stewardship programs are essential to reduce the risk factors associated with IC with GNB in the NICU. Moreover, it is crucial to emphasize that the data provided by anal swabs should not be used for preventive initiatives unless there is a clinical suspicion of infection. Further research is vital to understand underlying mechanisms and enhance preventive strategies, ultimately reducing neonatal morbidity and mortality in the NICU, providing knowledge to prevent colonization.

Funding

This work was supported by the Minas Gerais State Agency for Research and Development, Brazil [N° APQ-00965, 2018].

Declaration of Competing Interest

No potential conflict of interest was reported by the authors.

References

- [1] Folgosi L, Tersigni C, Hsia Y, Kortsalioudaki C, Heath P, Sharland M, et al. The relationship between Gram-negative colonization and bloodstream infections in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:251–7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.008>
- [2] Bassetti M, Vena A, Castaldo Nadia, Giacobbe Daniele Roberto. Management of infections caused by multidrug-resistant gram-negative pathogens: recent advances and future directions. *Arch Med Res* 2021;52. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.09.002>
- [3] Flannery DD, Chiotos K, Gerber JS, Puopolo KM. Neonatal multidrug resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. *Pediatr Res* 2022;91:380. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01745-7>
- [4] Milic M, Siljic M, Cirkovic V, Jovicevic M, Perovic V, Markovic M, et al. Colonization with multidrug-resistant bacteria in the first week of life among hospitalized preterm neonates in Serbia: risk factors and outcomes. *Microorganisms* 2021;9:2613. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122613>
- [5] O'Leary EN, Edwards JR, Srinivasan A, Neuhauser MM, Sox MM, Webb AK, et al. National healthcare safety network 2018 baseline neonatal standardized antimicrobial administration ratios. *Hosp Pediatr* 2022;12:190–8. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2021-006253>
- [6] Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA* 2020;6. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0098>
- [7] Castanheira M, Simmer PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC-Antimicrob Resist* 2021;3. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab092>
- [8] Magiorakos AP, Burns K, Rodriguez Baño J, Borg M, Dailios G, Dümpe U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017;6:1–17. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0259-z>
- [9] Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardaji A, Chandrasekaran R, Lahariya C, et al. Low birth weight: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine* 2017;35:6492. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.049>
- [10] Simeoli R, Cairoli S, Decembrino N, Campi F, Vici CD, Corona A, et al. Use of antibiotics in preterm newborns. *Antibiotics* 2022;11. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091142>
- [11] Bovbjerg ML. Measures of disease frequency 2020.
- [12] Denkel LA, Maechler F, Schwab F, Kola A, Weber A, Gastmeier P, et al. Infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales after

- rectal colonization with ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2020;26. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.025>
- [13] Rossi Lara, Ruyter Salmeida, Ferreira Melina Loureiro, Campos Paula Amaral, Fuga Bruna, Nogueira Melo Gabriel, et al. Incidence of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control* 2019;47. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.07.009>
- [14] Focacci CN, Lam PH, Bai Y. Choosing the right COVID-19 indicator: crude mortality, case fatality, and infection fatality rates influence policy preferences, behaviour, and understanding. *Humanit Soc Sci Commun* 2022;9:1–8. <https://doi.org/10.1057/s41599-021-01032-0>
- [15] Lee C-C, Feng Y, Yeh Y-M, Lien R, Chen C-L, Zhou Y-L, et al. Gut dysbiosis, bacterial colonization and translocation, and neonatal sepsis in very-low-birth-weight preterm infants. *Front Microbiol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.746111>
- [16] Arhoune B, Fakir SE, Himri S, Moutaouakkil K, Hassouni SE, Benboubker M, et al. Intense intestinal carriage and subsequent acquisition of multidrug-resistant enterobacteria in neonatal intensive care unit in Morocco. *PLOS One* 2021;16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251810>
- [17] Liu Z, Chen X, Li J, Cui Z, Ma J, Cui J. A study on risk factors of intestinal bacteria colonization and antibiotic resistance in NICU neonates. *Chin J Neonatol* 2020;118–22.
- [18] Lu Y, Cai X, Zheng Y, Lyv Q, Wu J. Dominant bacteria and influencing factors of early intestinal colonization in very low birth weight infants: a prospective cohort study. *J Clin Lab Anal* 2022;36:e24290. <https://doi.org/10.1002/jcla.24290>
- [19] Millán-Lou MI, López C, Bueno J, Pérez-Laguna V, Lapresta C, Fuentes ME, et al. Successful control of *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal unit of a tertiary-care hospital in Spain. *Enferm Infect Microbiol Clínica* 2022;40:248–54. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.05.003>
- [20] Ayoub Moubareck C, Hammoudi Halat D. Insights into *acinetobacter baumannii*: a review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen. *Antibiotics* 2020;9:119. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030119>
- [21] de Almeida Santos J, Eire Urzedo J, Franco Osme S, Rodrigues dos Santos M, de Souza Fontes AM, Von Dolinger de Brito Roder D. Surtos bacterianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: histórico de cinco anos. *Arch Health Sci Online* 2019; <http://www.cienciasdaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/1431> <http://www.cienciasdaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/1431>
- [22] Bartal C, Rolston KVI, Nesher L. Carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii*: colonization, infection and current treatment options. *Infect Dis Ther* 2022;11:683. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00597-w>
- [23] Wang P, Wang H, Liu C, Feng C, Lu Q, Zou Q. Fitness costs of tigecycline resistance in *acinetobacter baumannii* and the resistance mechanism revealed by a transposon mutation library. *Antibiotics* 2022;11:1379. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101379>
- [24] Mäkinen T, Thorpe HA, Pöntinen AK, Gladstone RA, Shao Y, Pesonen M, et al. Strong pathogen competition in neonatal gut colonisation. *Nat Commun* 2022;13:1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35178-5>
- [25] Bär A, Schmitt-Grohé S, Held J, Lubig J, Hanslik G, Fahlbusch FB, et al. Evaluating the use of neonatal colonization screening for empiric antibiotic therapy of sepsis and pneumonia. *Antibiotics* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020189>
- [26] Dias M, Saleem J. Surface colonization and subsequent development of infections with multi drug resistant organisms in a neonatal intensive care unit. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2019;18:1–7. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0312-2>
- [27] Orman A, Celik Y, Evik G, Ersöz G, Kuyucu N, Özmen BO. Should perirectal swab culture be performed in cases admitted to the neonatal intensive care unit? Lessons learned from the neonatal intensive care unit. *Children* 2023;10. <https://doi.org/10.3390/children10020187>
- [28] Khan I, Bai Y, Zha L, Ullah N, Ullah H, Shah SRH, et al. Mechanism of the gut microbiota colonization resistance and enteric pathogen infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:716299. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.716299>
- [29] Baek MS, Kim S, Kim W-Y, Kwon M-N, Huh JW. Gut microbiota alterations in critically ill patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization: a clinical analysis. *Front Microbiol* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1140402>
- [30] Gomides MDA, Fontes AM, de S, Silveira AOSM, Matoso DC, Ferreira AI, et al. The importance of active surveillance of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) in colonization rates in critically ill patients. *PLOS One* 2022;17:e0262554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262554>
- [31] Wozniak H, Beckmann TS, Fröhlich L, Soccorsi T, Terrier CL, Watterville A de, et al. The central and biodynamic role of gut microbiota in critically ill patients. *Crit Care* 2022;26. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04127-5>
- [32] Yang Z, Liu X, Wu Y, Peng J, Wei H. Effect of the microbiome on intestinal innate immune development in early life and the potential strategy of early intervention. *Front Immunol* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.936300>
- [33] Rao SC, Esvaran M, Patole SK, Simmer KN, Gollow I, Keil A, et al. Gut microbiota in neonates with congenital gastrointestinal surgical conditions: a prospective study. *Pediatr Res* 2020;88:878–86. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0824-7>
- [34] Cerdó T, García-Santos JA, Rodríguez-Pöhlein A, García-Ricoaraza M, Nieto-Ruiz A, Bermúdez MG, et al. Impact of total parenteral nutrition on gut microbiota in pediatric population suffering intestinal disorders. *Nutrients* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/nu14214691>

- [35] Indrio F, Salatto A, Amato O, Bartoli F, Capasso L, Corvaglia L, et al. COVID-19 pandemic in the neonatal intensive care unit: any effect on late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr* 2022;181:853. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04254-1>
- [36] Senn V, Bassler D, Choudhury R, Schollmann F, Righini-Grunder F, Vuille-dit-Bille RN, et al. Microbial colonization from the fetus to early childhood – a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.573735>
- [37] Raymond F, Ouameur AA, Déraspe M, Iqbal N, Gingras H, Dridi B, et al. The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics. *ISME J* 2016;10:707–20. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.148>
- [38] Bah SY, Kujabi MA, Darboe S, Kebbeh N, Kebbeh BFK, Kante A, et al. Acquisition and carriage of genetically diverse multi-drug resistant gram-negative bacilli in hospitalised newborns in The Gambia. *Commun Med* 2023;3. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00309-6>
- [39] Ceccarelli G, Alessandri F, Moretti S, Borsetti A, Maggiorella MT, Fabris S, et al. Clinical impact of colonization with carbapenem-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients admitted for severe trauma. *Pathogens* 2022;11. <https://doi.org/10.3390/pathogens11111295>
- [40] Edwards T, Williams CT, Ohwala M, Andang'o P, Otieno W, Nalwa GN, et al. Molecular surveillance reveals widespread colonisation by carbapenemase and extended spectrum beta-lactamase producing organisms in neonatal units in Kenya and Nigeria. *Antimicrob Resist Infect Control* 2023;12:1–8. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01216-0>
- [41] Almasian Tehrani N, Azimi L, Armin S, Soleimani N, Fallah F, Karimi A, et al. Endogenous bacteremia caused by intestinal colonization of carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) in immunocompromised children. *Trop Med Infect Dis* 2023;8:402. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8080402>
- [42] Seidel J, Haller S, Eckmanns T, Harder T. Routine screening for colonization by Gram-negative bacteria in neonates at intensive care units for the prediction of sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect* 2018;99:367–80. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.017>
- [43] Capasso L, Maddaluno S, Coppola C, Dolce P, Cola GS, di Sierchio E, et al. Do isolates from pharyngeal and rectal swabs match blood culture bacterial pathogens in septic VLBW infants? A pilot, cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2021;180:799. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03788-0>
- [44] Vos WM, de Tilg H, Hul MV, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* 2022;71:1020–32. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>
- [45] Tang Q, Jin G, Wang G, Liu T, Liu X, Wang B, et al. Current sampling methods for gut microbiota: a call for more precise devices. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00151>
- [46] Monegro AF, Muppidi V, Regunath H. Hospital Acquired Infections. *StatPearls Publishing*; 2022.

ANEXO D – ARTIGO PUBLICADO

ARTICLE IN PRESS

American Journal of Infection Control xxx (xxxx) xxx-xxxx



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org

Major Article

Unraveling the epidemiology of urinary tract infections in neonates: Perspective from a Brazilian NICU

Isadora Caixeta da Silveira Ferreira ^a, Ralciane de Paula Menezes ^{b,*}, Thiago Alves de Jesus ^c,
 Mallu Santos Mendonça Lopes ^c, Lúcio Borges de Araújo ^d,
 Daniela Marques de Lima Mota Ferreira ^e, Denise Von Dolinger de Brito Röder ^f

^a Postgraduate Program in Health Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

^b Technical Course in Clinical Analysis, Technical School of Health, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

^c Undergraduate Course in Biomedicine, Institute of Biomedical Sciences, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

^d Faculty of Mathematics, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

^e Neonatal Intensive Care Unit, Hospital de Clínicas da Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

^f Department of Microbiology, Institute of Biomedical Sciences, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

Key Words:

Drug resistance
 Gram-negative bacteria
 Infection control
 Neonatal sepsis

A B S T R A C T

Background: Urinary tract infections (UTIs) can lead to neonatal complications like sepsis, worsened by empirical treatment, contributing to antimicrobial resistance (AMR). This study examined the incidence, etiology, risk factors, and antimicrobial susceptibility of uropathogens in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU) in Brazil.

Methods: Medical records of neonates hospitalized in the NICU from January 2015 to June 2022 were retrospectively analyzed through the National Healthcare Safety Network system.

Results: Among 1,474 neonates, 3.9% developed UTI, with an alarming 24-fold increase in incidence from 2015 to 2021. Genitourinary complications (odds ratio = 4.8) were a major risk factor. Of the 71 uropathogens, 74.6% were Gram-negative bacteria (GNB), 21.2% Gram-positive bacteria (GPB), and 4.2% *Candida albicans*. AMR was notable, with 13.3% of GPB and 20.7% of GNB exhibiting multidrug-resistant (MDR), while 6.6% of GPB and 1.9% of GNB showed extensive drug-resistant (XDR). UTI was associated with prolonged hospitalization (16–59 days). In 57 neonates with UTI, 40.3% had bloodstream infections, elevating the risk of death (odds ratio = 1.8).

Conclusions: The study underscores the urgency of implementing infection prevention and control measures in the NICU to curb rising UTI incidences, combat AMR, and mitigate severe complications in critically ill neonates. © 2024 Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

BACKGROUND

Urinary tract infection (UTI) can lead to severe complications, such as sepsis, acute kidney injury, and chronic renal failure.¹ In premature neonates, the incidence of this infection varies from 4% to 25%,² with

susceptibility primarily attributed to the immaturity of the immune system and reduced natural defenses of the urinary tract.³

Escherichia coli is the primary etiological agent of UTI, accounting for more than 70% of cases regardless of age.⁴ Additionally, other common uropathogens include members of the Enterobacteriaceae family (*Proteus* spp. and *Klebsiella* spp.).¹ Among them, *Klebsiella pneumoniae* is prevalent in hospitalized patients and exhibits significant dissemination capacity.⁵

Frequent empirical treatment of UTI is associated with increased antimicrobial resistance (AMR), especially in developing countries. In this context, β -lactams are widely prescribed for UTI cases.⁶ However, in Gram-negative uropathogens, extended-spectrum β -lactamase (ESBL) production compromises the effectiveness of these antimicrobials.⁷

* Address correspondence to Ralciane de Paula Menezes, Technical Course in Clinical Analysis, Technical School of Health, Federal University of Uberlândia, Piauí Street, 776, Umuarama, Uberlândia, Minas Gerais 38405-317, Brazil.

E-mail address: ralciane@ufu.br (R.d.P. Menezes).

Funding/support: Minas Gerais State Agency for Research and Development (No APQ-00965, 2018).

Conflicts of interest: None to report.

<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2024.03.009>

0196-6553/© 2024 Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.



CamScanner

The spread of AMR underscores the urgency of targeted strategies to preserve the efficacy of antibiotic therapy for UTIs.⁵ These infections affect nearly one-third of children in the first year of life, with approximately 30% experiencing recurrent episodes, and elevate the risk of sepsis.⁶ In pediatric patients, continuous antibiotic prophylaxis for recurrent UTI was linked to a 2-fold increase in AMR in subsequent infections, emphasizing the pressing need for non-antibiotic alternatives.⁹

This study aimed to analyze the incidence, etiological agents, risk factors, and antimicrobial susceptibility profile of uropathogens in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU) in Brazil. The primary goal was to address knowledge gaps and provide guidelines for effective prevention and treatment of neonatal UTIs.

METHODS

Study design and population

This retrospective observational descriptive cohort study analyzed medical records of neonates in the NICU at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Uberlândia (HC-UFU) from January 1, 2015 to June 30, 2022. The research received approval from the Research Ethics Committee of UFU (number 2.173.884/2017).

The HC-UFU, located in Minas Gerais, Brazil, is a high-complexity public hospital and a regional reference for neonatal care in 27 municipalities of the state. Its NICU consists of 20 beds. Based on unpublished epidemiological surveillance data associated with this research, it is estimated that approximately 297 neonates are admitted to the NICU annually.

This study included neonates admitted to the NICU with the length of stay superior to 24 hours. Each participant counted only once, even in cases of multiple hospitalizations. Infections by the same species with an identical antimicrobial susceptibility pattern occurring within a 15-day interval were excluded. Neonates with UTI during hospitalization were considered infection cases.

Neonates presenting only invasive infections in sites other than the urinary tract were excluded from this study. Eligible neonates were daily monitored through the National Healthcare Safety Network epidemiological surveillance system.¹⁰ Neonates were divided into 2 groups: control (without infection) and infected (neonates with microbiologically confirmed UTI during NICU stay).

Demographic data, including biological sex, birth weight, gestational age, mode of delivery, and premature rupture of membranes, were collected. Additionally, the indication and duration of hospitalization, antimicrobial usage, invasive device utilization, and clinical outcomes were recorded. These data were meticulously gathered by trained researchers, ensuring the quality and accuracy of the information collected.

Microbiological profile and AMR

Confirmation of UTI involved microbiological urine cultures, using Sheep Blood Agar or MacConkey Agar. Intestinal colonization was verified through microbiological analyses of rectal swabs. Bloodstream infections (BSIs) were confirmed using the BACT/Alert system (BioMérieux). Antimicrobial susceptibility was assessed using the Vitek2 system (BioMérieux), following guidelines from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical samples were collected following local medical protocols.

The NICU adheres to an active surveillance protocol established by the Hospital Infection Control Committee, which involves regular microbiological examination of rectal swabs at 7-day intervals. These samples are processed and examined to identify the presence of Gram-negative bacteria (GNB). This protocol allows for

continuous and effective monitoring of participants' gastrointestinal microbial flora.¹¹

Data analysis

Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to identify risk factors using the IBM SPSS statistical software for Windows, version 23 (IBM Corp). A 1-tailed test was employed, with $P < .05$, as the threshold for determining the statistical significance of associations.

Definitions

Low birth weight (LBW) was defined as less than 2,500 g, with other categories including very LBW (1,000-1,499 g) and extremely LBW (< 1,000 g). In the latter category, neonates were further subdivided into those weighing less than 750 g and those weighing between 750 and 999 g.¹²

Premature neonates were defined as those born before 37 completed weeks of gestation. Subdivisions were established based on gestational weeks: extremely premature (< 28 weeks), very premature (28-31 weeks), and moderate or late premature (32-36 weeks).¹³

Carbapenem resistance was defined as resistance to at least one of the tested antimicrobials within this class.¹⁴ Bacteria resistant to at least 1 antimicrobial in 3 or more classes or oxacillin-resistant *Staphylococcus* spp. were categorized as multidrug-resistant (MDR). Isolates displaying resistance to at least 1 antimicrobial in all tested categories, except 2 or fewer, were considered extensively drug-resistant (XDR).¹⁵

The incidence of UTI was evaluated through incidence rates¹⁶ and incidence per 1,000 patient days,¹⁷ considering the days of previous use of invasive devices and antimicrobial classes.¹⁸ Outbreak identification was conducted by analyzing the average incidence per patient days, as previously described.¹⁹ Mortality was the proportion of deaths among included neonates, while lethality was the proportion of deaths among participants with UTI.²⁰

RESULTS

Among the 1,474 included neonates, 57 (3.9%) had UTI. Nine patients experienced multiple episodes, with 5 cases involving polymicrobial infections, totaling 66 UTI episodes with 71 microorganisms (Table 1).

The mean age at the first UTI episode was 41.6 ± 32 days, ranging from 1 to 123 days. Most infections occurred in participants up to 28 days of life (47.9%; 34/71), with 29.6% (21/71) occurring within 60 days of life, and 22.5% (16/71) within 123 days.

Among the infected neonates, 66.7% (38/57) were males, 61.4% (35/57) had LBW, and 57.9% (33/56) were premature. Most of these patients (78.6%; 44/56) were delivered by cesarean section, and in 12.5% (6/48) of cases, there was premature rupture of membranes ≥ 48 hours before delivery. The primary indications for their admission to the NICU were very LBW (36.8%; 21/57) and respiratory complications (19.3%; 11/57) (Table 2).

A statistically significant difference ($P < .01$) in NICU admission indications was observed between neonates in the control group (0.5%) and those in the infected group (5.3%) regarding genitourinary system complications. Additionally, there was a disparity in the previous use of urinary catheters, with rates of 13.8% in noninfected patients and 28.1% in infected ones (Table 2).

The average incidence of UTI was 2.2/1,000 patient days, ranging from 0.1 in 2015 to 3.2 in 2022. Between 2015 and 2021, the incidence of UTI per patient day was based 24 times, rising from 0.1 to

Table 1

Trajectory of neonates with urinary tract infection, associated or not with intestinal colonization and/or bloodstream infection

NEO	ITU 1 Date	ITU 2 Agent	COL 1 Date	COL 2 Agent	BSI 1 Date	BSI 2 Agent	OUT	HOSP
1	9/18/2015	<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-	Discharge 10/6/2015	27
2	12/6/2015	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Discharge 12/14/2015	24
3	10/4/2016	<i>A. baumannii</i>	9/22/2016	<i>A. baumannii</i>	8/15/2016	<i>S. capitis</i>	Death 10/25/2016	92
4	2/7/2017	<i>E. cloacae</i>	-	-	1/30/2017	<i>C. parapsilosis</i>	Discharge 2/24/2017	37
5	7/28/2017	<i>K. pneumoniae</i>	7/29/2017	<i>K. pneumoniae</i>	7/9/2017 7/12/2017 8/4/2017 8/4/2017	<i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i>	Discharge 9/6/2017	66
6	8/2/2017	<i>K. pneumoniae</i>	8/1/2017 8/2/2017	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	8/2/2017	<i>E. coli</i>	Discharge 8/4/2017	39
7	8/2/2017	<i>K. pneumoniae</i>	8/2/2017	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	Discharge 8/11/2017	37
8	9/25/2017	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	9/25/2017	<i>S. marcescens</i>	Discharge 10/7/2017	37
9	11/13/2017	<i>S. aureus</i>	11/14/2017	<i>P. aeruginosa</i>	11/13/2017 11/13/2017	<i>A. baumannii</i> <i>S. aureus</i>	Discharge 12/18/2017	98
10	2/18/2018	<i>K. aerogenes</i>	-	-	-	-	Discharge 3/2/2018	41
11	3/2/2018	<i>S. epidermidis</i>	-	-	3/2/2018 4/2/2018	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	Death 5/1/2018	71
12	3/20/2018	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Death 3/24/2018	32
13	6/13/2018	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	7/23/2018	<i>S. epidermidis</i>	Death 7/27/2018	91
14	8/21/2018	<i>E. coli</i>	8/21/2018	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	Discharge 9/3/2018	15
15	9/1/2018	<i>S. marcescens</i>	-	-	-	-	Discharge 9/1/2018	50
16	10/4/2018	<i>K. pneumoniae</i>	10/4/2018	<i>K. oxytoca</i>	11/5/2018 11/5/2018	<i>S. hominis</i> <i>S. epidermidis</i>	Discharge 11/12/2018	69
17	10/13/2018	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	Discharge 10/20/2018	8
18	10/24/2018	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Discharge 11/7/2018	28
19	11/30/2018	<i>S. marcescens</i>	-	-	11/30/2018	<i>S. marcescens</i>	Discharge 12/24/2018	41
20	12/16/2018	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Discharge 12/21/2018	6
21	3/6/2019	<i>E. cloacae</i>	3/12/2019	<i>E. cloacae</i>	-	-	Discharge 3/21/2019	30
22	3/28/2019	<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	Discharge 4/2/2019	28
23	7/4/2019	<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	Discharge 8/8/2019	79
24	9/16/2019	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Discharge 9/20/2019	6
25	10/21/2019	<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	Discharge 11/8/2019	46
26	12/29/2019	<i>E. cloacae</i>	-	-	11/9/2019 12/29/2019	<i>S. capitis</i> <i>S. epidermidis</i>	Discharge 1/24/2020	104
27	1/17/2020	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	12/1/2019 12/21/2019	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	Death 1/30/2020	95
28	1/24/2020	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Discharge 5/13/2020	215
29	1/25/2020	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Discharge 2/19/2020	38
30	3/26/2020	<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	Discharge 3/31/2020	14
31	4/22/2020	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	3/26/2020 4/28/2020	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	Discharge 9/11/2020	191
32	5/1/2020	<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	Discharge 5/12/2020	42
33	5/14/2020	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	Discharge 5/27/2020	30
34	7/25/2020	<i>E. cloacae</i>	-	-	6/7/2020	<i>Pantoea</i> spp.	Discharge 7/31/2020	59
35	10/9/2020	<i>P. mirabilis</i>	-	-	-	-	Discharge 10/24/2020	16

(continued on next page)



CamScanner

Table 1 (continued)

NEO	ITU 1 Date	ITU 2 Agent	COL 1 Date	COL 2 Agent	BSI 1 Date	BSI 2 Agent	OUT	HOSP
36	10/20/2020	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Discharge 11/6/2020	48
37	10/22/2020	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Discharge 11/6/2020	48
38	11/9/2020	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Discharge 11/10/2020	19
39	11/9/2020	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	10/13/2020	<i>C. parapsilosis</i>	Discharge 2/8/2021	140
40	11/27/2020	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	11/29/2020	<i>S. epidermidis</i>	Discharge 12/16/2020	30
41	11/28/2020	<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	Discharge 12/16/2020	59
42	1/1/2021	<i>E. coli</i>	-	-	12/14/2020	<i>S. epidermidis</i>	Discharge 1/26/2021	110
43	1/17/2021	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	12/17/2020	<i>S. haemolyticus</i>	Discharge 3/14/2021	12
44	1/28/2021	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Discharge 2/8/2021	22
45	2/26/2021	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Discharge 3/3/2021	37
46	3/18/2021	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Discharge 4/11/2021	127
47	5/14/2021	<i>K. pneumoniae</i>	2/11/2021 4/20/2021	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	1/19/2021 2/8/2021	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	Discharge 5/18/2021	105
48	5/21/2021	<i>S. haemolyticus</i>	7/6/2021	<i>S. maltophilia</i>	6/27/2021	<i>S. capitis</i>	Discharge 8/16/2021	61
49	6/9/2021	<i>E. cloacae</i>	-	-	7/1/2021	<i>B. cepacia</i>	-	129
50	6/9/2021	<i>S. marcescens</i>	-	-	-	-	-	89
51	7/30/2021	<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-	19
52	5/31/2021	<i>K. pneumoniae</i>	4/27/2021	<i>K. pneumoniae</i>	5/2/2021	<i>S. epidermidis</i>	Discharge 6/18/2021	82
53	6/2/2021	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	3/20/2021	<i>E. coli</i>	Discharge 7/15/2021	31
54	6/18/2021	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	4/9/2021	<i>E. coli</i>	-	95
55	6/16/2021	<i>C. albicans</i>	-	-	6/14/2021	<i>S. epidermidis</i>	-	38
56	7/2/2021	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	91
57	7/2/2021	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	71
58	7/9/2021	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	-	-
59	6/28/2021	<i>K. aerogenes</i>	-	-	5/22/2021 6/27/2021	<i>K. aerogenes</i> <i>K. aerogenes</i>	Discharge 8/18/2021	-
60	10/23/2021	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	Discharge 10/26/2021	-
61	12/13/2021	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	Discharge 1/29/2022	-
62	2/11/2022	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Discharge 2/13/2022	-
63	3/28/2022	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	Discharge 4/12/2022	-
64	4/5/2022	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Discharge 4/13/2022	-
65	5/9/2022	<i>E. coli</i>	-	-	2/22/2022	<i>S. epidermidis</i>	Discharge 5/12/2022	-
66	5/9/2022	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	Discharge 6/14/2022	-
67	5/17/2022	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	-	-
68	5/23/2022	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-

BSI, bloodstream infection; COL, intestinal colonization; HOSP, length of hospitalization; NEO, neonate; OUT, outcome; ITU, urinary tract infection.

2.4. Notably, 60.6% (43/71) of uropathogens were isolated from 2020 onwards (Table 3).

Analysis of invasive device usage before the first UTI revealed that phlebotomy had the highest incidence (17.8/1,000 days of use), while the peripherally inserted central catheter had the lowest.⁴ The average incidence of UTI per 1,000 days of urinary catheter use was 9.3. The incidence of UTI was 6.9/1,000 days of previous antimicrobial use. The antimicrobial classes with the highest incidence rates was fourth generation cephalosporins (24.6), particularly in 2020 and 2021, respectively (Table 3).

In June 2021, the study recorded the highest number of UTIs (8.4%; 6/71), and the average incidence/1,000 patient days exceeded the upper control limit (Fig 1). During this period, 6 infections occurred in 4 neonates, with 5 attributed to GNB and 1 to *Candida albicans*. There were no similar species among GNB or fatalities among those affected.

Of the 71 uropathogens, 53 (74.6%) were GNB, notably *K. pneumoniae* (38%; 27/71) and *E. coli* (11.3%; 8/71). Gram-positive bacteria

(GPB) represented 21.2%¹⁴ of the total, predominantly *Enterococcus faecalis* (15.6%; 11/71). *C. albicans* accounted for 3 cases (4.2%) (Table 3).

Despite the increase in isolates from 2020 onwards, there was relative stability in the percentage of GPB throughout the study. GNB was the main contributor to this rise, reaching its peak in 2021 (30.2%; 16/53). Additionally, the 3 fungal isolates were identified between 2019 and 2021 (Table 3).

Three neonates experienced recurrent UTIs caused by the same species, 1 by *E. faecalis* and 2 by *K. pneumoniae*. The average interval between recurring episodes was 21.3 ± 18.2 days. No fatalities occurred among those affected (Table 1).

Out of the 71 isolates, 13 (18.3%) were classified as MDR. Among these, 11 (84.6%) were GNB, and 2 (15.4%) were GPB. Nine (69.2%) of them were identified between 2020 and 2022. Two XDR pathogens were also isolated in 2021, belonging to the species *K. pneumoniae* and *Staphylococcus haemolyticus*. Details of the antimicrobial susceptibility profile of uropathogens are presented in Figure 2.

Table 2
Risk factors associated with urinary tract infection in critically ill neonates

Variables	Control		Infected		Univariate model		Multivariate model	
	N	%	N	%	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Neonates	1,417	96.1	57	3.9				
Biological sex								
Male	778	54.9	38	66.7				
Female	639	45.1	19	33.3	0.61 (0.35-1.07)	.08		
Birth weight (g)								
< 750	69	4.9	7	12.3	2.74 (1.2-6.25)	.02*		
750 to 999	89	6.3	6	10.5	1.76 (0.73-4.2)	.21		
1,000 to 1,499	208	14.7	8	14	0.95 (0.44-2.03)	.89		
1,500 to 2,499	581	41	14	24.6	0.47 (0.25-0.86)	.02*	2.96 (1.13-7.8)	.03**
≥ 2,500	470	33.2	22	38.6	1.27 (0.73-2.18)	.40	3.67 (1.53-8.78)	.01**
Mean ± SD	2,114.7 (± 896.8)		2,038.2 (± 1,032.4)		1 (1-1)	.53		
Gestational age (wk)								
< 28	121	9	12	21.4	2.75 (1.42-5.36)	.01*		
28 to 31	249	18.5	10	17.9	0.96 (0.48-1.92)	.90		
32 to 36	582	43.3	11	19.6	0.32 (0.16-0.62)	.01*		
≥ 37	391	29.1	23	41.1	1.7 (0.98-2.93)	.06		
Mode of delivery								
Cesarean	1,053	77.1	44	78.6	1.09 (0.57-2.09)	.80		
Vaginal	313	22.9	12	21.4				
PROM (h)								
≥ 48	109	9.7	6	12.5	1.33 (0.55-3.21)	.52		
Referred from another hospital	133	9.4	11	19.3	2.31 (1.17-4.56)	.02*		
Reason for hospitalization								
Low birth weight (< 1,500 g)	366	25.8	21	36.8	1.68 (0.97-2.91)	.07		
Respiratory system	769	54.3	11	19.3	0.2 (0.1-0.39)	.01*	0.32 (0.13-0.79)	.01**
Digestive system	65	4.6	8	14	3.4 (1.54-7.47)	.01*		
Cardiovascular system	133	9.4	7	12.3	1.35 (0.6-3.04)	.47		
Nervous system	77	5.4	7	12.3	2.44 (1.07-5.55)	.01*		
Genitourinary system	7	0.5	5	8.8	11.19 (2.82-44.46)	.01*	4.85 (1.23-47)	.05**
Stay in NICU, mean ± SD (d)	16 (± 16.1)		59 (± 43.9)		1.05 (1.04-1.06)	.01*	1.06 (1.05-1.08)	.01**
Preemptive prescription of antimicrobials	590	41.6	39	69.6	3.04 (1.72-5.36)	.01*		
Mean ± SD (d)	8.1 (± 7.8)		22.2 (± 19.2)		1.08 (1.06-1.11)	.01*		
Penicillin's	534	37.7	29	50.9	1.71 (1.01-2.91)	.05*	0.36 (0.17-0.78)	.01**
Mean ± SD (d)	7.2 (± 5.9)		16 (± 12.9)		1.08 (1.06-1.11)	.01*		
Aminoglycosides	456	32.2	21	36.8	1.23 (0.71-2.13)	.46		
Mean ± SD (d)	5.9 (± 3.9)		8.7 (± 6.5)		1.07 (1.02-1.13)	.01*		
Glycopeptides	41	2.9	12	21.1	8.95 (4.41-18.18)	.01*		
Mean ± SD (d)	9.6 (± 9)		14.8 (± 12.9)		1.12 (1.06-1.17)	.01*		
First generation cephalosporins	60	4.2	8	14	3.69 (1.67-8.14)	.01*		
Mean ± SD (d)	4.9 (± 6.9)		10.1 (± 15.2)		1.09 (1.03-1.15)	.01*		
Third generation cephalosporins	87	6.1	13	22.8	4.52 (2.34-8.7)	.01*		
Mean ± SD (d)	7.1 (± 5.3)		11.2 (± 6.4)		1.15 (1.09-1.22)	.01*		
Fourth generation cephalosporins	36	2.5	10	17.5	8.16 (3.82-17.43)	.01*		
Mean ± SD (d)	8.8 (± 7.7)		9.0 (± 5.1)		1.13 (1.05-1.23)	.01*		
Nitroimidazoles	11	0.8	2	3.5	4.65 (1.01-21.48)	.05*		
Mean ± SD (d)	5.8 (± 3.5)		9.0 (± 5.7)		1.25 (1.04-1.49)	.01*		
Use of antifungal prior to UTI	54	3.8	16	28.1	9.85 (5.2-18.65)	.01*		
Mean ± SD (d)	8 (± 3.6)		11.5 (± 6.7)		1.25 (1.17-1.33)	.01*		
Use of PICC prior to UTI	762	53.8	42	73.7	2.41 (1.32-4.38)	.01*		
Mean ± SD (d)	12.4 (± 9.3)		26.1 (± 18.7)		1.07 (1.05-1.09)	.01*		
Use of intubation prior to UTI	518	36.6	40	70.2	4.08 (2.29-7.28)	.01*		
Mean ± SD (d)	7.4 (± 10.4)		22.5 (± 22.9)		1.06 (1.05-1.08)	.01*		
Use of PN prior to UTI	542	38.2	34	59.6	2.39 (1.39-4.09)	.01*		
Mean ± SD (d)	11.3 (± 7.1)		20.6 (± 17.6)		1.07 (1.05-1.1)	.01*		
Use of UVC prior to UTI	425	30	30	52.6	2.59 (1.52-4.42)	.01*		
Mean ± SD (d)	4.2 (± 2.7)		5.5 (± 2.8)		1.19 (1.1-1.28)	.01*		
Use of bladder catheter prior to UTI	196	13.8	16	28.1	2.43 (1.34-4.42)	.01*		
Mean ± SD (d)	7.8 (± 8.1)		12.4 (± 13.1)		1.06 (1.03-1.1)	.01*		
Use of drain prior to UTI	54	3.8	8	14	4.12 (1.86-9.13)	.01*		
Mean ± SD (d)	7.1 (± 7.1)		22.1 (± 18)		1.11 (1.06-1.17)	.01*		
Use of phlebotomy prior to UTI	31	2.2	6	10.5	5.26 (2.1-13.17)	.01*		
Mean ± SD (d)	8.3 (± 7.1)		13.5 (± 8.8)		1.13 (1.06-1.21)	.01*		

NOTE. Among the control neonates, 1,343 responses were obtained regarding gestational age, 1,366 of the type of delivery, and 1,127 regarding PROM. Among the infected neonates, 56 responses were obtained regarding gestational age and the type of delivery, and 48 regarding PROM. All information prior to infection refers to the first episode of UTI.

* Univariate analysis and ** multivariate analysis; P < .05.

CI, confidence intervals; NICU, Neonatal Intensive Care Unit; OR, odds ratio; PICC, peripherally inserted central catheter; PN, parenteral nutrition; PROM, premature rupture of membranes; SD, standard deviation; UVC, umbilical venous catheter; UTI, urinary tract infection.

Table 3
Epidemiological of urinary tract infection in critically ill neonates

Indicators	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2015 to 2022
Incidence rate of infection (%)	1.5	1	3.4	5.4	3.3	5.9	4	4	3.9
Incidence of infection/1,000 patient days	0.1	0.6	1.9	2.8	1.8	3.2	2.4	2.1	2.2
Incidence of infection per invasive device/1,000 patient days									
Phlebotomy	-	11.1	50	27.8	18.5	-	24.4	17.5	17.8
Umbilical venous catheter	3.9	-	9.9	10.1	7.5	38.3	27.4	20.6	15.4
Drain	-	-	16.7	-	22.5	43.5	11.4	-	14.2
Bladder catheter	35.7	0.9	20	36	19.8	19.9	23.7	-	9.3
Intubation	5.1	2.5	4.9	10.8	5.9	12.2	13.3	13.6	8.5
Parenteral nutrition	1.5	2.1	4.2	2.1	4.6	9.3	7.3	6.7	5
Peripherally inserted central catheter	2.4	1.4	3.7	2.6	3.9	6.4	5.2	3.9	4
Incidence of infection per antimicrobials/1,000 patient days	1.9	2.4	8.1	6.7	5.9	9.0	8.8	8.5	6.9
Fourth generation cephalosporins	-	-	25	20	-	58.8	66.7	-	24.6
Glycopeptides	-	12.8	33.7	-	17.4	34.9	83.3	19.2	21
Third generation cephalosporins	-	-	23.3	-	11.2	20.1	33.6	21.5	17.1
Aminoglycosides	3.3	3.9	5.1	-	11.6	7.4	12.3	13.9	7.3
Penicillin's	2.4	3	5.8	2	6.4	8.5	11.2	11	6.8
Mortality rate (%)	13.7	7.7	14.5	10.4	8.1	8.8	4.5	5.6	9
Lethality rate (%)	-	100	-	27.3	-	7.1	-	-	8.8
Number of isolates	3	1	6	12	6	15	21	7	71
Gram-positive bacteria	3	-	1	3	1	3	3	1	15
<i>E. faecalis</i>	2	-	-	2	1	3	2	1	11
<i>S. epidermidis</i>	1	-	-	1	-	-	-	-	2
<i>S. aureus</i>	-	-	1	-	-	-	-	-	1
<i>S. haemolyticus</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Gram-negative bacteria	-	1	5	9	4	12	16	6	53
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	4	4	-	5	10	4	27
<i>E. coli</i>	-	-	-	2	-	1	3	2	8
<i>E. cloacae</i>	-	-	1	-	4	4	1	-	10
<i>S. marcescens</i>	-	-	-	2	-	-	1	-	3
<i>K. aerogenes</i>	-	-	-	1	-	-	1	-	2
<i>A. baumannii</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	1
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	1	-	-	1
<i>P. mirabilis</i>	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Fungus	-	-	-	-	1	-	2	-	3
<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	1	-	2	-	3

NOTE. All information prior to infection refers to the first episode of urinary tract infection.

Thirteen (18.3%) ESBL isolates were identified, all were *K. pneumoniae* (Table 1). Thus, 48.1% of the 27 isolates of this species exhibited this resistance mechanism, with 76.9% of cases occurring between 2020 and 2022. The most effective antimicrobials against this species were amikacin (95.8% sensitivity), ertapenem, and meropenem (both with 96% sensitivity).

Multivariate analysis demonstrated that admission due to genitourinary system complications increased the risk of UTI by 4.8 times ($P = .05$). Furthermore, a longer duration of hospitalization elevated this risk by 1.1 times ($P < .01$) (Table 2). The average time between admission and the first UTI was 42.9 ± 32.3 days. Univariate statistical analysis revealed that previous antimicrobial use was a significant risk factor for UTI ($P < .01$; odds ratio = 3.1) (Table 2).

Of the 38 BSIs in infected neonates, 21 (55.3%) occurred before UTI, 6 (15.8%) simultaneously, and 11 (28.9%) subsequently. In 10 cases (26.3%), the same species were found in both sites, with 3 (30%) occurring on the same day, 6 (60%) before UTI, and 1 (10%) after (Table 1).

On the other hand, out of the 14 intestinal colonization in infected neonates, 6 (42.8%) occurred before UTI, 4 (28.6%) on the same day, and 4 subsequently (28.6%). In 8 cases (57.1%), the same species were isolated in both sites. Among these, 5 (62.5%) occurred before UTI, 1 (12.5%) on the same day, and 2 (25%) after (Table 1).

The overall mortality rate was 9%, with a lethality of 8.8% among neonates with UTI. The years with the highest lethality were 2016 (100%) and 2018 (27.3%). In other years, there were no deaths among

infected neonates (Table 3). The average time between the first UTI and death was 24.3 ± 22.9 days.

Neonates with UTI had a significantly ($P < .01$) longer average stay in the NICU (59 ± 43.9 days) compared to the control group (16 ± 16.1 days) (Table 2). However, there was no statistically significant difference ($P = .72$) in mortality between the 2 groups. The multivariate analysis revealed that both phlebotomy following UTI ($P = .04$; odds ratio = 1.1) were significant predictors of death among infected neonates (data not shown).

Most neonates with UTI who were discharged from the NICU received antibiotic therapy (86.5%; 45/52), predominantly with aminoglycosides (51.9%; 27/52), averaging 12.9 ± 14 days. Among infected neonates who did not survive, 80% (4/5) received antimicrobial treatment, with a more extended average duration of 21.5 ± 5.8 days, with penicillin being the most common group (60%; 3/5) (data not demonstrated).

Despite the lack of statistical significance, the presence of BSI and intestinal colonization by GNB was associated with a 1.8 and 1.5 times increase, respectively, in the risk of death among neonates with UTI. Similarly, UTI caused by MDR and carbapenem resistance pathogens increased the likelihood of death by 1.5 and 8.3 times (Table 2). All neonates with UTI who died presented BSI (Table 1).

Among the 5 neonates with UTI who died, 1 had a mixed infection, resulting in 6 isolated microorganisms. Of these, 4 (66.7%) were GNB, including 3 *K. pneumoniae* and 1 *Acinetobacter baumannii*, while 2 were GPB, including *E. faecalis* and *Staphylococcus epidermidis*. None of the 3 neonates infected with *C. albicans* died (Table 1).

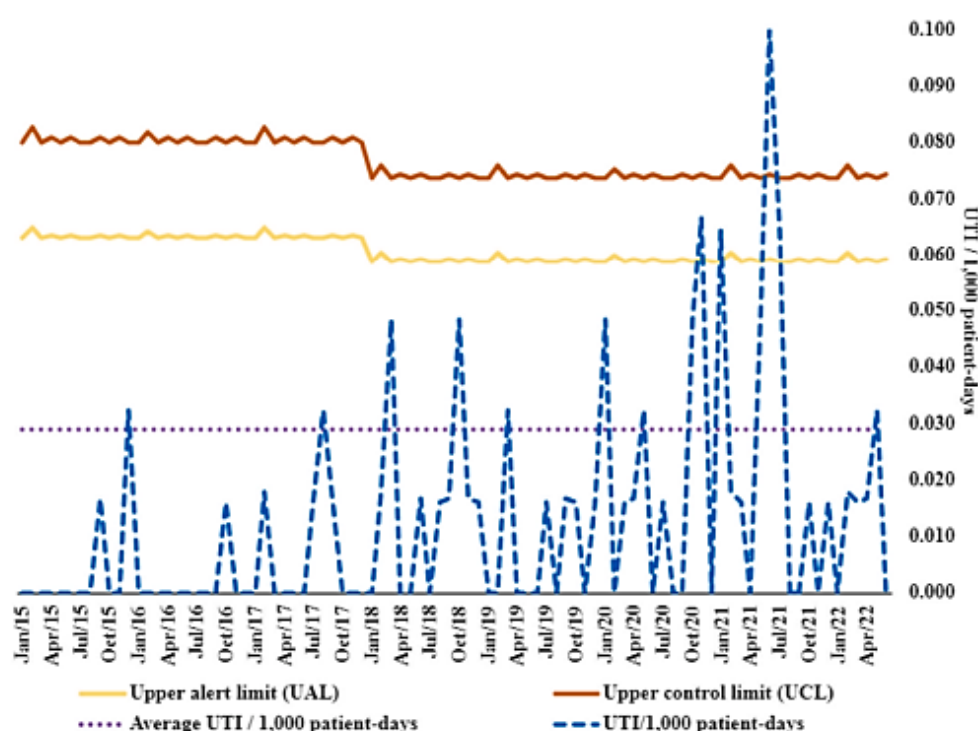


Fig. 1. Endemic level of urinary tract infection in critically ill neonates/1,000 patient days. Upper control limit ($3\sigma + X$); upper alert limit ($2\sigma + X$); X = average of ITU/1,000 patient days (0.012). UTI, urinary tract infection.

DISCUSSION

UTI affects one-third of children during the first year of life, with 30% experiencing recurrent episodes.⁸ This condition is exacerbated in the NICU, where the incidence is up to 5 times higher than in other hospital settings.²¹ This article provides a comprehensive update on the incidence, risk factors, etiology, and antimicrobial susceptibility of uropathogens in a NICU at a tertiary public hospital in Brazil.

The average incidence of UTI was 3.9%, a value lower than observed in studies conducted in NICU in other countries, such as Tanzania (18.4% among extremely premature infants),²² Saudi Arabia (12.6% among neonates up to 30 days of age),²³ Egypt (6.7%, 70% in full-term neonates)²⁴ and the United States (7% very LBW with gestational age ≤ 32 weeks).²⁵ However, between 2015 and 2021, the incidence of UTI per patient days increased 24 times, peaking in 2020 (3.2).

During the COVID-19 pandemic, NICU implemented measures to reduce visits, minimizing the burden and the risk of contamination for neonates and health care professionals. However, in line with other studies,^{26,27} an increase in the incidence of UTI was observed, reaching its peak between March 2020 and February 2021.

During the pandemic period, it is believed that the focus on preventing health care-associated infections, including UTI, was reduced. Furthermore, hospital restructuring to address the pandemic led to the hiring of professionals, some without previous experience, which possibly negatively impacted NICU, resulting in higher rates of health care-associated infections.²⁸

This study revealed that neonates affected by UTI were predominantly premature (57.9%). These patients have an immature

immune system, increasing their susceptibility to infections. Thus, in the early months of life, the risk of UTI is high, and the neonatal period emerges as an independent risk factor for this infection.²⁹

It was found that 66.7% of neonates with UTIs were male. Although the shorter urethral distance contributes to the incidence of this infection in females,³⁰ its occurrence is more prominent in male neonates, ranging between 70% and 90%. This finding is mainly attributed to phimosis, characterized by limited foreskin retraction, associated with a higher load of uropathogens.³¹

Admission to the NICU due to complications related to the genitourinary system increased the risk of UTI by 4.8 times. Conditions affecting urinary flow enhance susceptibility to this infection. Urination is crucial for the elimination of uropathogens, and any compromise in urinary flow can lead to urinary stasis, providing a conducive environment for the establishment of infection.³⁰

The previous use of a urinary catheter increased the risk of UTI by 2.4 times. Urinary catheters, common in preventing urinary retention in NICU patients, are a source of hospital-acquired UTI, associated with 70% to 80% of cases.³² Despite their preventive function, they can facilitate the ascent of microorganisms and cause irritation to the uroepithelium, promoting bacterial adherence. Their biofilm-prone surface often contributes to AMR.²¹

Preventive antimicrobial prescription increased the risk of UTI by 3 times. The use of broad-spectrum antimicrobials, crucial in the treatment of UTI, paradoxically represents a risk by promoting resistance in uropathogens.³³ AMR reduces therapeutic options, especially in developing countries.⁶ This growing concern is evidenced by the global increase in ESBL uropathogens.³⁴ This study reinforces this trend, with an increase in the incidence of ESBL uropathogens.

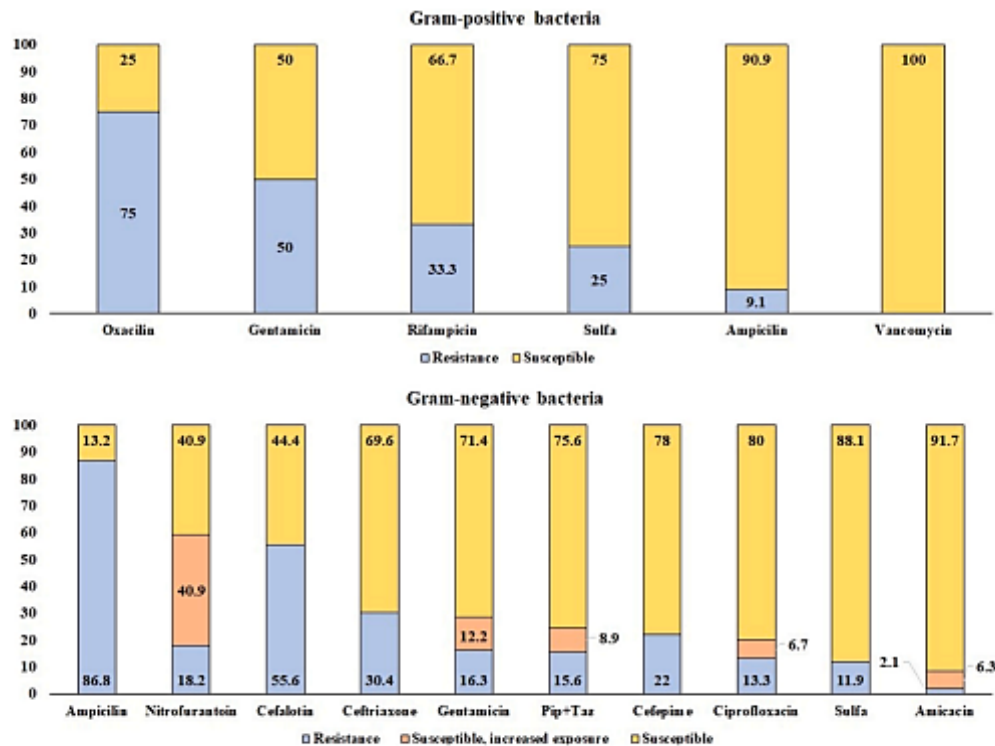


Fig. 2. Antimicrobial resistance of urinary tract infections in critically ill neonates. PIP + TAZ, piperacillin + tazobactam; SULFA, sulfamethoxazole + trimethoprim.

(18.3%), all *K. pneumoniae*, with 76.9% of cases between 2020 and 2022.

Three cases of recurrent UTI occurred, 1 being a rapid reinfection within a 5-day interval involving distinct pathogens. The other 2 were relapses, manifesting between 18 and 41 days after the first episode. Relapse was the recurrence of the same pathogen not entirely treated within 2 weeks, while reinfection occurred more than 2 weeks after the therapy's completion. The reinfections in this study involved *K. pneumoniae* ESBL, suggesting therapeutic failures.³⁵

A significant portion of pediatric UTI is caused by GNB originating from the intestinal microbiota, primarily *E. coli*, representing about 80% of cases.³⁰ Studies indicate that most isolates of this species reside in the intestine during infection.³⁶ Investigations into the predominant intestinal origin of bacterial UTI have associated an increase in intestinal *E. coli* with the future development of UTI caused by this species.³⁷

In this study, 57.1% of BSIs showed species similarity with UTI. Most of the colonization (62.5%) occurred before the infection, and *K. pneumoniae* was the most frequent colonizer (50%). These results highlight the intestinal microbiota as a potential source of uropathogenic Enterobacterales, capable of colonizing the periurethral space and ascending to the bladder, triggering UTI.³³

Colonization by GNB usually precedes the development of UTI, and broad-spectrum antimicrobials cause intestinal dysbiosis.³⁸ In this study, ESBL isolates were exclusively *K. pneumoniae*. As seen in other NICU,^{22,23,39} the primary uropathogen in this study was *K. pneumoniae* (38%). This species is known for its antimicrobial multidrug resistance, especially ESBL isolates. This resistance has been associated with the frequent use of broad-spectrum cephalosporins

in hospitals.⁴⁰ In this study, these antimicrobials were associated with an incidence of 24.6 UTI per 1,000 patient days, with peaks in 2020 (58.8) and 2021 (66.7), coinciding with approximately 76.9% of ESBL isolate cases.

Although rare, UTI can be caused by fungi, primarily *Candida* spp.⁴¹ In this study, 5.3% of neonates developed UTIs caused by *C. albicans*, a result similar to findings in a NICU in the USA (6%).²⁵ In an Egyptian NICU, *Candida* spp. was isolated in 5% of blood cultures, with a correspondence of 20% between blood cultures and urine cultures for *Candida* spp.³⁹ In contrast, this study did not identify neonates with UTI and bacteremia from fungal species.

The most serious complication of UTI is sepsis, associated with a mortality rate between 20% and 40%.⁴² All neonates with UTI who died also developed BSI. In a NICU in Saudi Arabia, almost 33% of neonates with UTI had positive blood cultures and sepsis.²³ In this study, out of 57 neonates with UTI, 40.3% developed BSI, with the majority (55.3%) of these infections occurring before the UTI, and 28.6% of the infections presenting the same bacterial species in both infectious sites.

The treatment for UTI may vary by region but typically includes the use of cephalexin, a first-generation cephalosporin, which is well-tolerated, widely available, and economically accessible. Another common option in neonates is trimethoprim-sulfamethoxazole, which is also well-tolerated and cost-effective. When these options are not suitable, nitrofurantoin may be considered, although it is important to consider local resistance data.³¹ In this study, it was found that 88.1% of GNB uropathogens are sensitive to trimethoprim-sulfamethoxazole, while 40.9% are sensitive to nitrofurantoin.

The results of this study should be interpreted with caution due to limitations such as the observational design in a single unit, which

may affect data quality and generalizability, thus impacting the broader applicability of findings. Additionally, the utilization of retrospective data and the absence of environmental analysis are noteworthy limitations. The lack of postdischarge follow-up hinders the assessment of potential long-term sequelae. However, this innovative study in the NICU provides significant insights into antimicrobial use, particularly relevant for neonatal health. The information obtained is crucial for understanding and managing UTIs in hospital settings.

CONCLUSIONS

The findings of this study underscore the importance of adopting preventive measures against UTI in the NICU. Despite often not being considered severe infections, the results highlight their potential to trigger cases of sepsis and death. Additionally, there is a pressing need to implement protocols that promote the conscious use of antimicrobials, subject to frequent evaluations, given the observation of high rates of drug consumption and alarming levels of MDR pathogens. This realization reinforces the necessity for government investments in the surveillance and control of these infections, especially in developing countries.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for providing journals and scientific fellowships and the State Agency for Research and Development of Minas Gerais (FAPEMIG) for undergraduate research scholarships.

References

- Marantidis J, Sussman RD. Unmet needs in complicated urinary tract infections: challenges, recommendations, and emerging treatment pathways. *Infect Drug Resist*. 2023;16:1391.
- Walawender L, Hains DS, Schwaderer AL. Diagnosis and imaging of neonatal UTIs. *Pediatr Neonatol*. 2020;61:195–200.
- Parra-Llorca A, Pinilla-Gonzalez A, Torrejón-Rodríguez L, et al. Effects of sepsis on immune response, microbiome and oxidative metabolism in preterm infants. *Children*. 2023;10:602.
- Zagaglia C, Ammendolia MG, Maurizi L, et al. Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli* strains—new strategies for an old pathogen. *Microorganisms*. 2022;10:1425.
- Lin X-C, Li C-L, Zhang S-Y, et al. The global and regional prevalence of hospital-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11:ofad649.
- Sugianli AK, Ginting F, Parwati I, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens in the Asia-Pacific region: a systematic review. *JAC-Antimicrob Resist*. 2021;3:dla003.
- Gebremedhin MG, Weldu Y, Kahsay AG, et al. Extended-spectrum β -lactamase and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria and associated factors among patients suspected of community and hospital-acquired urinary tract infections at Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Tigray, Ethiopia. *Infect Drug Resist*. 2023;16:4025.
- Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, et al. Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli*: mechanisms of infection and treatment options. *Int J Mol Sci*. 2023;24:10537.
- Parry CM, Taylor A, Williams R, et al. Antimicrobial resistance of breakthrough urinary tract infections in young children receiving continual antibiotic prophylaxis. *Eur J Pediatr*. 2023;182:4087–4093.
- O'Leary EN, Edwards JR, Srinivasan A, et al. National Healthcare Safety Network 2018 baseline neonatal standardized antimicrobial administration ratios. *Hosp Pediatr*. 2022;12:190–198.
- da Silveira Ferreira IC, de Paula Menezes R, de Jesus TA, et al. Impact of intestinal colonization by Gram-negative bacteria on the incidence of bloodstream infections and lethality in critically ill neonates. *J Infect Public Health*. 2023;16(Suppl 1):9–18.
- Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, et al. Low birth weight: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. 2017;35:6492.
- Simeoli R, Cairoli S, Decembrino N, et al. Use of antibiotics in preterm newborns. *Antibiotics*. 2022;11:1142.
- Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA*. 2020;6:FS0438.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268–281.
- Bovbjerg ML. Measures of disease frequency. 2020. <https://open.oregonstate.edu/epidemiology/chapter/measures-of-disease-frequency/>. Accessed May 4, 2023.
- Denkel LA, Maechler F, Schwab F, et al. Infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* after rectal colonization with ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;26:1046–1051.
- Wong SC, Chau PH, So SYC, et al. Control of healthcare-associated carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by enhancement of infection control measures. *Antibiotics*. 2022;11:1076.
- Rossi I, Royer S, Ferreira M, et al. Incidence of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control*. 2019;47:1431–1435.
- Focacci CN, Lam PH, Bai Y. Choosing the right COVID-19 indicator: crude mortality, case fatality, and infection fatality rates influence policy preferences, behaviour, and understanding. *Humanit Soc Sci Commun*. 2022;9:1–8.
- Werneburg GT. Catheter-associated urinary tract infections: current challenges and future prospects. *Res Rep Urol*. 2022;14:109.
- Lugira YS, Kimaro FD, Mkhoni ML, et al. Prevalence, aetiology, antimicrobial susceptibility testing, and predictors of urinary tract infection among neonates with clinical sepsis: a cross-sectional study. *Egypt Pediatr Assoc Gaz*. 2022;70:1–11.
- Bazaid AS, Aldarhami A, Gattah H, et al. Antibiotogram of urinary tract infections and sepsis among infants in neonatal intensive care unit. *Children*. 2022;9:629.
- Mohamed W, Algameel A, Bassyouni R, Mahmoud AI. Prevalence and predictors of urinary tract infection in full-term and preterm neonates. *Egypt Pediatr Assoc Gaz*. 2020;68:1–7.
- Kilpatrick R, Boutzoukas AE, Chan E, et al. Urinary tract infection epidemiology in NICUs in the United States. *Am J Perinatol*. 2023.
- Ceparano M, Sciurri A, Isonne C, et al. Incidence of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit before and during the COVID-19 pandemic: a four-year retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2023;12:2621.
- Ceparano M, Sciurri A, Isonne C, et al. Healthcare-associated infections in a neonatal ICU before and during COVID-19: preliminary results. *Eur J Public Health*. 2022;32:ckac131.202.
- Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: a summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43:12–25.
- Amiri FB, Tavasoli S, Borumandnia N, Taheri M. Factors affecting prevalence of urinary tract infection in neonates with unexplained hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis study in Iran. *Iran J Public Health*. 2021;50:1311.
- Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3:e000487.
- Barola S, Grossman OK, Abdelhalim A. Urinary tract infections in children. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024.
- Firoozeh N, Agah E, Bauer ZA, et al. Catheter-associated urinary tract infection in neurological intensive care units: a narrative review. *Neurohospitalist*. 2022;12:484.
- Nieuwkoop C van. Antibiotic treatment of urinary tract infection and its impact on the gut microbiota. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:307–309.
- Autore G, Bernardi L, Scola CL, et al. Management of pediatric urinary tract infections: a Delphi study. *Antibiotics*. 2022;11:1122.
- Aggarwal N, Lotfollahzadeh S. *Recurrent urinary tract infections*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Worby CJ, Olson BS, Dodson KW, et al. Establishing the role of the gut microbiota in susceptibility to recurrent urinary tract infections. *J Clin Invest*. 2022;132:e158497.
- Meštrović T, Matijašić M, Perić M, et al. The role of gut, vaginal, and urinary microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside. *Gynecol*. 2021;11:7.
- Simões e Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr Engl Ed*. 2020;96:65–79.
- Kamel AS, Abd El Moktader AM, Abd El Reheem F, Sayed MA. Incidence and risk factors of urinary tract infection in neonatal sepsis. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2022;11:1–9.
- Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother*. 2017;29(sup1):2–9.
- Dickson K, Zhou J, Lehmann C. Lower urinary tract inflammation and infection: key microbiological and immunological aspects. *J Clin Med*. 2024;13:315.
- Bettcher CM, Campbell E, Petty LA, et al. *Urinary Tract Infection*. Ann Arbor, MI: Michigan Medicine University of Michigan; 2021.