UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

DIEGO FERIANI DA SILVA

Viabilidade de um aplicativo móvel para o manejo das infecções relacionadas a assistência à saúde neonatais tardias

São Paulo
2021

Diego Feriani da Silva

Viabilidade de um aplicativo móvel para o manejo das infecções relacionadas a assistência à saúde neonatais tardias

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Thais Guimarães

São Paulo
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Diego Feriani da
Viabilidade de um aplicativo móvel para o manejo das infecções relacionadas a assistência à saúde neonatais tardias / Diego Feriani da Silva -- São Paulo, 2021.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Thais Guimarães.

Descritores: 1.Sepse neonatal 2.Infecção hospitalar 3.Sistemas de apoio a decisões clínicas 4.Terapia intensiva neonatal 5.Gestão de antimicrobianos 6.Aplicativos móveis

USP/FM/DBD-037/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: SILVA, Diego Feriani da

Título: *Viabilidade de um aplicativo móvel para o manejo das infecções relacionadas a assistência à saúde neonatais tardias*.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências – Profissional; Programa de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof (a). Dr (a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof (a). Dr (a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof (a). Dr (a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

A Deus

Aos meus pais, Patrícia e Alceu

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais e meu irmão por todo o apoio, principalmente no início deste processo quando foi mais difícil.

Agradeço ao Gabriel, por estar sempre aqui.

Agradeço a equipe do SCIH do Instituto Central do Hospital das Clínicas por ter disponibilizado os dados tão fundamentais para esta dissertação.

Agradeço a Dra Thais, por toda a delicadeza e paciência comigo. Espero um dia ter metade de seu conhecimento.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committe of Medical Journals Editor* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte I (ABNT) / Agência USP de Gestão de Informação Acadêmica; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro....[et al]. – 4ª Ed. – São Paulo: AGUIA, 2020.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed* in *Index Medicus.*

RESUMO

Silva DF. *Viabilidade de um aplicativo móvel para o manejo das infecções relacionadas a assistência à saúde neonatais tardias* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Sepse é a principal causa de mortalidade no período neonatal; é considerada tardia quando as manifestações são iniciadas após 48 horas de vida, essa na maioria das vezes é atribuída à organismos adquiridos pela interação com o ambiente hospitalar. Sistemas de suporte às decisões clínicas (SSDC) são processos que buscam melhorar as decisões e as ações com base em conhecimento clínico organizado, fundamentados em evidências científicas e informações do paciente. **Objetivos:** Elaborar um guia de manejo antimicrobiano das principais infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) neonatais tardias da unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo baseado no perfil de sensibilidade antimicrobiana dos agentes etiológicos; descrever as principais IRAS desta unidade e criar um SSDC baseado em aplicativo para smartphone. **Métodos:** Trata-se de uma análise descritiva retrospectiva de dados secundários referentes as IRAS desta UTI, ocorridas entre 2015 e 2019. Consulta à literatura disponível sobre manejo da sepse clínica, infecção de corrente sanguínea (IPCS), meningite e infecção do trato urinário (ITU) nesta população foi realizada para a construção do guia de manejo antimicrobiano e um aplicativo para smartphone baseado na linguagem HTML5 foi elaborado. **Resultados:** As principais IRAS da unidade no período foram IPCS (46%), seguida ITU (10%) e sepse clínica (9%). Os estafilococos coagulase-negativa foram as principais bactérias implicadas nos episódios de IRAS, seguidos por *Klebsiella pneumoniae.* Considerando o perfil microbiológico e de sensibilidade antimicrobiana, o esquema de antimicrobianos empíricos para o paciente com sepse neonatal tardia sem meningite baseia-se na associação de amicacina com vancomicina e quando há meningite: vancomicina e meropenem. **Conclusões:** A infecção primária de corrente sanguínea foi a principal IRAS da unidade; a administração empírica de cefalosporinas de terceira geração não é adequada para este cenário, espera-se que a aplicação do aplicativo de smartphone com o guia de manejo antimicrobiano poderá agilizar e padronizar condutas nesta unidade.

Descritores: Sepse neonatal; Infecção hospitalar; Sistemas de apoio a decisões clínicas; Terapia intensiva neonatal; Gestão de antimicrobianos; Aplicativos móveis.

ABSTRACT

Silva DF. *Viability of a mobile application for the management of late healthcare-associated infections in neonates* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Background: Sepsis is the leading cause of mortality in the neonatal period; it is considered late when the manifestations are initiated after 48 hours of life, which in most cases is attributed to organisms acquired through interaction with the hospital environment. Clinical decision support systems (CDSS) are processes that seek to improve decisions and actions based on organized clinical knowledge, based on scientific evidence and patient information. **Objectives:** Elaborate an antimicrobial management guide for the main health care-associated infections (HAI) of the neonatal intensive care unit (ICU) at the Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of the University of São Paulo based on the antimicrobial sensitivity profile of etiologic agents; describe the main HAIs of this unit and create a smartphone application-based CDSS. **Methods:** Was carried out a retrospective descriptive analysis of secondary data related to the HAI occurred in ICU between 2015 and 2019. Consultation was made to the available literature on the management of clinical sepsis, bloodstream infection (BSI), meningitis and urinary tract infection in this population for the construction of the antimicrobial management guide. A smartphone application was developed based on the HTML5 language. **Results:** The unit's main HAIs in the period were BSI (46%), followed by urinary tract infections (10%) and clinical sepsis (9%). Coagulase-negative staphylococci were the main bacteria involved in HAI episodes, followed by *Klebsiella pneumoniae*. Considering the microbiological profile and antimicrobial sensitivity, the empirical antimicrobial scheme for the patient with late neonatal sepsis without meningitis is based on the association of amikacin with vancomycin and when there is meningitis: vancomycin and meropenem. **Conclusions:** Primary bloodstream infection was the unit's main HAIs; the empirical administration of third generation cephalosporins is not suitable for this scenario, it is expected that the application of the smartphone app with the antimicrobial management guide can streamline and standardize conducts in this unit.

Descriptors: Neonatal sepsis; Hospital infection; Decision support systems, clinical; Intensive care, neonatal; Antimicrobial stewardship; Mobile applications.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Episódios de IRAS e Taxa Bruta de IRAS - UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 26

Gráfico 2- Densidade de incidência de IRAS tardias – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 27

Gráfico 3- Distribuição das IRAS tardias por topografia (N=417) – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 29

Gráfico 4- Densidade de incidência de IPCSL – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 32

Gráfico 5- Microrganismos causadores de IPCSL tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 (N=233) 33

Gráfico 6- Densidade de incidência* de sepse clínica tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 39

Gráfico 7- Densidade de incidência e episódios de ITU – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 46

Gráfico 8- Microrganismos causadores de ITU tardia (N=51) – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 47

Gráfico 9- Densidade de incidência de MEN por 1.000 pacientes/dia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 52

Gráfico 10- Microrganismos causadores de MEN tardia (N=13) – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Densidade de incidência de IRAS, faixa de peso ao nascimento mais acometida e topografias mais prevalentes de outros estudos.....28

Tabela 2- Densidade de incidência de IPCSL, faixa de peso ao nascimento mais acometida e faixas de peso ao nascimento incluídas de outros estudos 31

Tabela 3- Densidade de incidência de IPCSL por faixa de peso ao nascimento – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019.....32

Tabela 4- Frequência de sensibilidade antimicrobiana de bactérias gram-positivas causadoras de IPCSL tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019.....34

Tabela 5- Frequência evolutiva da sensibilidade antimicrobiana dos estafilococos coagulase negativos causadores de IPCSL tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 34

Tabela 6- Frequência de sensibilidade antimicrobiana de bactérias gram-negativas causadoras de IPCSL tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019.....35

Tabela 7- Frequência evolutiva da sensibilidade antimicrobiana da Klebsiella pneumoniae causadora de IPCSL tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019.....35

Tabela 8- Densidade de incidência de sepse clínica tardia por faixa de peso ao nascimento – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019.....39

Tabela 9- Densidade de incidência de ITU por faixa de peso ao nascimento – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019.....46

Tabela 10- Frequência de sensibilidade antimicrobiana de bactérias gram-negativas causadoras de ITU tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 48

Tabela 11- Frequência evolutiva da sensibilidade antimicrobiana das enterobactérias causadoras de ITU tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019.....48

Tabela 12- Densidade de incidência de MEN por faixa de peso ao nascimento – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019.....53

Tabela 13- Frequência de sensibilidade antimicrobiana de bactérias gram-negativas causadoras de MEN tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019.....54

Tabela 14- Frequência de sensibilidade antimicrobiana de bactérias gram-positivas causadoras de MEN tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Guia de manejo antimicrobiano IRAS neonatais tardias – UTI Neonatal HCFMUSP 59

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AMS	Antimicrobial stewardship
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BGNNF	Bacilo gram-negativo não fermentador
BSI	Bloodstream Infections
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CDSS	Clinical Decision Support Systems
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CVC	Cateter Venoso Central
CVD	Cateter Vesical de Demora
DI	Densidade de incidência
ECN	Estafilococos coagulase negativa
ESBL	Beta Lactamase de Espectro Estendido
EUA	Estados Unidos da América
HAI	Health case-associated infections
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
HL	High Level
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
ICU	Intensive Care Unit
IPCS	Infecção Primária de Corrente Sanguínea
IPCSL	Infecção Primária de Corrente Sanguínea confirmada laboratorialmente
IPCSL-CVC	IPCSL associada a Cateter Venoso Central
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
ITU	Infecção do Trato Urinário
ITU-CVD	ITU associada a Cateterismo Vesical de Demora
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MBP	Muito Baixo Peso ao nascimento
MEN	Meningite
NA	Não se Aplica
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NV	Nascidos Vivos
OR	Odds Ratio

PAV	Pneumonia Associada à Ventilação mecânica
PCR	Proteína C reativa
PN	Peso ao Nascimento
PNM	Pneumonia
PTZ	Piperacilina e Tazobactam
qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real
RN	Recém-nascido
SCCIH	Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar
SCSDC	Sistemas computadorizados de Suporte às Decisões Clínicas
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SNP	Sepse Neonatal Precoce
SNT	Sepse Neonatal Tardia
SSDC	Sistemas de Suporte às Decisões Clínicas
SMX-TMP	Sulfametoxazol e trimetropima
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO 16

2- OBJETIVOS 21

2.1 – Objetivo Geral 21

2.2 – Objetivos Secundários 21

3- MATERIAIS E MÉTODOS 22

3.1- Desenho do estudo e população 22

3.2- Rotinas e obtenção de dados 22

3.3- Definições 23

3.4- Revisão da literatura e elaboração do guia 25

3.5- Questões éticas 25

3.5- Programação do aplicativo móvel 25

3.6- Fonte financiadora 25

4- RESULTADOS E DISCUSSÃO 26

4.1- Infecção primária de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada 30

4.2- Sepse neonatal clínica tardia 38

4.3- Infecção do trato urinário tardia 44

4.4- Meningite 51

4.5- Guia de manejo antimicrobiano da sepse neonatal tardia 58

5- CONCLUSÕES 60

6- ANEXOS 61

REFERÊNCIAS 65

1- INTRODUÇÃO

O termo sepse neonatal é usado para designar uma condição sistêmica de origem bacteriana, fúngica ou viral que está associada a alterações hemodinâmicas e outras manifestações clínicas (1). Esta entidade engloba diversas infecções graves no recém-nascido (RN) como meningite, pneumonia, artrite, osteomielite, infecções do trato urinário e infecções primarias de corrente sanguínea (2). Apesar de décadas de experiência clínica em cuidados com o RN com sepse suspeita ou confirmada, desafios ainda são subsistentes, incluindo a ausência de um consenso na definição de sepse neonatal (1).

Historicamente, a presença de uma hemocultura positiva sempre constituiu o "padrão-ouro" na definição de sepse neonatal (3), porém nem sempre existe uma infecção microbiologicamente documentada. Em uma coorte multicêntrica brasileira de RN com muito baixo peso ao nascimento (MBP), 47% dos 1507 indivíduos incluídos desenvolveram quadro clínico de sepse associado a evidência laboratorial de infecção grave, porém somente 23,7% apresentou hemocultura positiva (4). Outro estudo de achados patológicos de 89 autopsias executadas em neonatos, 50 não apresentavam evidência de infecção e 39 tinham sinais inequívocos; hemoculturas coletadas pré-mortem mostraram-se positivas em 32 dos 39 RN com achados patológicos de infecção (sensibilidade de 82%) e em 2 dos 50 RN sem achados de sepse na autopsia (especificidade de 96%) (5). Estes dados sugerem que a ocorrência do "padrão-ouro" pode ser rara quando o quadro clínico sugere uma investigação.

Neonatos com sepse bacteriana podem apresentar sinais e sintomas inespecíficos de infecção ou mesmo não localizatórios, incluindo instabilidade térmica, hipotensão, má perfusão tecidual, taquicardia ou bradicardia, irritabilidade, letargia e intolerância alimentar. Os sintomas iniciais podem ser discretos e apneia ou taquipneia isolados podem ser uma possibilidade (1).

A classificação da sepse neonatal depende da idade do início do episódio séptico, sendo dividida em precoce (SNP) e tardia (SNT). Manifestações clínicas da SNP usualmente aparecem dentro das primeiras 72 horas de vida e os agentes etiológicos são adquiridos antes ou durante o parto e usualmente representam transmissão vertical. A sepse tardia apresenta início após o parto, ou após 3 a 7 dias de vida, sendo atribuída a organismos adquiridos pela interação com o ambiente hospitalar (1). Pela classificação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 48 horas de vida é o ponto separatório utilizado (6).

A incidência da SNT na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal depende do peso de nascimento e da idade gestacional e varia entre 21 a 30% em RN de muito baixo peso (7-9) se

considerada somente quando há hemocultura positiva, e entre 15,6 a 39% quando incluída a SNT com hemocultura negativa (4). Em prematuros tardios varia entre 6,2 a 10% (10).

A sepse é a principal causa de mortalidade no período neonatal; sendo responsável por aproximadamente 30 a 50% do total de mortes em países em desenvolvimento (2). A taxa de mortalidade da SNT varia entre 13,6 a 49,4% em países em desenvolvimento (4, 8), sendo tão menor quanto 7,2% em países desenvolvidos (10).

Alguns fatores estão associados a maiores mortalidades, como a ocorrência de fungemia, bacteremia por bactérias gram-negativas (especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*), ter mais de dois episódios de sepse, baixo peso ao nascimento, ventilação mecânica e nutrição parenteral (4, 10, 11). Além da alta mortalidade, a sepse neonatal também acarreta em prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor (1).

A sepse neonatal tardia é mais comum entre os RN mais prematuros, conforme foi demonstrado em uma coorte de RN admitidos em 250 Unidades de Terapia Intensiva Neonatal norte-americanas. Entre os RN de extremo baixo peso houve 374 episódios de infecção a cada 1000 admissões, sendo que entre os nascidos com > 2500g hovue somente 7 episódios por 1000 admissões (12). Outra coorte estadunidense, incluindo 313 UTIs neonatais de prática privada, constatou que baixa idade gestacional e exposição antenatal a antibióticos foram fatores de risco para o desenvolvimento de SNT (13). Em um estudo caso-controle conduzido na Holanda, cada dia adicional de nutrição parenteral aumentou o risco para SNT (OR = 1.29; 95% CI 1.07–1.55; p = 0.006) (14). Outras duas coortes adicionam outras variáveis como fatores de risco, como parto por cesariana, ventilação mecânica, persistência do ducto arterioso, displasia broncopulmonar e presença de cateter venoso central (4, 9).

De acordo com a rede de pesquisa neonatal NICHD (National Institute for Child Health and Human Development), a grande maioria (70%) dos primeiros episódios de SNT são causados por bactérias gram-positivas; sendo os Estafilococos coagulase-negativa, os agentes mais comuns (68% das infecções por Gram-positivos e 48% do geral), seguido pelo *S. aureus* (8%), Enterococos (3%) e Estreptococos do grupo B (2%). Bactérias gram-negativas foram responsáveis por 18%, sendo os 12% restante causados por fungos, entre os quais a *Candida albicans* foi a mais representativa (7). Uma coorte prospectiva conduzida no Brasil demonstrou resultados similares, sendo 76% dos episódios causados por bactérias gram-positivas, 15% por gram-negativas e 9,5% por fungos (4). Uma revisão de 11.471 amostras de sangue coletadas em regiões em desenvolvimento pelo mundo (África, Oriente médio, Sul da Ásia e América

Latina) demonstrou que os bacilos gram-negativos foram isolados ao menos em 60% das hemoculturas positivas, com *Klebsiella pneumoniae* representando 22,8%, seguido pelo *S. aureus* (16,3%) e Estafilococos coagulase-negativa (12,1%) (15).

Apesar da grandiosidade da coorte conduzida por Zivanit Ergaz em Israel, onde o padrão de sensibilidade antimicrobiana de bactérias Gram-negativas não se modificou durante um período de 17 anos (1993 à 2009) (16), existe uma tendência de aumento de resistência antimicrobiana nas UTIs neonatais, especialmente representada por enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido e *S. aureus* resistente a oxacilina (17). Diversos estudos retrospectivos corroboram com essa tendência, sendo encontrada também em países desenvolvidos(18-20).

Considerando este alarmante aumento global de resistência antimicrobiana, em 2002 o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (CDC) lançou a campanha de 12 passos para a prevenção de resistência antimicrobiana. Apesar de 5 dos 12 passos serem endereçados a estratégia “use antimicrobianos racionalmente”, passos adicionais também estão ligados a prescrição destes medicamentos (Ex: “use métodos apropriados para diagnóstico” e “vise o patógeno”). Esta campanha não foi especificamente desenvolvida para a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, porém diversas estratégias são também aplicáveis para esta população (21).

Antimicrobial Stewardship (AMS) é um termo americano para o uso racional de antimicrobianos e inclui todas as intervenções coordenadas e designadas às melhorias e medições do uso apropriado de antimicrobianos, promovendo a seleção do melhor esquema de drogas, da melhor duração da terapia e da via de administração (22).

Intervenções direcionadas para o uso racional de antimicrobianos em UTIs neonatais já foram publicadas e demonstram grande efetividade (23). Intercessões como educação sobre os riscos do uso de antimicrobianos de largo espectro (24), modificação dos algoritmos que guiam o tratamento empírico (25), auditorias prospectivas sobre o uso de antimicrobiano com feedback para o prescritor (26), implementação de guias estruturados sobre uso de antimicrobianos (27) e abordagens multimodais (23) são opções abordadas e plausíveis.

O volume, a complexidade e o dinamismo das informações clínicas são um desafio para os profissionais de saúde. Sistemas de suporte às decisões clínicas auxiliam a superar este obstáculo. Estes são sistemas que possibilitam a troca e o uso das informações de forma completa, auxiliando, então, os médicos a tomarem a melhor decisão possível, considerando todos os aspectos envolvidos no aprimoramento do desempenho (28).

Em uma revisão sistemática publicada no British Medical Journal, contemplando diferentes métodos de sistemas de suporte às decisões clínicas, foi demonstrado na regressão logística múltipla que sistemas computadorizados são fatores preditores independentes para a melhor prática clínica (29). Sistemas computadorizados de suporte à decisão clínica (SCSDC) são sistemas informatizados que coincidem características individuais de um paciente com uma inteligência computadorizada e softwares de algoritmos geram recomendações específicas para aquele indivíduo (30).

Estes sistemas podem ter um papel crítico em programas de uso racional de antimicrobianos. Diversos estudos demonstraram que o uso dos SCSDC permite um maior número de intervenções no uso de antimicrobianos (31). O estudo retrospectivo realizado por Hear e col. evidenciou que a implementação de um SCSDC aumentou o número de intercessões em prescrições antimicrobianas e diminuiu o tempo gasto nelas (32). Outro estudo conduzido na clínica Cleveland demonstrou uma significante redução do tempo para o escalonamento ou descalonamento para a terapia apropriada após a implementação de alertas embutidos no SCSDC (33).

As intervenções que podem ser objetivadas no SCSDC podem ser classificadas em 5 grandes áreas: 1) seleção do esquema empírico de antimicrobiano, 2) revisão prospectiva do uso dos antimicrobianos, 3) uso racional de testes diagnósticos, 4) comunicação e 5) manejo específico de síndromes clínicas. Uma intervenção na seleção do esquema antimicrobiano empírico provê ao clínico subsídios prontamente disponíveis para a melhor escolha e a utilização de decisões baseadas em guias que podem trazer melhorias na seleção do antimicrobiano, otimização da dose e da duração da terapia (34).

Aplicativos de smartphones relacionados com a saúde estão se tornando parte da medicina atual, justificado pela capacidade de melhorar a eficiência de provisões e superar as barreiras de distância entre pacientes e provedores de saúde (35). A utilização destes programas por pacientes tem demonstrado grande potencial, conforme evidenciado em estudos do uso como ferramenta auxiliar na perda de peso (36), no tratamento da depressão e desordens mentais (37).

Considerando a alta mortalidade associada a sepse no neonato e a tendência crescente de resistência antimicrobiana nas Unidades de Terapia Intensiva mundialmente, associado à progressiva utilização de smartphones e evidência da eficácia de aplicativos voltados para a saúde, este estudo pretende analisar a literatura recente do manejo antimicrobiano da sepse

neonatal tardia e suas topografias e construir um sistema de suporte de decisões na forma de um aplicativo móvel.

2- OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Geral

Elaborar um guia de manejo antimicrobiano das IRAS neonatais tardias, baseado na epidemiologia e perfil de sensibilidade antimicrobiana dos patógenos associados às infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), entre os anos de 2015 a 2019, da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). As topografias de IRAS incluídas no guia serão: infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente (IPCSL), infecção do trato urinário (ITU), meningite (MEN) e sepse neonatal clínica.

2.2 – Objetivos Secundários

- Descrever a distribuição e perfil de sensibilidade antimicrobiana dos patógenos associados às principais topografias das IRAS neonatais tardias (infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente, infecção do trato urinário, meningite) de 2015 a 2019 da UTI neonatal do HCFMUSP
- Elaboração de um sistema de suporte de decisões em forma de aplicativo para smartphones baseado no guia a ser proposto neste estudo.

3- MATERIAIS E MÉTODOS

3.1- Desenho do estudo e população

Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado na análise da distribuição dos patógenos associados a IRAS e do perfil de sensibilidade antimicrobiana ocorridas entre janeiro de 2015 a dezembro de 2019, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Instituto Central do HCFMUSP.

O Instituto Central é o maior instituto do complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e possui 973 leitos sendo 101 destinados a unidades de terapia intensiva adulto e 35 a unidade de terapia intensiva neonatal. A unidade de terapia intensiva neonatal está localizada no 10º andar e juntamente com a disciplina de Obstetrícia recebe cerca de 130 partos/mês, 60% oriundos de gestações de alto risco.

Foram incluídas todas as bactérias e fungos associados às seguintes topografias das IRAS neonatal tardias: infecção primária de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada (IPCSL), infecção do trato urinário (ITU) e meningite (MEN).

3.2- Rotinas e obtenção de dados

A Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar (SCCIH) do Instituto Central mantêm todos os neonatos que são internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal sob vigilância epidemiológica e microbiológica ativa. Quando existem evidências da ocorrência de uma IRAS, são coletados dados para o cálculo dos indicadores de resultados. O caso é definido como IRAS após análise criteriosa realizada pelo médico e enfermeira da SCCIH responsáveis pelo setor.

A partir da definição de uma IRAS, o patógeno e seu perfil de sensibilidade antimicrobiana são armazenados em uma planilha de Excel ® para posterior análise e conhecimento epidemiológico dos patógenos causadores de infecção e perfil de sensibilidade para guiar a terapia empírica. Os dados do período foram, gentilmente, cedidos pelo setor para a realização deste estudo.

Os seguintes dados foram coletados através desta planilha de Excel: data de nascimento, sexo, data da IRAS, categoria de peso ao nascimento, bactéria ou fungo responsável pela

infecção (se microrganismo identificado) e perfil de sensibilidade antimicrobiana das bactérias responsáveis pela infecção

3.3- Definições

Os critérios para definição da topografia/ sistema acometido adotados neste trabalho seguem os critérios adotados pela ANVISA (6).

Será considerada IRAS neonatal tardia quando o aparecimento da infecção ocorrer 48 horas após o nascimento do recém-nascido.

Critério de definição de IPCSL:

- Uma ou mais hemoculturas positivas por micro-organismos não contaminantes da pele e que o micro-organismo não esteja relacionado(s) à infecção em outro sítio. **OU**
- Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa reconhecida e sem relação com infecção em outro local: instabilidade térmica; bradicardia; apneia; intolerância alimentar; piora do desconforto respiratório; intolerância à glicose; instabilidade hemodinâmica, hipoatividade/letargia. **E** pelo menos um dos seguintes: Microrganismos contaminantes comuns da pele *Corynebacterium spp*. (exclui *C. diphtheriae*), *Bacillus spp*. (exclui B. anthracis), *Propionibacterium spp*., *Staphylococcus* coagulase negativa, *Streptococcus* do grupo viridans, *Aerococcus spp*. e *Micrococcus spp.* cultivados em pelo menos duas hemoculturas colhidas em dois locais diferentes, com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas; Estafilococo coagulase negativo cultivado em pelo menos 01 hemocultura periférica de paciente com cateter vascular central (CVC).

Critério de definição de Meningite:

- Micro-organismo patogênico isolado do líquor **E** instituição de terapia antimicrobiana específica pelo médico assistente. **OU**
- Pelo menos 1 dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: instabilidade térmica; apneia; bradicardia; abaulamento de fontanela anterior; sinais de envolvimento de pares cranianos; irritabilidade; convulsão **E** pelo menos 1 dos

seguintes: pleocitose, hiperproteinorraquia; hipoglicorraquia; bacterioscopia positiva no líquor.

Critério de definição de ITU:

- Presença de 01 dos seguintes sinais e sintomas sem causa reconhecida: instabilidade térmica; apneia; bradicardia; baixo ganho ponderal; hipoatividade/letargia; vômitos **E** urocultura positiva (maior ou igual a 10^5 colônias por mL) com não mais que 02 espécies de microrganismos. No caso de urina colhida através de punção supra púbica, deve-se valorizar qualquer crescimento de não mais de 02 espécies de micro-organismos.

Critério de definição de sepse clínica:

- Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa reconhecida: instabilidade térmica; apneia; bradicardia; intolerância alimentar; piora do desconforto respiratório; intolerância à glicose; instabilidade hemodinâmica; hipoatividade/letargia **E** todos os seguintes critérios: hemograma com ≥ 3 parâmetros alterados e Proteína C Reativa quantitativa alterada; hemocultura não realizada ou negativa; ausência de evidência de infecção em outro sítio; terapia antimicrobiana instituída e mantida pelo médico assistente.

Para as IRAS associadas à dispositivos (IPCSL, ITU-CVD), considera-se infecção em paciente em uso de dispositivo invasivo por um período maior que dois dias de calendário e que na data da infecção o paciente estava em uso do dispositivo ou este foi removido no dia anterior.

Para a bactéria ou fungo ter sido considerada o agente etiológico da IRAS, a mesma deve ter sido identificada nos seguintes materiais biológicos: urina (para ITU-CVD), sangue (para IPCSL, meningite), liquido cefalorraquidiano (para meningite).

Para as categorias de peso ao nascimento, define-se como: RN de baixo peso ao nascimento (peso entre 1500g a 2499g), RN de muito baixo peso ao nascimento (peso entre 1000g a 1499g) e RN de extremo baixo peso (peso abaixo de 1000g).

3.4- Revisão da literatura e elaboração do guia

Estudos relacionados ao manejo antimicrobiano das síndromes clínicas citadas acima foram consultados nas bases de dados PubMed e Cochrane Library,

Para a elaboração do guia, foram considerados o perfil de sensibilidade dos principais patógenos identificados em cada topografia, resultados de estudos clínicos encontrados pela revisão da literatura e aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos antimicrobianos.

O conteúdo do guia baseia-se em amparar a escolha do melhor esquema antimicrobiano empírico para cada situação a ser abordada pelo mesmo, assim como o tempo ideal de terapia.

Após a construção do guia, foi programado um aplicativo de smartphone visando a maior disseminação do conteúdo entre a população alvo (médicos neonatologistas, médicos infectologistas e farmacêuticos clínicos).

3.5- Questões éticas

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, de revisão de dados secundários, foi solicitada a isenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os autores comprometeram-se em manter sigilo e confidencialidade dos participantes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa sob número 41276720.7.0000.0068.

3.5- Programação do aplicativo móvel

O aplicativo móvel tem como design a árvore de decisões; baseado nas escolhas do usuário será exibido o melhor esquema de antimicrobianos empíricos para a topografia da IRAS suspeita, específico para o cenário epidemiológico da UTI neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

A programação foi feita em HTML5 através do site https://fabricadeaplicativos.com.br/.

3.6- Fonte financiadora

Não se aplica

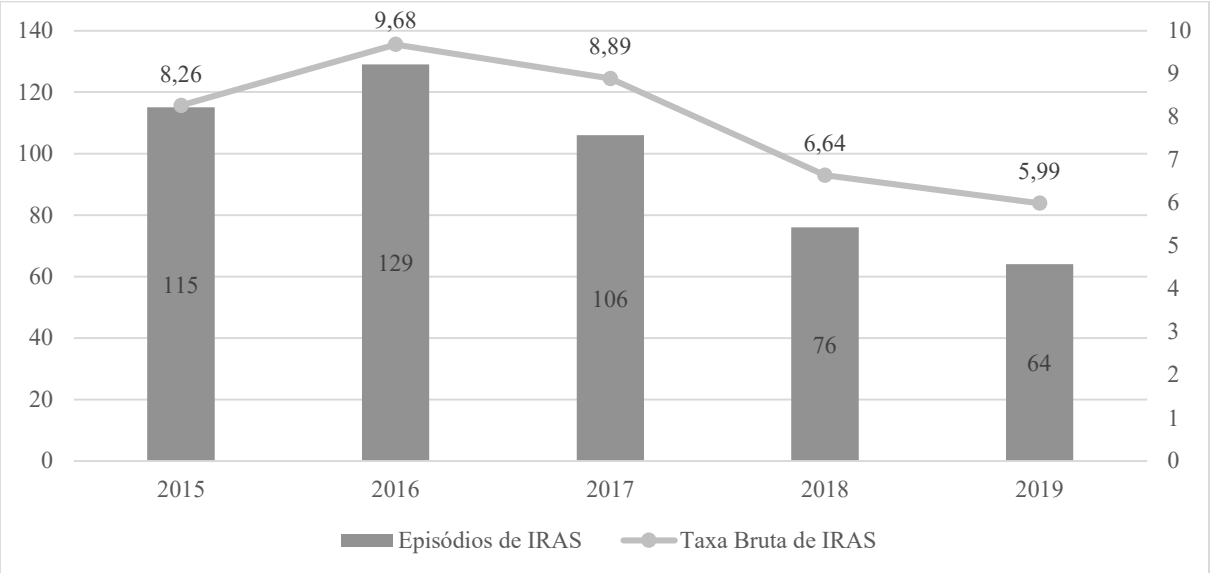
4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período do estudo, 6081 indivíduos estiveram internados na unidade; cinquenta e um por cento (3126) era representado por recém-nascidos com peso de nascimento abaixo de 2500g. Em relação às admissões, houveram 4091 no período, com média de 818 por ano.

Quatrocentos e noventa episódios de infecções relacionadas à assistência à saúde, em 460 indivíduos, foram verificados durante os anos do estudo; 417 (85%) episódios correspondiam às infecções iniciadas após 48 horas de vida, ou seja, tardios.

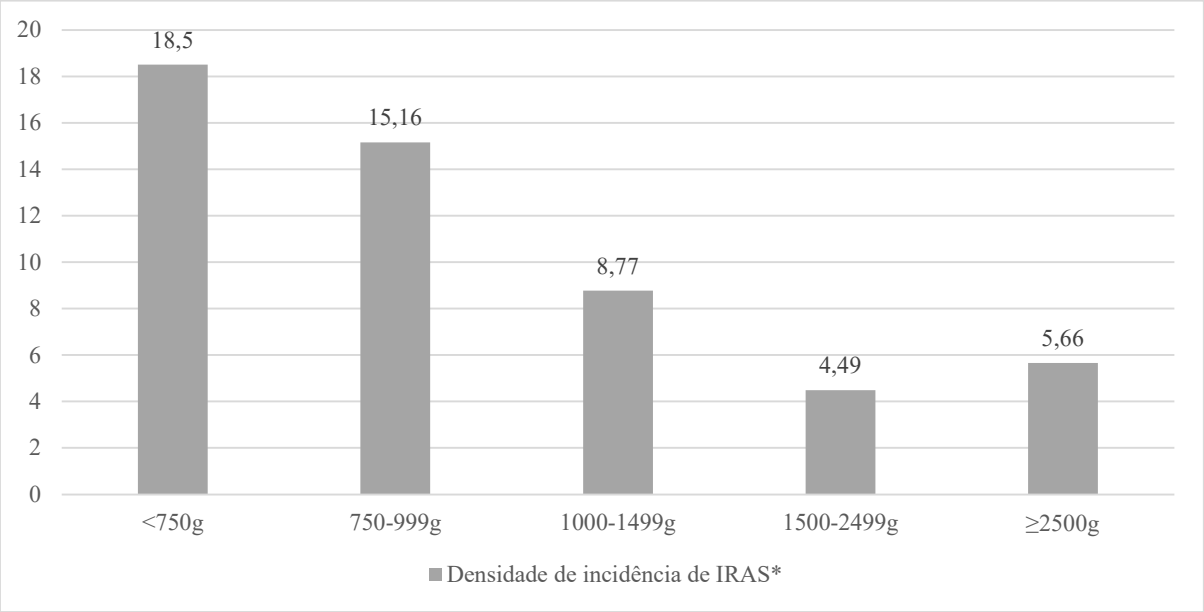
A taxa bruta de IRAS total (precoce e tardia), representada pelo quociente número de IRAS do ano e pacientes internados neste ano multiplicado por 100, apresentou queda expressiva em 2018 e 2019, conforme demonstrado no Gráfico 01.

Gráfico 1- Episódios de IRAS e Taxa Bruta de IRAS - UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019



A categoria de peso ao nascimento mais acometida por IRAS tardia foi a dos menores de 750g, seguida pela faixa 750 a 999g. No gráfico 02 é demonstrado a densidade de incidência de IRAS tardia no período por 1.000 pacientes/dia, considerando as faixas de peso agrupadas do período. A densidade de incidência agregada no período foi de 6,8 episódios por 1.000 pacientes/dia.

Gráfico 2- Densidade de incidência de IRAS tardias – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019



*por 1000 pacientes/dia; IRAS- infecção relacionada à assistência à saúde

A Tabela 01 contém dados resumidos de estudos que abordam a densidade de incidência de IRAS em UTIs neonatais de diversos países, incluindo 4 estudos brasileiros com diversas séries históricas até o ano de 2012 e com DI de IRAS variando de 17,5 a 29,7 por 1.000 pacientes-dia. O trabalho italiano e o mais recente, foi o que apresentou as menores taxas, demonstrando uma densidade de incidência de 3,2 episódios por 1.000 pacientes/dia quando consideradas todas as faixas de peso (38), porém a maior incidência foi encontrada na faixa de peso ao nascimento de <750g (7,44 episódios por 1.000 pacientes/dia).

Com a observação do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é possível verificar que países categorizados como “muito alto” apresentam as menores densidades de incidência. Os estudos brasileiros, mesmo com IDH considerado alto, apresentam as maiores incidências encontradas.

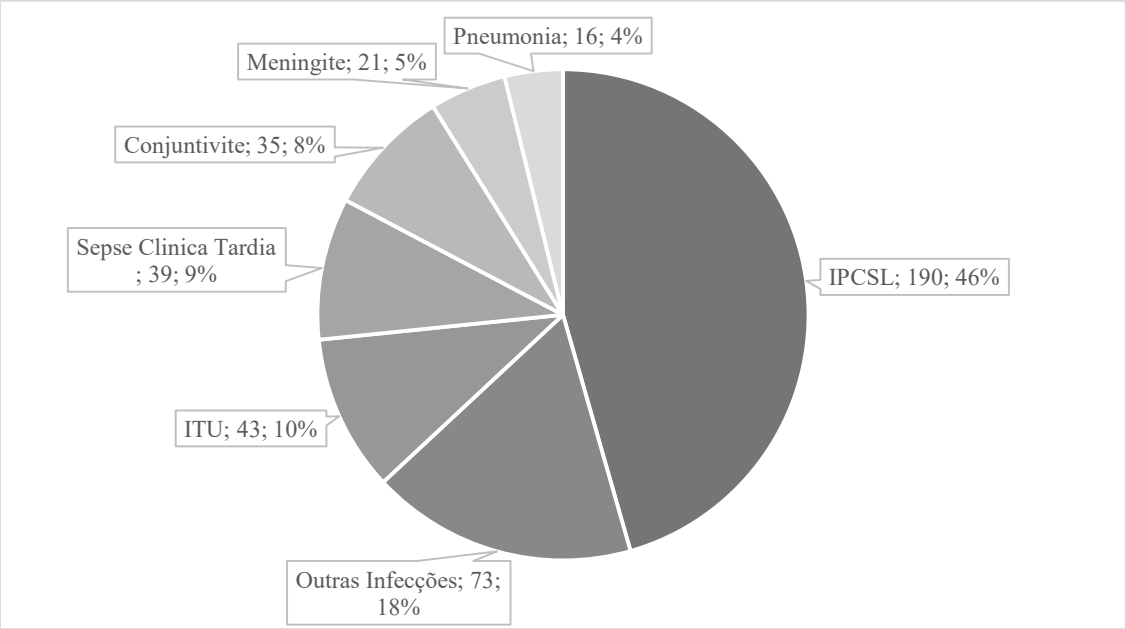
Autor	Ano	País	Classificação IDH†	Densidade de Incidência IRAS*	Faixa de PN mais acometida	Topografias mais prevalentes
Scamardo, MS (38)	2013-2017	Italia	Muito alto	3,2	<750g	IPCS (69,6%), PAV (20%)
Crivaro, V (39)	2006-2010	Italia	Muito alto	3,5	<1000g	IPCS (44%), ITU (28%)
Gill, AW (40)	2002-2004	Australia e Nova Zelandia	Muito alto	5,2	<1000g×	...
Orsi, GB (41)	2003-2006	Italia	Muito alto	7,8	<1000g	IPCS (36%), PNM (33%)
Yapicioglu, H (42)	2001-2006	Turquia	Alto	>10	<1000g	PAV (61%), IPCS (26%)
Bolat, F (43)	2009-2011	Turquia	Alto	10,3	<1000g	IPCS (73%), PAV (16%)
Kilic, A (44)	2011-2012	Turquia	Alto	11,5	≤1000g	IPCS (70%), PNM (18%)
Abdel-Wahab, F (45)	2009-2010	Egito	Médio	13,8	...	PNM (11%), IPCS (8%)
Urrea, M (46)	2000	Espanha	Muito alto	16	<1000g	IPCS (28%), Conjuntivite (19%)
Urzedo, JE (47)	1997-2012	Brasil	Alto	17,56	...	IPCS (68%), Conjuntivite (19%)
Brito, DC (48)	2006-2009	Brasil	Alto	20,27	<1000g	IPCS (69%), Conjuntivite (17%)
Kawagoe, JY (49)	1993-1997	Brasil	Alto	22	1001-1500g	IPCS (20%), PNM (14%)
Couto, RC (50)	1993-2002	Brasil	Alto	29,77	...	IPCS (45%), Conjuntivite (12%)

Tabela 1- Densidade de incidência de IRAS, faixa de peso ao nascimento mais acometida e topografias mais prevalentes de outros estudos

* por 1.000 pacientes/dia; ×somente incluídos RN com <1000g ao nascimento; †referente ao disponibilizado em 2018; IDH- índice de desenvolvimento humano; IPCS- infecção primária de corrente sanguínea; IRAS- infecções relacionadas à assistência à saúde; ITU- infecção do trato urinário; PAV- pneumonia associada à ventilação mecânica; PNM- pneumonia

Entre os 417 episódios de IRAS tardias, 46% (190) foi representado por infecção primária da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada (IPCSL), 10% (43) por infecção do trato urinário e 9% (39) por sepse clínica tardia, sendo as demais topografias menos prevalentes conforme demonstrado no Gráfico 03.

Gráfico 3- Distribuição das IRAS tardias por topografia (N=417) – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019



*outras infecções (conjuntivite, enterocolite, onfalite, infecção de sítio cirúrgico); IPCSL - infecção primária da corrente sanguínea confirmada laboratorialmente; ITU- infecção do trato urinário

Concordante com a maioria dos outros trabalhos expostos na Tabela 01, a IPCS é a IRAS mais prevalente e diferentemente, a pneumonia não é uma das principais infecções desta unidade.

4.1- Infecção primária de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada

A infecção primária da corrente sanguínea é a IRAS mais comum entre os neonatos. Recém-nascidos, e especialmente os prematuros, são mais suscetíveis a infecções da corrente sanguínea devido à pobre integridade da pele, imaturidade do sistema imunológico, procedimentos invasivos repetidos, exposição à muitos cuidadores e à um ambiente propício à colonização microbiana anormal (51).

De acordo com um inquérito europeu de prevalência pontual, realizado em 2011 e 2012, baseado na metodologia do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC), a IPCSL foi responsável por 44,6% de todas as infecções associadas à assistência à saúde nesta população (52).

Bebês prematuros que apresentam IPCSL têm uma alta taxa de mortalidade, baixo crescimento e prejuízos no neurodesenvolvimento, bem como internação prolongada, levando ao aumento dos custos médicos (53). Em uma meta-análise recente, foi demonstrada uma taxa de mortalidade atribuível agrupada de 8% por esta condição em neonatos (51).

Uma revisão sistemática da literatura conduzida por brasileiros observou que baixo peso ao nascer, prematuridade e maior tempo de uso do cateter estão relacionados a maior incidência de IPCSL em neonatos (54). A administração de nutrição parenteral também é uma variável frequentemente associada (55).

A infecção primária de corrente sanguínea foi a principal IRAS da unidade do presente estudo neste período, contabilizando 190 episódios.

A densidade de infecção de IPCSL dos 5 anos agrupados foi de 10,8 episódios por 1.000 CVC/dia, considerando 190 episódios e 17.522 CVC/dia. A evolução durante o período está demonstrada no Gráfico 04.

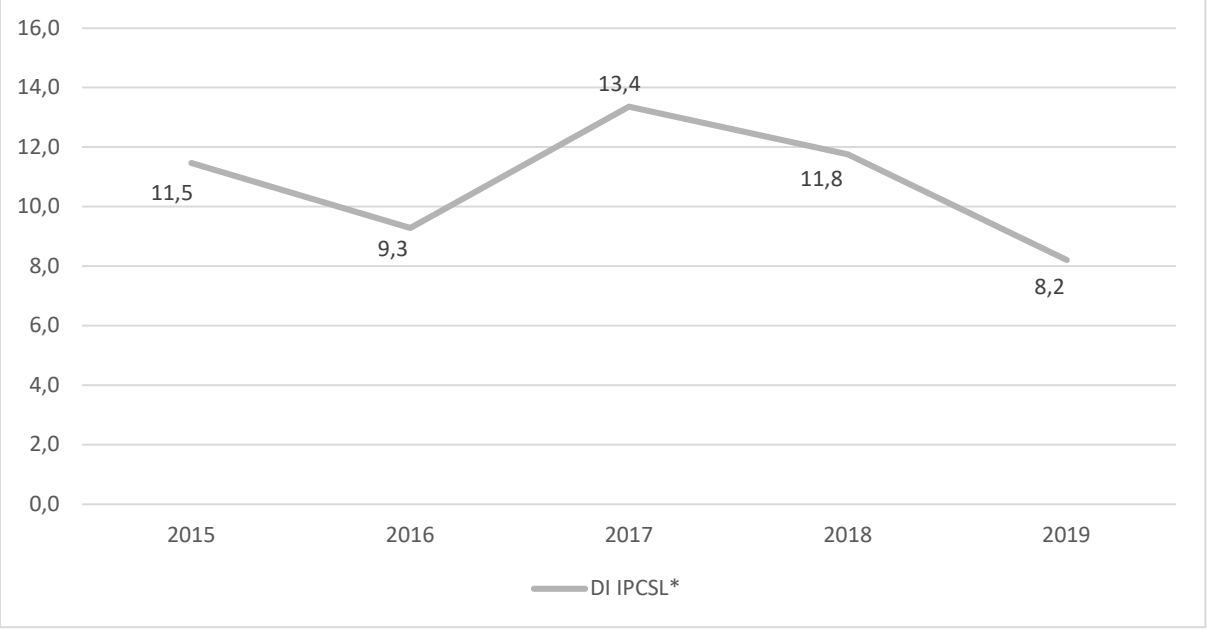
A Tabela 02 contém dados resumidos de estudos que abordam a densidade de incidência de IPCSL em UTIs neonatais de diversos países. O trabalho conduzido por Worth e colegas apresentou as menores taxas, demonstrando densidade de incidência de 2,2 episódios por 1.000 CVC/dia quando consideradas todas as faixas de peso ao nascer (56). Os estudos brasileiros demonstraram DI variando de 3,0 a 17,3 IPCSL/1.000 CVC-dia.

Tabela 2- Densidade de incidência de IPCSL, faixa de peso ao nascimento mais acometida e faixas de peso ao nascimento incluídas de outros estudos

Autor	Ano	País	Densidade de Incidência IPCSL*	Faixa de PN mais acometida	Faixa de PN incluídas
Hsu, HE (57)	2013-2018	Estados Unidos	0,72	...	>1500g
Hsu, HE (57)	2013-2018	Estados Unidos	1,56	...	≤1500g
Worth, LJ (56)	2008-2016	Austrália	2,2	≤750g	Todas
Couto, RC (50)	1993-2002	Brasil	3,09	>2500g	Todas
Thatrimontrichai, A (58)	2014-2016	Tailândia	3,18	...	Todas
Bolat, F (43)	2009-2011	Turquia	3,64	1000-1500g	Todas
Cartwright, DW (59)	1984-2002	Inglaterra	3,82	<750g	Todas
Blanchard, AC (60)	2007-2011	Canadá	4	751-1000g	Todas
Crivaro, V (39)	2006-2010	Itália	5,86	≤750g	Todas
Geldenhuys, C (61)	2012-2013	África do Sul	5,9	...	Todas
Scamardo, MS (38)	2013-2017	Itália	7,16	≤750g	Todas
Dubbink-Verheij, GH (62)	2006-2013	Holanda	9	>1500g	Todas
Dueñas, L (63)	2007-2009	El Salvador	9,9	...	Todas
Orsi, GB (41)	2003-2006	Itália	12,5	≤1000g	Todas
Olsen, AL (64)	2005	Dinamarca	13,3	...	Todas
Freitas, FTM (65)	2014-2016	Brasil	13,59	<1500g	Todas
Urzedo, JE (47)	1997-2012	Brasil	17,3	...	Todas
Brito, DC (48)	2006-2009	Brasil	17,3	...	Todas
Kilic, A (44)	2011-2012	Turquia	18,34	≤1000g	Todas
van der Zwet, WC (66)	1998-2000	Holanda	21,87	<1000g	Todas
Abdel-Wahab, F (45)	2009-2010	Egito	23,1	...	Todas

* por 1.000 CVC/dia; IPCSL- infecção primária de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada; PN- peso ao nascimento

Gráfico 4- Densidade de incidência de IPCSL – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019



*por 1.000 CVC/dia; DI IPCSL- densidade de incidência de infecção primária de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada.

A faixa de peso ao nascimento mais acometida foi a dos menores de 750g, exibindo DI de 18,5/1.000 CVC/dia, seguida de forma decrescente pelas outras faixas de peso (Tabela 03). O tempo entre o nascimento e a infecção teve média de 25 dias e mediana de 14.

Tabela 3- Densidade de incidência de IPCSL por faixa de peso ao nascimento – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019

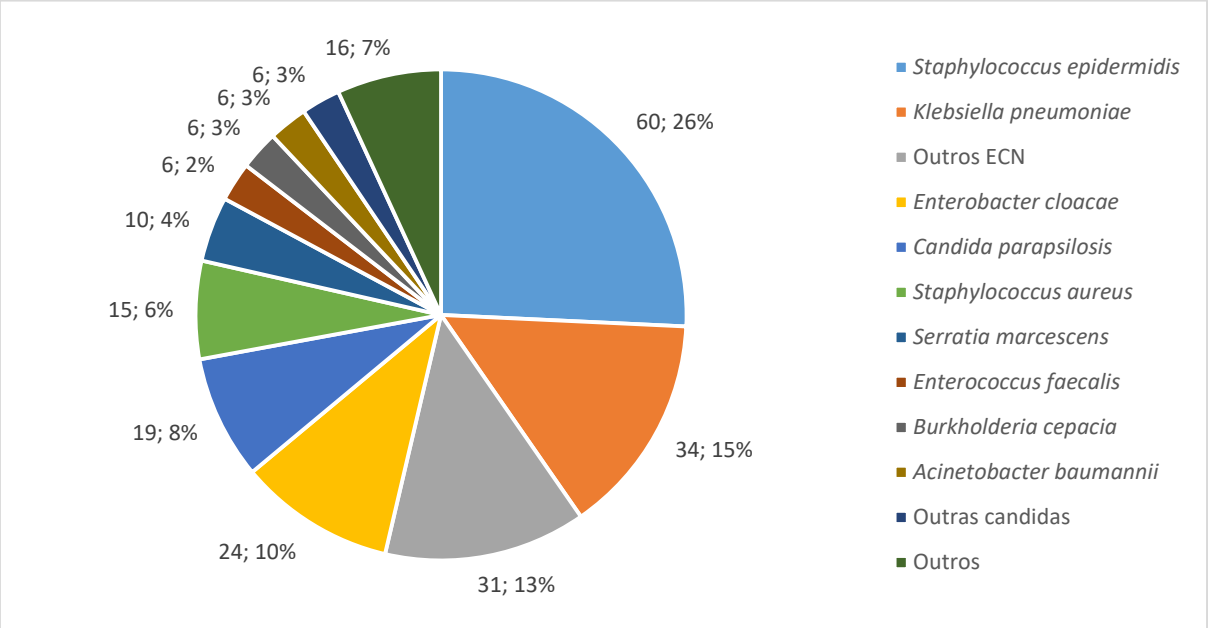
Faixa de peso ao nascimento	<750g	750-999g	1000-1499g	1500-2499g	≥2500g
DI IPCSL-CVC*	18,5	15,8	10,4	7,5	5,5

*por 1.000 CVC/dia; DI IPCSL- densidade de incidência de infecção primária de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada

Duzentos e trinta e três microrganismos foram identificados nos 190 episódios de IPCSL. Bactérias gram-positivas contabilizaram 48,1% dos episódios, seguidas pelas gram-negativas em 40,8% e fungos em 11,2%.

O principal agente isolado foi o *S. epidermidis*, em 60 episódios (25,8%), seguido pela *K. pneumoniae* em 34 episódios (14,6%) e outros estafilococos coagulase negativos (Gráfico 05). Entre as bactérias gram-positivas, os estafilococos coagulase-negativa foram isolados em 91 episódios. Já a família das Enterobacteriaceae foi a principal identificada dentre as bactérias gram-negativas e a *Candida parapsilosis,* foi o fungo mais prevalente.

Gráfico 5- Microrganismos causadores de IPCSL tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019 (N=233)



ECN- estafilococos coagulase negativa

Esta distribuição dos patógenos implicados com infecções de corrente sanguínea tardias é semelhante à outros estudos, com os estafilococos coagulase-negativa sendo o grupo de microrganismos mais incidente e pequena representatividade dos bacilos gram-negativos não fermentadores (7, 66, 67).

Diferentemente de diversas outras unidades onde a *Candida albicans* é mais incidente, a *Candida parapsilosis* foi responsável pela maioria das candidemias no período (68, 69). Curiosamente, em 2012 foi publicada uma carta ao editor destacando um aumento na incidência de *Candida* não *albicans* nas UTIs neonatais da Índia (70).

O perfil de sensibilidade antimicrobiana das bactérias gram-positivas isoladas está demonstrado na Tabela 04. A frequência de *S. aureus* e estafilococos coagulase-negativa resistentes a oxacilina foi de 20% e 96,7%, respectivamente. Entre os enterococos a sensibilidade à ampicilina foi presente em 100% dos isolados.

Tabela 4- Frequência de sensibilidade antimicrobiana de bactérias gram-positivas causadoras de IPCSL tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019

Antibiótico	**Microrganismos**				
	S. epidermidis (60)	Outros ECN (31)	*S. aureus* (15)	*Enterococcus* spp. (6)	Gram-positivos (112)
Ampicilina	...	...	...	100%	5,00%
Ciprofloxacino	20%	77,4%	67%	...	...
Clindamicina	27%	19,3%	46,7%	...	...
Estreptomicina (HL)	...	...	...	100%	...
Gentamicina (HL)	...	...	...	83%	...
Linezolida	100%	100%	100%	100%	100%
Oxacilina	5%	0%	80,0%	...	17,2%
SMX-TMP	28,3%	93,5%	100%	...	...
Vancomicina	100%	100%	100%	100%	100%
Teicoplanina	88,3%	96,8%	100%	100%	93,4%

HL- high level; ECN- estafilococos coagulase-negativa; SMX-TMP- sulfametoxazol + trimetropima

Evolutivamente, os estafilococos coagulase-negativa apresentaram queda na frequência de sensibilidade à oxacilina durante os anos e uma variação, também, na sensibilidade à teicoplanina, conforme é possível verificar na Tabela 05.

Tabela 5- Frequência evolutiva da sensibilidade antimicrobiana dos estafilococos coagulase negativos causadores de IPCSL tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019

Antibiótico	**2015 (22)**	**2016 (17)**	**2017 (29)**	**2018 (15)**	**2019 (8)**
Oxacilina	13,7%	0%	3%	0%	0%
Vancomicina	100%	100%	100%	100%	100%
Teicoplanina	90,9%	82,4%	89,7%	100%	100%

O perfil de sensibilidade antimicrobiana das bactérias gram-negativas isoladas está demonstrado na Tabela 06. Menos de 55% das enterobactérias apresentavam sensibilidade às cefalosporinas de terceira e quarta geração. Entre os bacilos gram-negativos não fermentadores de glicose o antimicrobiano com maior taxa de sensibilidade foi meropenem (93,3%). Considerando todas as bactérias gram-negativas, o meropenem e a amicacina foram os antimicrobianos com maior taxa de sensibilidade, 95,8% e 91,6% respectivamente. Todos os agentes isolados que apresentavam resistência ao meropenem ou amicacina foram sensíveis in vitro à colistina.

Tabela 6- Frequência de sensibilidade antimicrobiana de bactérias gram-negativas causadoras de IPCSL tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019

Antibiótico	**Microrganismos**					
	K. pneumoniae (34)	*E. cloacae* (24)	Outras Enterobactérias (46)	*A. baumannii* (6)	*B. cepacia* (6)	Gram-negativas (95)
Amicacina	97%	100%	97,8%	100%	NA	91,6%
Ampicilina	NA	NA	6,5%	NA	NA	3,2%
Cefepime	38,2%	38%	65,2%	66,7%	NA	52,6%
Ceftazidima	38,2%	38%	65,2%	50%	83,3%	57,9%
Ceftriaxona	38,2%	38%	65,2%	0%	NA	46,3%
Ciprofloxacino	44,1%	96%	93,47%	83,3%	NA	69,5%
Ertapenem	91,2%	84%	91,3%	0%	NA	75,8%
Gentamicina	44,1%	100%	100%	100%	NA	72,6%
Imipenem	91,2%	100%	100%	83,3%	NA	80%
Meropenem	91,2%	100%	100%	83,3%	100%	95,8%
PTZ	64,7%	60%	78,2%	NA	NA	54%

BGNNF- bacilo gram-negativo não fermentador; NA- não se aplica; PTZ- piperacilina/tazobactam

Durante os anos do estudo, a sensibilidade da *Klebsiella pneumoniae* aos carbapenêmicos apresentou menor taxa em 2015 com 71,4%. A sensibilidade à amicacina não teve variação significativa durante o período (Tabela 07).

Tabela 7- Frequência evolutiva da sensibilidade antimicrobiana da Klebsiella pneumoniae causadora de IPCSL tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019

Antibiótico	**Ano (N)**				
	2015 (7)	2016 (2)	2017 (6)	2018 (16)	2019 (3)
Amicacina	100%	100%	100%	93,7%	100%
Cefepime	71,4%	50%	33,3%	12,5%	100%
Ceftazidima	71,4%	50%	33,3%	12,5%	100%
Ceftriaxona	71,4%	50%	33,3%	12,5%	100%
Ciprofloxacino	71,4%	100%	33,3%	18,8%	100%
Ertapenem	71,4%	100%	83,3%	100%	100%
Gentamicina	71,4%	50%	50%	18,8%	100%
Imipenem	71,4%	100%	83,3%	100%	100%
Meropenem	71,4%	100%	83,3%	100%	100%
Piperacilina/ Tazobactam	71,4%	100%	83,3%	50%	66,7%

A abordagem da antibioticoterapia empírica para o recém-nascido com suspeita de infecção de corrente sanguínea é bem descrita no item referente à sepse neonatal clínica tardia.

A terapia antifúngica empírica deve ser considerada se os bebês apresentarem trombocitopenia (<100.000 plaquetas/mm3), exposição às cefalosporinas de amplo espectro ou carbapenêmicos e idade gestacional inferior a 28 semanas. A anfotericina B deve ser escolhida para terapia empírica e o fluconazol deve ser reservado para profilaxia (71).

Considerando que bebês bacterêmicos têm menores complicações relacionadas à infecção quando o CVC é removido prontamente, esta conduta é fortemente recomendada. Uma única hemocultura positiva para *S. aureus* ou um bacilo gram-negativo não entérico exige a remoção do cateter. Para neonatos com uma cultura positiva para estafilococos coagulase-negativa pode-se tentar o manejo conservador sem a remoção do cateter central, porém a documentação de hemoculturas negativas subsequentes é crucial (72).

Para o tratamento de estafilococos coagulase-negativa ou *S. aureus* resistente à oxacilina ou *Enterococcus* spp. resistente à ampicilina, vancomicina é a terapia de escolha (73, 74). Independente do modelo utilizado, o monitoramento do nível sérico terapêutico da vancomicina é essencial no recém-nascido, devido à rápida maturação da função renal nas primeiras semanas de vida. É recomendado um esquema posológico que atinja uma área sob a curva sobre a CIM (concentração inibitória mínima) de 400mg·h/L (75).

Considerando o tratamento das bactérias gram-negativas mais prevalentes, se a *Klebsiella pneumoniae* não for produtora de ESBL (beta lactamase de espectro estendido) os antimicrobianos que podem ser utilizados consistem em uma cefalosporina de terceira geração (cefotaxime) ou amicacina (73, 76); se produtora de ESBL a terapia de escolha baseia-se em um carbapenêmico (meropenem) (77).

Algumas espécies bacterianas expressam AmpC constitutivamente, como é o caso do *Enterobacter cloacae* e *Serratia marcescens*, e por esse motivo a utilização de cefalosporinas de terceira geração não é indicada. Para o tratamento de infecções graves causadas por essas bactérias a terapia de escolha é um carbapenêmico se sensível in vitro. O cefepime pode ser utilizado em casos selecionados (73, 78).

Para IPCSL não complicada causada por estafilococos coagulase-negativa, 10 dias de tratamento é o recomendado, uma duração mais curta (5 a 7 dias) pode ser aceitável se o cateter for removido (74). Um curso de 14 dias de antibióticos pode ser suficiente para a bacteremia causada por *S. aureus* se não houver complicações (endocardite, tromboflebites) (74).

Para bacteremias causadas por bactérias gram-negativas a duração do tratamento deve ser de 7 a 10 dias se o cateter for removido e de 10 a 14 dias se o cateter for mantido (74).

4.2- Sepse neonatal clínica tardia

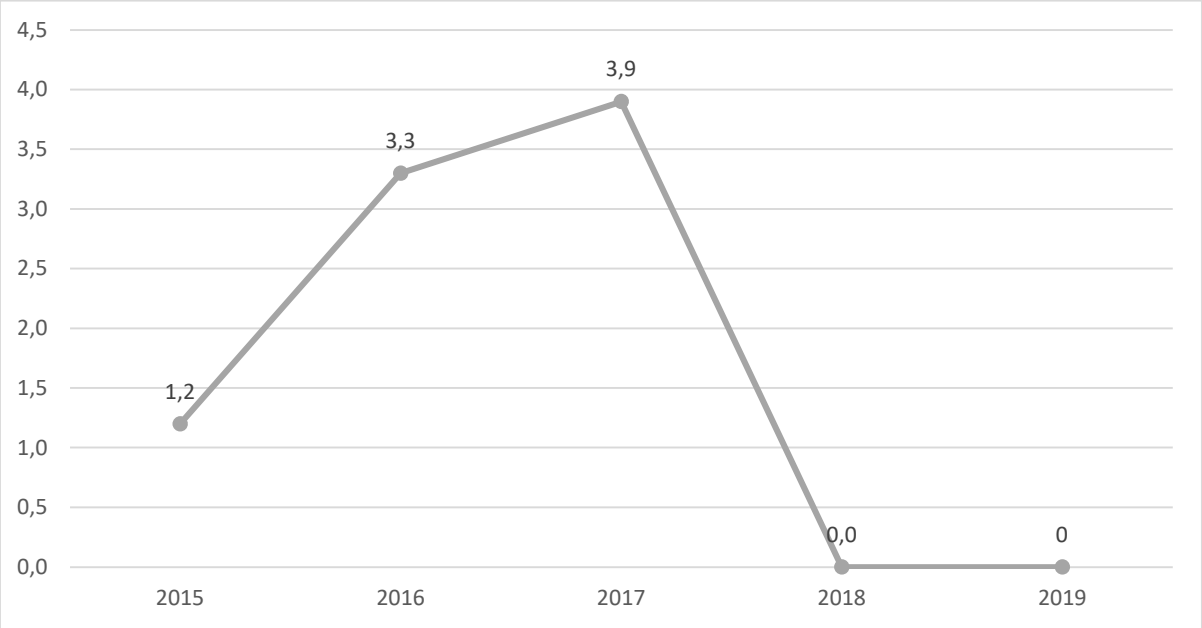
A sepse neonatal suspeita é uma entidade clínica, enraizada culturalmente nas unidades de terapia intensiva neonatal e é definida pela presença de sinais ou sintomas relacionados à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), atribuída à etiologia bacteriana, na ausência de cultura positiva (79).

Sua incidência é amplamente subnotificada, visto que a maioria dos estudos sobre sepse neonatal tardia possuem como critérios de inclusão a positividade de uma cultura de um sítio considerado estéril. No estudo brasileiro multicêntrico conduzido pela rede brasileira de pesquisas neonatais, entre os 1370 indivíduos de baixo peso ao nascimento que foram acompanhados, 22,9% foram diagnosticados com sepse neonatal suspeita após 72 horas de vida (4). Outros dois estudos nacionais, demonstraram incidência entre 11,4 e 38,5% (80, 81).

No relato da Rede de Pesquisa Neonatal do NICHD, apesar de 56% de 6215 RN de muito baixo peso ao nascimento acompanhados terem recebido antibióticos por 5 ou mais dias, somente 21% apresentou infecção comprovada por culturas positivas (7). Já quando se consideram RN de extremo baixo peso ao nascimento, outro relato da mesma rede demonstrou que 25% dos indivíduos receberam antimicrobianos por 5 ou mais dias apesar de culturas negativas (82).

Houve 39 episódios de sepse clínica tardia durante o período do estudo, sendo 30 associados a cateter venoso central. A densidade de incidência (DI) acumulada de sepse clínica tardia foi de 2,22 episódios por 1.000 CVC/dia, considerando 17.522 CVC/dia e 39 episódios. No gráfico 06 está representada a evolução da DI durante o período estudado, sendo possível verificar a ausência desta IRAS nos anos 2018 e 2019.

Gráfico 6- Densidade de incidência* de sepse clínica tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019



*por 1.000 CVC/dia

A faixa de peso ao nascimento mais acometida foi a dos indivíduos nascidos entre 750 e 999g, seguido pela faixa com 2500g ou mais (Tabela 08). A média do tempo entre nascimento e a infecção foi de 21,7 dias e mediana de 9 dias. O sexo masculino contribuiu com 20 (51,2%) episódios e o feminino com 19.

Tabela 8- Densidade de incidência de sepse clínica tardia por faixa de peso ao nascimento – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019

Faixa de peso ao nascimento	<750g	750-999g	1000-1499g	1500-2499g	≥2500g
DI SCT*	1,7	4,1	0,7	0,8	2,1

*por 1.000 CVC/dia; DI SCT- densidade de incidência de sepse clínica tardia

A taxa de mortalidade desta apresentação clínica tem variação significativa entre os estudos. Em uma coorte indiana com mais de 13.000 RN incluídos de dados compilados de sepse neonatal precoce e tardia, o risco relativo para mortalidade dos indivíduos com sepse clínica foi consideravelmente menor que os episódios com cultura positiva (8,79 versus 32,6) (83).

Outros dois estudos demonstraram resultados compatíveis, um consiste de outra coorte indiana com mortes exclusivamente nos indivíduos com cultura positiva e outro um estudo prospectivo norte-americano com 15,1% de mortalidade no grupo cultura positiva e 8,5% no

grupo sepse clínica (13, 84). Desfechos divergentes foram observados em coorte multicêntrica brasileira, onde houve 34,2% de mortalidade nos RN com sepse suspeita e 26,6% nos RN com cultura positiva (4).

Os principais motivos para a persistente aceitação deste diagnóstico baseiam-se no fato da baixa sensibilidade da hemocultura nesta população e da pouca especificidade de seus achados clínicos (85, 86).

Neonatos, por todas as características prematuras do sistema imune, podem apresentar quadro compatível com sepse mesmo com concentrações baixas de bactérias no sangue, Kellogg e colegas demonstraram que dois terços dos RN com sepse apresentaram contagens menores que 10 UFC por mL de sangue (87). Somado a este fato, existe uma dificuldade em se obter quantidade suficiente de amostra para inoculação no frasco de hemocultura (88). Essas peculiaridades reduzem a sensibilidade da hemocultura e sendo assim os resultados negativos devem ser analisados cautelosamente.

Primeiramente, o volume de sangue coletado para a hemocultura deve ser adequado. Atualmente considera-se a recomendação de coletar 0,5 – 1mL de sangue de dois sítios no momento do início dos sintomas (1). Em estudo conduzido por Schelonka e colegas, demonstrou-se que a sensibilidade da hemocultura reduz em 10 a 40% quando 0,5mL é inoculado em comparação a 1mL (89).

Recentemente, um método molecular de diagnóstico chamado reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) provou-se mais sensível que a hemocultura, determinando a carga de microrganismos e provendo resultados mais rapidamente (<24h). O tempo necessário para o resultado final de culturas positivas varia entre 24 a 72h, enquanto resultados negativos levam aproximadamente 5 dias (90).

Stranieri e colegas demonstraram que enquanto a hemocultura conseguiu detectar o agente etiológico em somente 41,4% de 70 RN com evidência laboratorial e clínica de sepse, a qPCR teve positividade de 91,4% (85). Um estudo alemão incluindo 133 RN de muito baixo peso ao nascimento, evidenciou positividade de 51% da qPCR e 26% da hemocultura (91). Esses resultados podem ser relacionados a sepse com bacteremia em níveis inferiores ao limite de detecção de métodos convencionais de cultura e, sendo assim, diversos episódios de sepse suspeita seriam reclassificados se utilizássemos outros métodos rotineiramente.

Removendo a incognoscível porcentagem de crianças que podem realmente ter uma infecção bacteriana que não pode ser detectada com sucesso por técnicas adequadas de hemocultura, existe uma gama de diagnósticos diferenciais de SIRS que não devem ser desprezados. Mal formações cardíacas, hemorragias encefálicas, convulsões e infecções virais, são alguns destes (79).

A utilização de biomarcadores como ferramenta auxiliar no diagnóstico da sepse neonatal foi proposta por décadas, especialmente para afastar a existência de uma infecção e na suspensão de antimicrobianos. Um marcador ideal seria aquele com a maior sensibilidade e especificidade possível, no intuito de não ignorar um único evento de sepse e também capaz de não diagnosticar falsos positivos resultando em uso desnecessário de antimicrobianos (92).

A proteína C reativa (PCR), uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado, é um dos biomarcadores mais amplamente utilizados e estudados. Dados de uma recente meta-análise sobre a acurácia da PCR, medida em um único momento, no diagnóstico de sepse neonatal, evidenciaram uma sensibilidade de 69%, especificidade de 77%, valor preditivo positivo de 3,83 e valor preditivo negativo de 0,38 (93). Os parâmetros considerados padrão-ouro para comparação divergiam entre os estudos, sendo incorporados quadro clínico e positividade de hemoculturas, em associação ou isolados.

Medidas seriadas da PCR aparentemente apresentam superioridade em relação a uma aferição isolada. Em 1998, Benitz e colegas constataram que a mensuração da PCR em 3 momentos distintos, com pelo menos 8 horas de intervalo, demonstra um valor preditivo negativo para sepse neonatal tardia comprovada ou suspeita de 98,7% (94). Outro estudo evidenciou que a medida da contagem de leucócitos no momento da suspeita de infecção e da PCR 24 horas após, apresentam um valor preditivo negativo de 93% (95).

O tratamento proposto pelos livros texto de neonatologia para a sepse neonatal suspeita é de 7 a 14 dias (96), porém a maioria dos estudos que baseiam esta recomendação são observacionais e retrospectivos, podendo resultar em uso desnecessariamente prolongado de antimicrobianos (97).

Diversos efeitos deletérios estão relacionados ao uso de antimicrobianos no período neonatal, além da amplamente discutida resistência antimicrobiana. Em revisão sistemática publicada em 2017, demonstrou-se que o uso de antimicrobianos no período neonatal eleva o risco de efeitos adversos precoces como enterocolite necrotizante, mortalidade e infecções

fúngicas invasivas (98). Considerando desfechos a longo prazo, também é observada relação com obesidade, diabetes mellitus, asma e doenças inflamatórias intestinais (99).

No estudo conduzido por Saini e colegas, neonatos com mais de 1000g ao nascimento, idade gestacional maior que 30 semanas e suspeita de sepse neonatal tardia ou precoce foram incluídos. Se houvesse remissão clínica e hemoculturas negativas em 48 a 96 horas, eram randomizados em dois grupos: 1 grupo suspenderia os antimicrobianos e outro completaria o curso total de 7 dias. Vinte e cinco indivíduos em cada braço completaram o estudo; não houve diferença estatística em falha de tratamento (p=0,23) (96).

Um estudo quase-experimental, conduzido no Texas – EUA, demonstrou que não houve diferenças entre desfechos de segurança (como mortalidade, reintrodução de antimicrobianos em 14 dias e incidência de enterocolite necrotizante) entre os períodos do ensaio. No período intervenção o tratamento total recomendado para sepse neonatal com cultura negativa e para pneumonia era de 5 dias. Adicionalmente foi demonstrado que houve redução significativa no consumo de antimicrobianos entre os períodos (97).

Considerando as informações acima, recomenda-se que para neonatos com quadro clínico compatível com sepse tardia sejam coletadas 2 amostras de hemoculturas antes do início de antimicrobianos, com volume mínimo de 0,5mL. Se houver cateter venoso central, coletar uma amostra do cateter e uma periférica. Adicionalmente, incluir no rastreio inicial PCR, hemograma, punção liquórica, urocultura (se maior que 6 dias de vida), radiografia de tórax e cultura de secreção traqueal se suspeita de PAV ou traqueobronquite, repetindo-se o hemograma e PCR em 48 horas.

Os antimicrobianos empíricos a serem utilizados no HCFMUSP, se não houver alterações quimiocitológicas do líquido cefalorraquidiano consistem de Vancomicina e Amicacina, considerando o perfil microbiológico e de sensibilidade antimicrobiana da unidade (Tabela 02 e Tabela 04).

Após esta avaliação inicial, considerar a evolução clínica e laboratorial do paciente. Neonatos que apresentarem hemograma e PCR sem alterações nas duas aferições recomendadas, associado a culturas parciais negativas ou negativas com 72 horas do início da coleta e boa evolução clínica, podem ter antimicrobianos suspensos. O racional para esta recomendação consiste no alto valor preditivo negativo de valores normais de PCR seriados e também na evidência que 98% das culturas recomendadas apresentam tempo de positividade menor que 48 horas (100).

Indivíduos que apresentarem melhora clínica com 72 horas, porém demonstrarem alterações laboratoriais (PCR) nas medidas 0 e 48 horas, poderão ter antimicrobianos suspensos com 5 dias de terapia total se culturas negativas. O ensaio clínico randomizado e o estudo quase-experimental citados acima são evidências científicas que corroboram esta recomendação (96, 97), associado ao fato, também já comentado, que culturas negativas podem ser resultado de bacteremias de baixa concentração, onde 5 dias são suficientes para a terapia (88).

4.3- Infecção do trato urinário tardia

As infecções do trato urinário (ITUs) são comuns entre bebês admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) e são mais comuns em bebês de muito baixo peso ao nascimento (<1.500 g) (101). A incidência pode variar de 0,1 a 1% em todos os neonatos e 4 a 25% em neonatos prematuros (102).

A ocorrência de ITU nos primeiros 3 dias de vida é relatada como rara (0% –1%) nos Estados Unidos e até 1,8% nos países em desenvolvimento. Mesmo em bebês prematuros, praticamente nenhum caso é detectado nas primeiras 24 horas de vida (103).

Entre as infecções relacionadas à assistência à saúde no período neonatal, é bem menos frequente quando comparada a pneumonia e infecção da corrente sanguínea, ocupando da terceira à quinta topografia mais frequentemente acometida (44, 104, 105). Porém, também trata-se de uma infecção menos vigiada globalmente (106).

Nacionalmente, a Agência de Vigilância Sanitária não caracteriza esta IRAS como de notificação obrigatória e existem poucos estudos brasileiros descrevendo sua prevalência e agentes etiológicos relacionados. Em 2014, Marco e colegas descreveram uma prevalência de 3,27% de infecção do trato urinário em uma unidade de terapia intensiva neonatal do Rio Grande do Sul (107); outro estudo Brasileiro conduzido no Paraná demonstrou que entre 144 episódios de IRAS comprovadas microbiologicamente, 14% consistiu de ITU (108). Quando considerada ITU associada à cateterismo vesical de demora (CVD) em UTI neonatal, Romanelli e colegas, descreveram uma densidade de incidência de 3,3 episódios por 1.000 CVD/dia no período estudado (109).

A ITU em neonatos pode ser secundária à bacteremia, mas também pode começar como infecção primária do trato urinário levando à bacteremia secundária (101). Frequentemente, é difícil reconhecer se a ITU foi a causa ou o resultado da bacteremia. Em uma coorte norte-americana de 6681 bebês com 8029 culturas de urina obtidas por cateterismo ou punção suprapúbica, foi verificado que 13% das ITUs em bebês internados em uma UTIN eram concordantes com as hemoculturas. As ITUs por *S. aureus* foram mais prováveis de serem concordantes (38%), seguidas por *Candida* spp. (23%). Embora as bactérias gram-negativas fossem os organismos causadores mais frequentes de ITUs neonatais, eles eram concordantes com as hemoculturas em apenas 6% (101).

Fatores de risco de ITU nesta população incluem sexo masculino, prematuridade, baixo peso ao nascimento, uso de antimicrobianos de amplo espectro e mal formações do trato urinário (110-112).

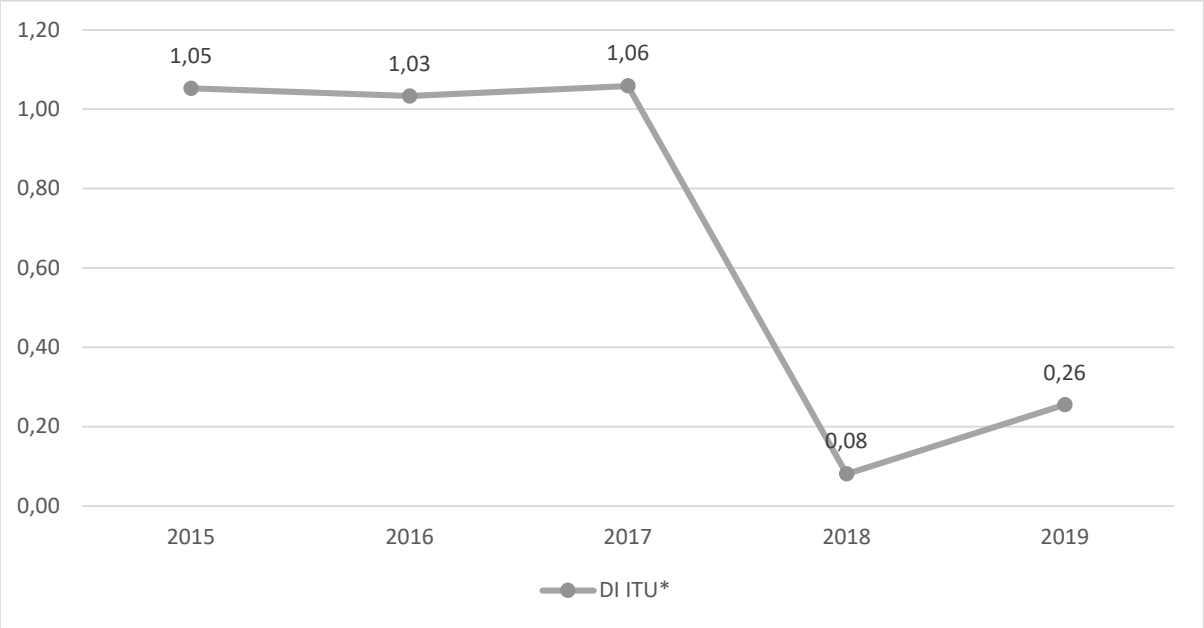
As manifestações clínicas da ITU neonatal são semelhantes ao quadro clínico de sepse, embora os sintomas digestivos são mais frequentes. Os achados mais frequentes são febre, vômito, irritabilidade ou letargia e icterícia. Em estudo prospectivo, realizado por Sastre e colegas, a febre foi o sinal mais incidente, seguida do vômito (113).

Nem a presença ou a ausência de piúria são evidências totalmente confiáveis a favor ou contra o diagnóstico de ITU. Em 27% das amostras de urina não centrifugadas coletadas por aspiração supra púbica de bebês com ITU, menos de 10 leucócitos por campo de grande aumento estavam presentes (114). Landau e colaboradores relataram que, entre crianças menores de 4 meses com culturas de urina positivas, 4 de 49 (8,2%) com pielonefrite aguda diagnosticada na cintilografia renal tinham menos de 5 leucócitos por campo de grande aumento (115).

O padrão ouro para o diagnóstico é uma urocultura positiva para um único organismo. O valor de corte para uma cultura "positiva" via aspiração supra púbica ou coleta por cateterização vesical varia na literatura entre: 1) maior ou igual a 10.000 unidades formadoras de colônias (UFC) por mililitro de um único organismo, associada a piúria, ou 2) maior ou igual a 50.000 UFC/mL de um único organismo (116).

No presente estudo houve 43 episódios de ITU no período, sendo 20 (46,5%) no sexo masculino e 23 no sexo feminino. A densidade de incidência acumulada foi de 0,70 episódios por 1.000 pacientes/dia, considerando 61.271 pacientes/dia. A evolução da DI está demonstrada no Gráfico 07, podendo visualizar queda em 2018 e 2019 em relação aos anos anteriores.

Gráfico 7- Densidade de incidência e episódios de ITU – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019



*por 1.000 pacientes/dia; ITU- infecção do trato urinário

Densidades de incidência similares são demonstradas em outros estudos de países em desenvolvimento, como os conduzidos por Abdel-Wahab (0,75 episódios por 1.000 pacientes/dia) e Couto e colegas (0,71) (45, 50). Porém a encontrada neste estudo, apresenta-se maior que demonstradas em estudos brasileiro (49), italiano (38) e turco (43).

Neste estudo, a faixa de peso ao nascimento mais acometida por ITU foi a dos 1000-1499g, exibindo DI ITU de 0,9/1.000 pacientes/dia, conforme demonstrado na Tabela 09. O tempo entre o nascimento e a infecção teve média de 42,2 dias e mediana de 23.

Tabela 9- Densidade de incidência de ITU por faixa de peso ao nascimento – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019

Faixa de peso ao nascimento	<750g	750-999g	1000-1499g	1500-2499g	≥2500g
DI ITU*	0,8	0,8	0,9	0,5	0,8

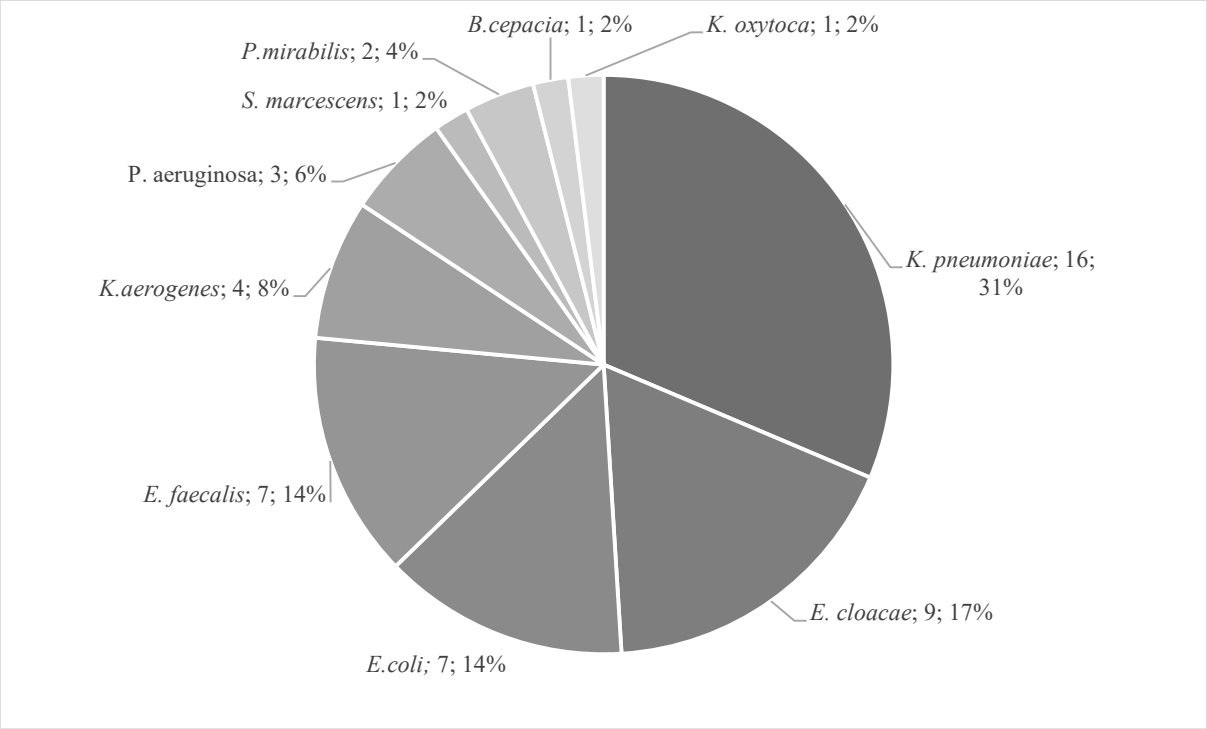
*por 1.000 pacientes/dia; ITU- infecção do trato urinário

Cinquenta e uma bactérias foram isoladas nos 43 episódios de ITU. Bactérias gram-negativas contabilizaram 86,3% dos episódios, seguidas pelas gram-positivas em 13,7%.

O principal agente isolado foi a *K. pneumoniae*, em 16 episódios (31,4%), seguido pela *E. cloacae* em 9 episódios (17,6%) e *E. coli* (Gráfico 08), sendo as Enterobactérias a principal

família identificada neste grupo. Entre as gram-positivas, os Enterococos foram isolados em 7 episódios (14%).

Gráfico 8- Microrganismos causadores de ITU tardia (N=51) – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019



A microbiologia da ITU nosocomial neonatal atual é dramaticamente diferente daquela observada em unidades de terapia intensiva neonatal na década de 1970, a *E. coli* foi suplantada por outros gêneros de Enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Candida* spp. e estafilococos coagulase-negativa (117).

Dados sobre os principais patógenos associados a infecção do trato urinário adquirida na UTI neonatal baseiam-se, na maioria, em estudos unicêntricos. Bacilos gram-negativos são os principais agentes isolados (102, 113, 118-120), sendo *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* os predominantes.

O perfil de sensibilidade antimicrobiana das bactérias Gram-negativas isoladas está demonstrado na Tabela 10. A sensibilidade geral às cefalosporinas de terceira e quarta geração e gentamicina apresenta-se baixa, menos de 70%. Meropenem e amicacina foram os antimicrobianos com maior preservação de sensibilidade, 97,7% e 90,9% respectivamente.

Todos os agentes isolados que apresentavam resistência ao meropenem ou amicacina eram sensíveis in vitro à colistina.

Analisando o perfil de sensibilidade antimicrobiana evolutiva das Enterobactérias foi possível verificar manutenção de 100% de sensibilidade ao Meropenem durante os anos incluídos e pequena variação na sensibilidade à gentamicina (Tabela 11).

A única bactéria gram-positiva identificada foi o *E. faecalis,* que apresentou 100% de sensibilidade à ampicilina, vancomicina e linezolida.

Tabela 10- Frequência de sensibilidade antimicrobiana de bactérias gram-negativas causadoras de ITU tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019

Antibiótico	**Microrganismos**			
	K. pneumoniae (16)	*E. cloacae* (9)	*E. coli* (7)	Gram-negativas (44)
Amicacina	93,7%	77,7%	100%	90,9%
Ampicilina	NA	NA	28,5%	6,8%
Cefepime	43,7%	44,4%	85,7%	63,6%
Ceftazidima	43,7%	44,4%	85,7%	65,9%
Ceftriaxona	43,7%	44,4%	85,7%	56,8%
Ciprofloxacino	37,5%	100%	85,7%	72,7%
Ertapenem	93,8%	77,7%	100%	86,4%
Gentamicina	43,8%	77,7%	100%	68,2%
Imipenem	100%	88,8%	100%	84,1%
Meropenem	100%	100%	100%	97,7%
Piperacilina/ Tazobactam	81,3%	66,7%	100%	79,5%

NA- não se aplica

Tabela 11- Frequência evolutiva da sensibilidade antimicrobiana das enterobactérias causadoras de ITU tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019

Antibiótico	**Ano (N)**				
	2015 (10)	2016 (8)	2017 (18)	2018 (1)	2019 (3)
Amicacina	90%	87,50%	94,4%	100%	100%
Ampicilina	10%	12,50%	5,6%	NA	0%
Cefepime	70%	50,00%	61,1%	100%	66,7%
Ceftazidima	70%	50,00%	61,1%	100%	66,7%
Ceftriaxona	70%	50,00%	61,1%	100%	66,7%
Ciprofloxacino	80%	100,00%	55,5%	100%	66,7%
Ertapenem	100%	75,00%	100%	100%	100%
Gentamicina	80%	87,50%	55,5%	100%	66,7%
Imipenem	90%	100%	100%	100%	100%
Meropenem	100%	100%	100%	100%	100%
Piperacilina/ Tazobactam	80%	75%	94,4%	100%	66,7%

Pacientes com suspeita de ITU nosocomial frequentemente recebem vancomicina e um aminoglicosídeo como terapia inicial devido ao papel significativo dos estafilococos coagulase-negativa e enterococos. A decisão de usar outro esquema é baseada no recebimento prévio de antibióticos pelo paciente, no estado clínico e no conhecimento do perfil de sensibilidade das bactérias endógenas em cada unidade de terapia intensiva neonatal (117).

Como o quadro clínico de ITU nesta idade não é específico, o manejo inicial é semelhante ao de sepse clínica, ou seja, administração de vancomicina e amicacina; quando resultados de culturas forem disponíveis e não houver outro foco evidente de infecção, o esquema empírico de antimicrobianos deve ser guiado de acordo com o perfil de sensibilidade do patógeno identificado na urocultura (2).

A filtração glomerular e a secreção tubular servem como vias excretórias para a maioria dos antibióticos. Altas concentrações urinárias, às vezes 100 a 1000 vezes maiores do que aquelas alcançadas no soro, ocorrem como resultado desses mecanismos combinados. Antimicrobianos como penicilinas, sulfonamidas, nitrofurantoína apresentam alta concentração urinária porém baixa penetração em parênquima renal, sendo evitados no tratamento da ITU complicada (121).

O meropenem tem uma concentração urinária elevada e pode atingir níveis bactericidas no parênquima renal (122); concentrações de aminoglicosídeos no parênquima renal podem ser 200 vezes maiores que às plasmáticas (123). As fluoroquinolonas apresentam altas concentrações urinárias permitindo que esses agentes antimicrobianos penetrem no parênquima renal de forma eficaz (124). Para organismos gram-positivos, a vancomicina apresenta altas concentrações na urina e no tecido renal e a linezolida é uma opção para os Enterococos resistente à vancomicina (125).

Os livros texto clássicos recomendam que a duração da terapia antimicrobiana para ITU em neonatos seja de 14 dias e ainda acrescenta que a terapia mais longa (até 3 semanas) é necessária se houver uma resposta lenta ou se uma anormalidade anatômica ou fisiológica aumentar o risco de recidiva se a administração da droga for interrompida (117).

Para o tratamento de bebês com menos de 60 dias que têm ITU com bacteremia secundária, um estudo retrospectivo de várias instituições revelou que uma duração de antimicrobianos mais curta (≤3 dias) não foi associada a maiores taxas de readmissão em

unidades de terapia intensiva (126). Outros dois estudos retrospectivos demonstraram que recidivas da ITU em bebês com menos de 90 dias são raras e não estavam associadas à duração do tratamento (127, 128). Cursos mais curtos (7 dias) podem ser considerados em casos selecionados, como por exemplo resolução do quadro clínico com 48 horas de terapia antimicrobiana efetiva.

4.4- Meningite

A meningite contribui significativamente para a taxa de mortalidade e morbidade neonatal (129), com incidência geral (comunitária e nosocomial) variando entre 0,15 a 0,50 episódios a cada 1000 nascidos vivos (NV) em países industrializados, sendo 10 a 15 vezes maior em recém-nascidos de muito baixo peso, podendo alcançar 2 episódios a cada 1000 NV. Ocorre concomitantemente com sepse em aproximadamente 25% dos neonatos e ocasionalmente de forma isolada (130). A taxa de mortalidade pode atingir 25%, sendo que 50% dos sobreviventes apresentam limitações neurológicas aos 5 anos de idade (131).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de meningite neonatal (tardia ou precoce) são similares ao da sepse neonatal, incluindo baixo peso ao nascimento, prematuridade, colonização materna pelo Estreptococo do grupo B, ruptura prematura prolongada das membranas ovulares e corioaminionite materna (132). No estudo conduzido por El-Naggar e col., recém-nascidos com meningite de início tardio eram mais propensos a serem prematuros e de baixo peso ao nascimento que terem nascido após ruptura prematura prolongada das membranas ovulares ou corioamnionite materna (133).

O diagnóstico clínico da meningite neonatal é usualmente pouco assertivo, considerando que os sinais e sintomas clássicos de inflamação meníngea são pouco presentes neste período da vida e quando existentes, como rigidez nucal e abaulamento de fontanela, podem predizer um pior desfecho (134).

A realização de coleta liquórica deve fazer parte do rastreio infeccioso do RN com sepse tardia presumida, conforme demonstrado em um estudo observacional Indiano, onde 22,5% dos 102 neonatos com SNT apresentavam meningite (135). Em outros estudos, também foi demonstrado que não se deve aguardar os resultados de hemoculturas para a indicação da punção lombar, pois em até 50% das meningites havia hemoculturas negativas (131).

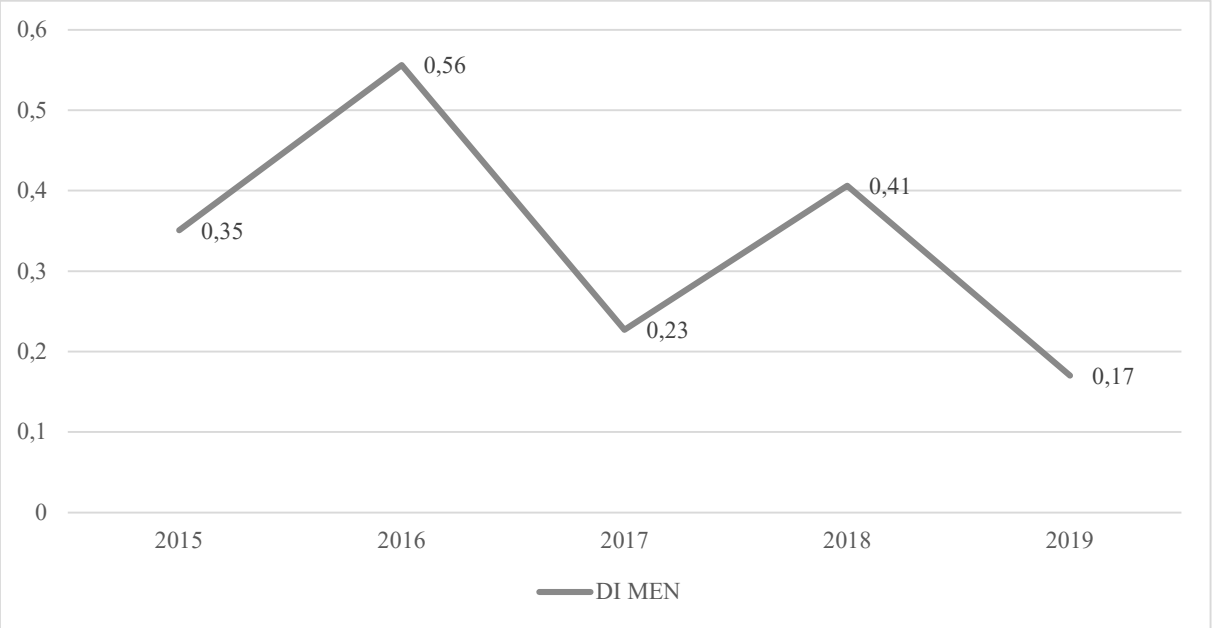
Após a realização de toda a investigação propedêutica do RN com SNT, outra problemática é encontrada; a interpretação dos achados quimiocitológicos do líquido cefalorraquidiano (LCR) não é suficientemente acurada para afastar a presença de meningite. Em uma coorte retrospectiva conduzida por Garges e col., foi demonstrado que entre os 95 RN com cultura liquórica positiva 12,6% não apresentava pleocitose, somado ao fato da grande variação entre os níveis de glicorraquia e proteinorraquia (136). Considerando o fato do tempo dispendido para obter os resultados de uma cultura liquórica, novos métodos como reação em

cadeia da polimerase (PCR) para detecção de material genético bacteriano parecem promissores (131).

Em um estudo japonês, 168 amostras de LCR de pacientes com diagnóstico de meningite foram submetidas a dois testes para detecção microbiológica, um qPCR designado para detecção de múltiplos patógenos incluindo *S. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus* e à um método de cultura tradicional. A taxa de positividade da qPCR foi superior a da cultura (72% vs 48%), sendo que todos os resultados positivos foram concordantes (137).

Houve 21 episódios de meningite tardia no período analisado do presente estudo, 11 no sexo masculino e 10 no sexo feminino. A densidade de incidência acumulada foi de 0,34 episódios por 1.000 pacientes/dia, considerando 61.271 pacientes/dia. A evolução da DI está demonstrada no Gráfico 09.

Gráfico 9- Densidade de incidência de MEN por 1.000 pacientes/dia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019



MEN- meningite

A incidência de meningite nosocomial é provavelmente subestimada mundialmente; dados disponíveis de estudos de centros de terapia intensiva neonatal brasileiros evidenciaram densidades de incidência entre 0 e 0,57 episódios por 1.000 pacientes/dia (47, 49, 50, 138), trabalhos de outros países revelaram densidades entre 0,046 e 2,19 (39, 43, 44).

A faixa de peso ao nascimento mais acometida por MEN foi a dos menores de 1000g, exibindo DI MEN de 0,6/1.000 pacientes/dia, conforme demonstrado na Tabela 12. O tempo entre o nascimento e a infecção teve média de 25,5 dias e mediana de 12.

Tabela 12- Densidade de incidência de MEN por faixa de peso ao nascimento – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019

Faixa de peso ao nascimento	<750g	750-999g	1000-1499g	1500-2499g	≥2500g
DI MEN*	0,6	0,6	0,3	0,4	0,2

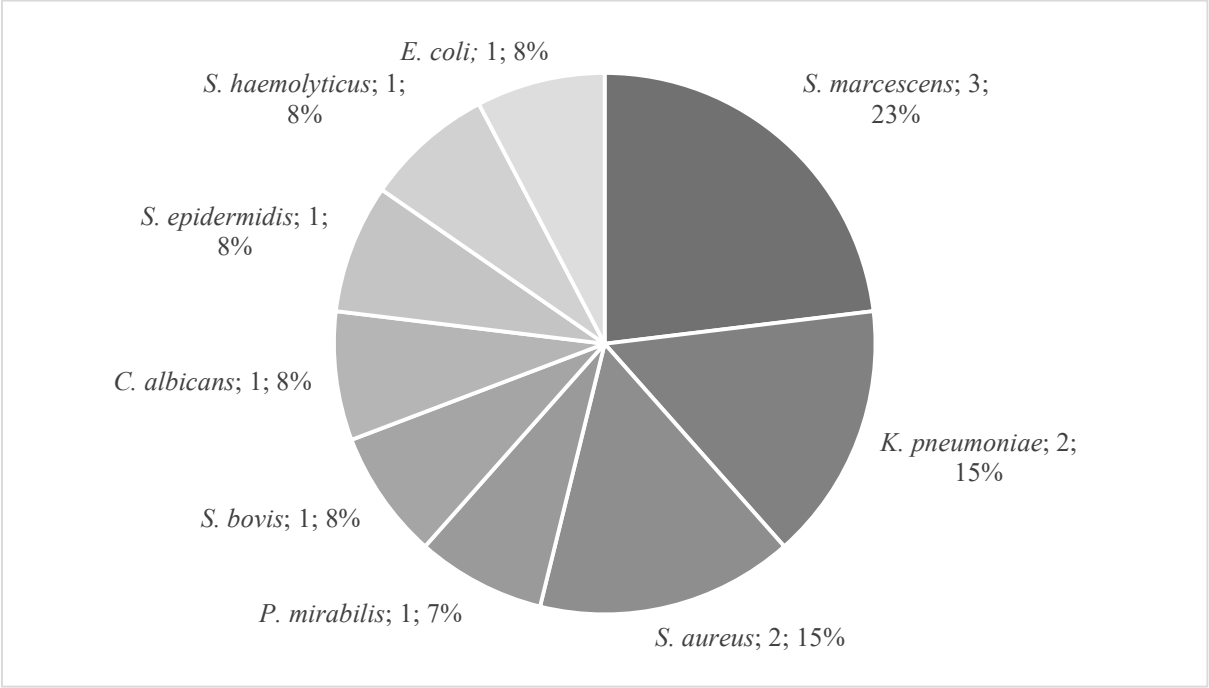
*por 1.000 pacientes/dia; MEN- meningite

Treze microrganismos foram identificados nos 21 episódios de MEN. Bactérias gram-negativas foram isoladas em mais da metade (53,8%) das culturas positivas, seguidas pelas gram-positivas em 38,5% e fungos em 7,7%. Seis microrganismos foram identificados em hemoculturas e sete em líquido cefalorraquidiano.

O principal agente isolado foi a *S. marcescens*, em 3 episódios, seguida pela *K. pneumoniae* e *S. aureus* (Gráfico 10). Entre as bactérias gram-negativas não houve identificação de não fermentadoras de glicose. A *Candida albicans* foi o único fungo identificado.

Em um estudo retrospectivo conduzido no Canada, os principais agentes etiológicos bacterianos da meningite neonatal nosocomial foram *E. coli* (19%) e estreptococo do grupo B (15%) (133), consistente com os achados de uma grande revisão sistemática realizada por Furyk e col., a qual também inclui *Staphylococcus* spp. como um patógeno prevalente do cenário hospitalar (129).

Gráfico 10- Microrganismos causadores de MEN tardia (N=13) – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019



O perfil de sensibilidade antimicrobiana das bactérias Gram-negativas isoladas está demonstrado na Tabela 13. A sensibilidade geral às cefalosporinas de terceira e quarta geração e ciprofloxacino apresenta-se em 66%. Todos os isolados eram sensíveis a meropenem e amicacina.

Tabela 13- Frequência de sensibilidade antimicrobiana de bactérias gram-negativas causadoras de MEN tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019

Antibiótico	**Microrganismos**		
	S. marcescens (3)	*K. pneumoniae* (2)	Gram-negativas (7)
Amicacina	100%	100%	100%
Ampicilina	NA	NA	14,3%
Cefepime	66,60%	50%	71,42%
Ceftazidima	66,60%	50%	71,42%
Ceftriaxona	66,60%	50%	71,42%
Ciprofloxacino	66,60%	50%	71,42%
Ertapenem	100%	50%	85,71%
Gentamicina	66,60%	100%	85,71%
Imipenem	100%	100%	100%
Meropenem	100%	100%	100%
Piperacilina/ Tazobactam	66,60%	50%	71,42%

MEN- meningite; NA- não se aplica

Os dois isolados de *S. aureus* demonstravam sensibilidade à oxacilina e entre as gram-positivas este antimicrobiano demonstrou sensibilidade geral de 80%. A vancomicina foi o antimicrobiano com sensibilidade global (Tabela 14).

Tabela 14- Frequência de sensibilidade antimicrobiana de bactérias gram-positivas causadoras de MEN tardia – UTI Neonatal HCFMUSP entre 2015 e 2019

Antibiótico	**Microrganismos**		
	S. aureus (2)	ECN (2)	Gram-positivas (5)
Ampicilina	0%	50%	40%
Ciprofloxacino	100%	50%	NA
Clindamicina	100%	100%	NA
Linezolida	100%	100%	100%
Oxacilina	100%	50%	80%
Penicilina	0%	50%	40%
Vancomicina	100%	100%	100%
Teicoplanina	100%	100%	100%
Tigeciclina	100%	100%	NA

NA- não se aplica; ECN- estafilococos coagulase negativa

A terapia antimicrobiana apropriada é o aspecto crítico do manejo da meningite neonatal. A escolha do antibiótico inicial é empírica, baseada na idade de apresentação, patógenos prováveis e padrões de sensibilidade antimicrobiana, com foco no estreptococo do grupo B, *E. coli* e outros bacilos gram-negativos. Contudo, o esquema antimicrobiano empírico em uma unidade neonatal específica deve considerar os dados históricos sobre os patógenos mais frequentes e o perfil de sensibilidade da unidade (139).

O objetivo da antibioticoterapia é alcançar a cura bacteriológica, ou seja, a esterilização do LCR (139). A eliminação eficiente do organismo patogênico não depende somente da habilidade do antibiótico de penetrar no LCR, mas também da relação entre a concentração do antimicrobiano e a concentração inibitória mínima (CIM) do patógeno infectante. Quando um antimicrobiano tem ampla janela terapêutica, doses mais altas podem ser utilizadas sem toxicidade significativa e a concentração liquórica alcançada mantêm-se acima da CIM (ex: beta lactâmicos), mesmo quando comparado com outros agentes que penetram no LCR com maior facilidade (ex: aminoglicosídeos) (132).

Baseado nos resultados dos dados históricos analisados, a terapia antimicrobiana empírica a ser utilizada no RN com suspeita de meningite neonatal nesta instituição deve consistir na associação de meropenem e vancomicina. O perfil de sensibilidade antimicrobiana dos agentes etiológicos pode ser verificado nas Tabelas 11 e 12, a qual demonstra sensibilidade

de 100% ao meropenem perante os organismos gram-negativos e 100% à vancomicina quando considerados os cocos gram-positivos.

O meropenem é um carbapenêmico de amplo espectro, que possui atividade bactericida contra a maioria dos patógenos clinicamente significativos, incluindo Enterobactérias produtoras de ESBL (beta lactamase de largo espectro) ou AmpC e *Pseudomonas* spp. (140). Apresentando, também, segurança e eficácia quando usado no tratamento de meningite bacteriana em lactentes e crianças (141).

A amicacina também demonstra bom perfil de sensibilidade antimicrobiana in vitro (100%) (Tabela 13) nos patógenos analisados e sua administração sistêmica pode ser suficiente no tratamento de pacientes com ventriculite causada por bactérias que possuem alta sensibilidade a este antibiótico, considerando que esta droga tem boa penetração no LCR quando há inflamação meníngea (142). Porém, não deve compor a droga de escolha pois apresenta desfavorável perfil terapêutico/ tóxico (143) e faltam estudos clínicos que comparem sua eficácia com a do meropenem em neonatos.

Vancomicina é a terapia de primeira linha recomendada no tratamento de meningite causada por *S. aureus* e ECN que são resistentes à oxacilina. O nível sérico no vale deve ser mantido entre 15-20 ug/ml naqueles que recebem administração intermitente (144).

A administração intraventricular de antimicrobianos não deve fazer parte do manejo rotineiro do RN com meningite não complicada, visto que estudos falharam em demonstrar benefícios nesta via de administração (143) e até mesmo evidenciaram aumento na mortalidade (145).

A partir da identificação de um patógeno e do seu perfil de sensibilidade, o tratamento antimicrobiano deve constituir de uma droga com boa penetração liquórica com o espectro mais estreito possível, de modo a prevenir o desenvolvimento de resistência antimicrobiana na unidade. Para enterobactérias como *S. marcescens e K. pneumoniae* é possível a utilização de Cefepime e Cefotaxime, respectivamente, se houver sensibilidade (133, 141), para *S. aureus* ou ECN sensíveis, a oxacilina é a primeira opção (146).

A duração da terapia é, ainda, um ponto controverso. Guias e revisões internacionais recomendam 10 a 14 dias para as meningites causadas por cocos gram-positivos e 14 a 21 dias para aquelas causadas por bacilos Gram-negativos (144, 147). Porém achados mais recentes como em um estudo clínico randomizado conduzido na Índia, comparando 10 versus 14 dias

de terapia antimicrobiana na meningite neonatal, não houve diferenças significativas na taxa de falha terapêutica em 28 dias entre os 70 RN incluídos (148).

Uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados envolvendo duração de terapia antimicrobiana na meningite em crianças não demonstrou diferenças de desfechos quando comparados tratamentos curtos (até 7 dias) versus longos (7 a 14 dias), contudo foram incluídos somente 5 estudos que eram exclusivos de meningites adquiridas na comunidade (149).

4.5- Guia de manejo antimicrobiano da sepse neonatal tardia

Baseado no perfil microbiológico da unidade, conforme descrito acima, e na consulta da literatura relacionada ao tema foi elaborado o guia de manejo antimicrobiano que está demonstrado na Figura 1. As topografias e cenários incluídos foram os mais prevalentes na unidade (infecção primária de corrente sanguínea, sepse neonatal tardia clínica, infecção do trato urinário e meningite).

Da mesma maneira foi elaborado o aplicativo como sistema de suporte às decisões clínicas e pode ser acessado através do site: https://app.vc/nams.

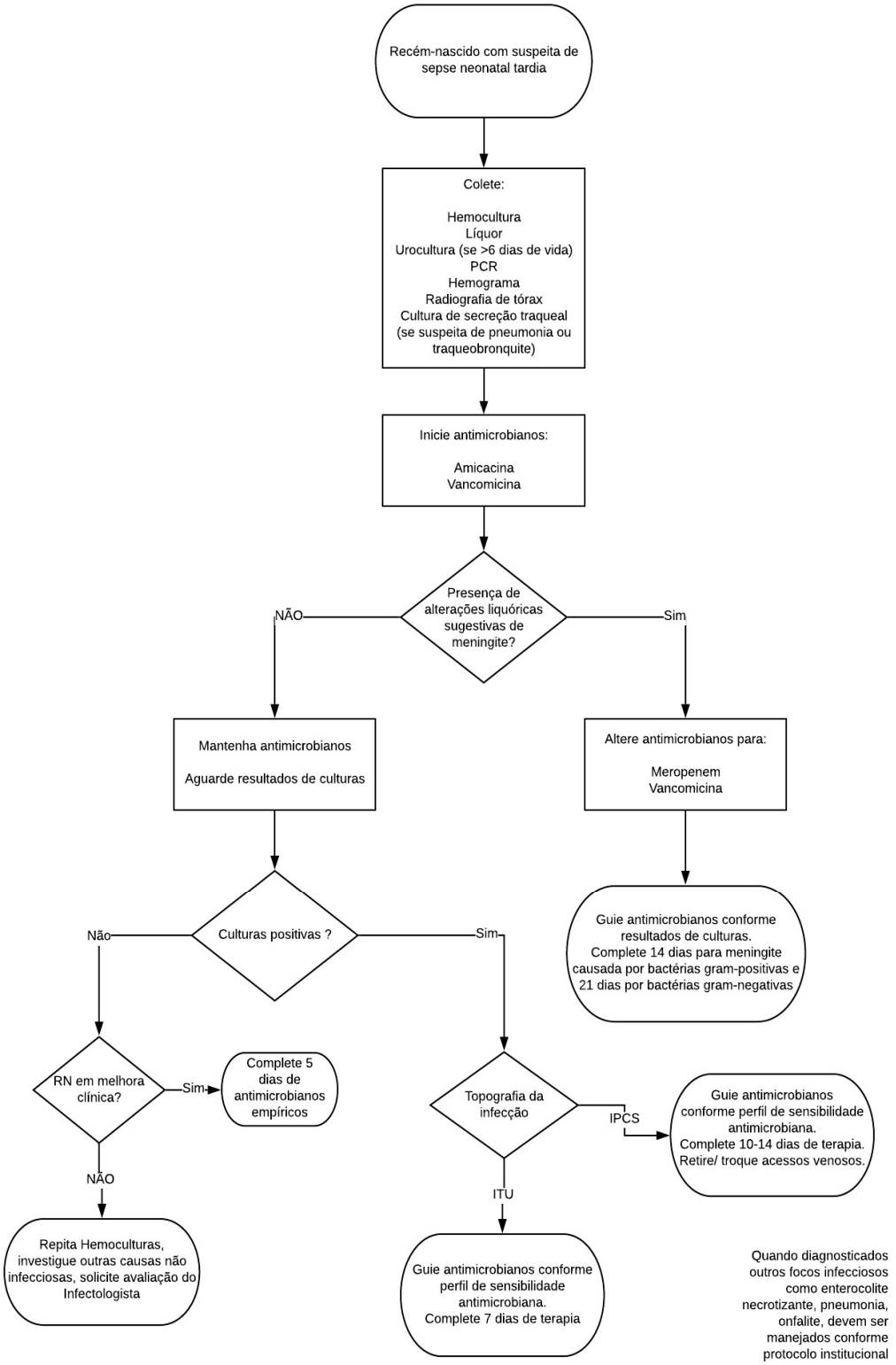


Figura 1- Guia de manejo antimicrobiano IRAS neonatais tardias – UTI Neonatal HCFMUSP

5- CONCLUSÕES

A infecção primária de corrente sanguínea foi a principal IRAS da unidade no período, seguido por ITU e sepse clínica. Os estafilococos coagulase-negativa foram as principais bactérias isoladas nos episódios de IRAS e *Klebsiella pneumoniae* a principal bactéria gram-negativa.

O esquema de tratamento antimicrobiano empírico para a sepse neonatal tardia clínica neste cenário, baseia-se em Vancomicina e Amicacina e se houver meningite Vancomicina e Meropenem.

Espera-se que a implantação do aplicativo para smartphone nesta UTI, elaborado como produto final desta dissertação, na forma de sistema de suporte às decisões clínicas, possa agilizar e padronizar condutas relacionadas ao manejo da SNT. Estes aspectos poderiam ser aferidos através de futuros estudos comparativos.

6- ANEXOS

Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Viabilidade de um aplicativo móvel para o manejo das infecções relacionadas a assistência à saúde neonatais tardias.

Pesquisador: Thaís Guimarães

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41276720.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.513.261

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado na análise do perfil de sensibilidade antimicrobiana e da distribuição dos patógenos associados a IRAS ocorridas entre janeiro de 2015 a dezembro de 2019, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Instituto Central do HC-FMUSP. A partir da definição de uma IRAS, o patógeno e seu perfil de sensibilidade antimicrobiana são armazenados em uma planilha de Excel ® para posterior análise e conhecimento epidemiológico dos patógenos causadores de infecção e perfil de sensibilidade para guiar a terapia empírica. Os dados do período

foram, gentilmente, cedidos pelo setor para a realização deste estudo. Os seguintes dados foram coletados através desta planilha de Excel: data de nascimento, sexo, data da IRAS, categoria de peso ao nascimento, bactéria ou fungo responsável pela infecção (se micro-organismo identificado) e perfil de sensibilidade antimicrobiana das bactérias responsáveis pela infecção.Os critérios para definição da topografia/ sistema acometido adotados neste trabalho seguem os critérios adotados pela ANVISA. Para a elaboração do guia, foram considerados o perfil de sensibilidade dos principais patógenos identificados em cada topografia, resultados de estudos

clínicos encontrados pela revisão da literatura e aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos antimicrobianos. O conteúdo do guia basear-se-á em amparar a escolha do melhor esquema antimicrobiano empírico para cada situação a ser abordada pelo mesmo, assim como o tempo

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ideal de terapia. Após a construção do guia, será programado um aplicativo de smartphone visando a maior disseminação do conteúdo entre a população alvo (médicos neonatologistas, médicos infectologistas e farmacêuticos clínicos).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever a distribuição e perfil de sensibilidade antimicrobiana dos patógenos associados às principais topografias das IRAS neonatais tardias (infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente, infecção do trato urinário, meningite) de 2015 a 2019 da UTI neonatal do HC-FMUSP

Objetivo Secundário:

Elaboração de um sistema de suporte de decisões em forma de aplicativo para smartphones baseado no guia a ser proposto neste estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Riscos relativos ao sigilo dos pacientes incluídos por razão desta pesquisa apresentar caráter retrospectivo e tratar de levantamento de dados junto à banco de dados.

Comprometo-me a preservar a privacidade dos sujeitos de pesquisa, garantindo que os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para a execução do projeto em questão, e que as informações divulgadas, de maneira nenhuma identifiquem o sujeito de pesquisa.

Benefícios:

Ao analisar a literatura recente do manejo antimicrobiano da sepse neonatal tardia e construir um sistema de suporte de decisões na forma de um aplicativo móvel, poderemos de forma prática auxiliar na condução e manejo dos casos de infecções relacionadas a saúde neonatais tardias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante para mapeamento das IRAS e desenvolvimento de aplicativo para melhor gestão do tratamento das IRAS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão bem descritos e com clareza que permitem a compreensão do desenvolvimento da pesquisa.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O estudo deve ser aprovado para iniciar a coleta e análise de dados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado;b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1641662.pdf	22/12/2020 11:29:09		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	SEM_CUSTO_DECLARACAO_COM_JUSTIFICATIVA.docx	22/12/2020 11:28:17	Thaís Guimarães	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	22/12/2020 11:14:09	Thaís Guimarães	Aceito
Outros	Uso_de_dados_digitais.pdf	22/12/2020 11:13:26	Thaís Guimarães	Aceito
Outros	Declaracao_compromisso_mestrado_diego.pdf	22/12/2020 11:12:32	Thaís Guimarães	Aceito
Folha de Rosto	FR_THAIS_GUIMARAES_assin_dir.pdf	22/12/2020 11:09:26	Thaís Guimarães	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_de_dispensa_tcle.docx	11/10/2020 21:40:21	Thaís Guimarães	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Viabilidade_de_um_aplicativo_movel_para_o_manejo_das_IRAS_neonatais_tardias_Diego_Feriani_PB.docx	11/10/2020 21:40:02	Thaís Guimarães	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 27 de Janeiro de 2021

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

REFERÊNCIAS

1. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017;390(10104):1770-80.

2. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. Indian J Pediatr. 2008;75(3):261-6.

3. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr. 2016;28(2):135-40.

4. de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MF, Lopes JM, Marba ST, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study. J Trop Pediatr. 2014;60(6):415-21.

5. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. Pediatrics. 1979;64(1):60-4.

6. Sanitária ANdV. Critérios Diagnósticos de Infecção Associada à Assistência à Saúde: Neonatologia 2017 [Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+3+-+Crit%C3%A9rios+Diagn%C3%B3sticos+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Associada+%C3%A0+Assist%C3%AAncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde+Neonatologia/9fa7d9be-6d35-42ea-ab48-bb1e068e5a7d.

7. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2002;110(2 Pt 1):285-91.

8. Shehab El-Din EM, El-Sokkary MM, Bassiouny MR, Hassan R. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. Biomed Res Int. 2015;2015:509484.

9. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. Pediatrics. 2002;109(1):34-9.

10. Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, Lien R, Huang HR, Chiang MC, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2014;33(1):e7-e13.

11. Turhan EE, Gürsoy T, Ovalı F. Factors which affect mortality in neonatal sepsis. Turk Pediatri Ars. 2015;50(3):170-5.

12. Downey LC, Smith PB, Benjamin DK. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. Early Hum Dev. 2010;86 Suppl 1:7-12.

13. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. Early Hum Dev. 2012;88 Suppl 2:S69-74.

14. El Manouni El Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, de Boode WP, Cossey V, et al. Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. Neonatology. 2019;116(1):42-51.

15. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. Lancet. 2005;365(9465):1175-88.

16. Ergaz Z, Benenson S, Cohen MJ, Braunstein R, Bar-Oz B. No change in antibiotic susceptibility patterns in the neonatal ICU over two decades. Pediatr Crit Care Med. 2013;14(2):164-70.

17. Patel SJ, Saiman L. Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. Clin Perinatol. 2010;37(3):547-63.

18. Giuffrè M, Geraci DM, Bonura C, Saporito L, Graziano G, Insinga V, et al. The Increasing Challenge of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results of a 5-Year Active Surveillance Program in a Neonatal Intensive Care Unit. Medicine (Baltimore). 2016;95(10):e3016.

19. Vázquez-Solís MG, Villa-Manzano AI, Medina-García LH, Zamora-López XX, Pulido-Galaviz C, Zamora-López DF. [Trend of antimicrobial susceptibility in a neonatal and pediatric intensive care unit]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(1):8-15.

20. Mutlu M, Aslan Y, Aktürk Acar F, Kader Ş, Bayramoğlu G, Yılmaz G. Changing trend of microbiologic profile and antibiotic susceptibility of the microorganisms isolated in the neonatal nosocomial sepsis: a 14 years analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019:1-8.

21. Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. Pediatr Infect Dis J. 2009;28(12):1047-51.

22. Gkentzi D, Dimitriou G. Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update. Curr Pediatr Rev. 2019;15(1):47-52.

23. Willis Z, de St Maurice A. Strategies to improve antibiotic use in the neonatal ICU. Curr Opin Pediatr. 2019;31(1):127-34.

24. Calil R, Marba ST, von Nowakonski A, Tresoldi AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. Am J Infect Control. 2001;29(3):133-8.

25. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. Lancet. 2000;355(9208):973-8.

26. Nzegwu NI, Rychalsky MR, Nallu LA, Song X, Deng Y, Natusch AM, et al. Implementation of an Antimicrobial Stewardship Program in a Neonatal Intensive Care Unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017;38(10):1137-43.

27. Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(4):273-8.

28. Plebani M, Aita A, Padoan A, Sciacovelli L. Decision Support and Patient Safety. Clin Lab Med. 2019;39(2):231-44.

29. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. BMJ. 2005;330(7494):765.

30. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. JAMA. 2005;293(10):1223-38.

31. Bremmer DN, Trienski TL, Walsh TL, Moffa MA. Role of Technology in Antimicrobial Stewardship. Med Clin North Am. 2018;102(5):955-63.

32. Heard KL, Hughes S, Mughal N, Azadian BS, Moore LSP. Evaluating the impact of the ICNET® clinical decision support system for antimicrobial stewardship. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8:51.

33. Ghamrawi RJ, Kantorovich A, Bauer SR, Pallotta AM, Sekeres JK, Gordon SM, et al. Evaluation of Antimicrobial Stewardship-Related Alerts Using a Clinical Decision Support System. Hosp Pharm. 2017;52(10):679-84.

34. Kuper KM, Nagel JL, Kile JW, May LS, Lee FM. The role of electronic health record and "add-on" clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs. Infect Control Hosp Epidemiol. 2019;40(5):501-11.

35. Neubeck L, Lowres N, Benjamin EJ, Freedman SB, Coorey G, Redfern J. The mobile revolution--using smartphone apps to prevent cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2015;12(6):350-60.

36. Flores Mateo G, Granado-Font E, Ferré-Grau C, Montaña-Carreras X. Mobile Phone Apps to Promote Weight Loss and Increase Physical Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Med Internet Res. 2015;17(11):e253.

37. Wang K, Varma DS, Prosperi M. A systematic review of the effectiveness of mobile apps for monitoring and management of mental health symptoms or disorders. J Psychiatr Res. 2018;107:73-8.

38. Scamardo MS, Dolce P, Esposito EP, Raimondi F, Triassi M, Zarrilli R. Trends, risk factors and outcomes of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2013-2017. Ital J Pediatr. 2020;46(1):34.

39. Crivaro V, Bogdanović L, Bagattini M, Iula VD, Catania M, Raimondi F, et al. Surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2006-2010. BMC Infect Dis. 2015;15:152.

40. Gill AW, Network AaNZN. Analysis of neonatal nosocomial infection rates across the Australian and New Zealand Neonatal Network. J Hosp Infect. 2009;72(2):155-62.

41. Orsi GB, d'Ettorre G, Panero A, Chiarini F, Vullo V, Venditti M. Hospital-acquired infection surveillance in a neonatal intensive care unit. Am J Infect Control. 2009;37(3):201-3.

42. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, Narli N, Ozlu F, Sertdemir Y, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. J Paediatr Child Health. 2010;46(6):337-42.

43. Bolat F, Uslu S, Bolat G, Comert S, Can E, Bulbul A, et al. Healthcare-associated infections in a Neonatal Intensive Care Unit in Turkey. Indian Pediatr. 2012;49(12):951-7.

44. Kilic A, Okulu E, Kocabas BA, Alan S, Cakir U, Yildiz D, et al. Health care-associated infection surveillance: A prospective study of a tertiary neonatal intensive care unit. J Infect Dev Ctries. 2019;13(3):181-7.

45. Abdel-Wahab F, Ghoneim M, Khashaba M, El-Gilany AH, Abdel-Hady D. Nosocomial infection surveillance in an Egyptian neonatal intensive care unit. J Hosp Infect. 2013;83(3):196-9.

46. Urrea M, Iriondo M, Thio M, Krauel X, Serra M, LaTorre C, et al. A prospective incidence study of nosocomial infections in a neonatal care unit. Am J Infect Control. 2003;31(8):505-7.

47. Urzedo JE, Levenhagen MM, Pedroso RS, Abdallah VO, Sabino SS, Brito DV. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. Rev Soc Bras Med Trop. 2014;47(3):321-6.

48. Brito DV, Brito CS, Resende DS, Moreira do Ó J, Abdallah VO, Gontijo Filho PP. Nosocomial infections in a Brazilian neonatal intensive care unit: a 4-year surveillance study. Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43(6):633-7.

49. Kawagoe JY, Segre CA, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Fukushima JT. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5-year prospective cohort study. Am J Infect Control. 2001;29(2):109-14.

50. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. Am J Infect Control. 2007;35(3):183-9.

51. Karagiannidou S, Triantafyllou C, Zaoutis TE, Papaevangelou V, Maniadakis N, Kourlaba G. Length of stay, cost, and mortality of healthcare-acquired bloodstream infections in children and neonates: A systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020;41(3):342-54.

52. Wójkowska-Mach J, Chmielarczyk A, Strus M, Lauterbach R, Heczko P. Neonate Bloodstream Infections in Organization for Economic Cooperation and Development Countries: An Update on Epidemiology and Prevention. J Clin Med. 2019;8(10).

53. Cho HJ, Cho HK. Central line-associated bloodstream infections in neonates. Korean J Pediatr. 2019;62(3):79-84.

54. Rosado V, Camargos PAM, Anchieta LM, Bouzada MCF, Oliveira GM, Clemente WT, et al. Risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population - systematic review. J Pediatr (Rio J). 2018;94(1):3-14.

55. Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. Am J Infect Control. 2007;35(3):177-82.

56. Worth LJ, Daley AJ, Spelman T, Bull AL, Brett JA, Richards MJ. Central and peripheral line-associated bloodstream infections in Australian neonatal and paediatric intensive care units: findings from a comprehensive Victorian surveillance network, 2008-2016. J Hosp Infect. 2018;99(1):55-61.

57. Hsu HE, Mathew R, Wang R, Broadwell C, Horan K, Jin R, et al. Health Care-Associated Infections Among Critically Ill Children in the US, 2013-2018. JAMA Pediatr. 2020.

58. Thatrimontrichai A, Janjindamai W, Dissaneevate S, Maneenil G. Factors and burdens of central lineassociated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit, songkhla,Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2019;50(4):7 42 – 749.

59. Cartwright DW. Central venous lines in neonates: a study of 2186 catheters. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(6):F504-8.

60. Blanchard AC, Fortin E, Rocher I, Moore DL, Frenette C, Tremblay C, et al. Central line-associated bloodstream infection in neonatal intensive care units. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;34(11):1167-73.

61. Geldenhuys C, Dramowski A, Jenkins A, Bekker A. Central-line-associated bloodstream infections in a resource-limited South African neonatal intensive care unit. S Afr Med J. 2017;107(9):758-62.

62. Dubbink-Verheij GH, Bekker V, Pelsma ICM, van Zwet EW, Smits-Wintjens VEHJ, Steggerda SJ, et al. Bloodstream Infection Incidence of Different Central Venous Catheters in Neonates: A Descriptive Cohort Study. Front Pediatr. 2017;5:142.

63. Dueñas L, Bran de Casares A, Rosenthal VD, Jesús Machuca L. Device-associated infections rates in pediatrics and neonatal intensive care units in El Salvador: findings of the INICC. J Infect Dev Ctries. 2011;5(6):445-51.

64. Olsen AL, Reinholdt J, Jensen AM, Andersen LP, Jensen ET. Nosocomial infection in a Danish Neonatal Intensive Care Unit: a prospective study. Acta Paediatr. 2009;98(8):1294-9.

65. Freitas FTM, Araujo AFOL, Melo MIS, Romero GAS. Late-onset sepsis and mortality among neonates in a Brazilian Intensive Care Unit: a cohort study and survival analysis. Epidemiol Infect. 2019;147:e208.

66. van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM, Berkhof J, Fetter WP, Parlevliet GA, et al. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. J Hosp Infect. 2005;61(4):300-11.

67. Verstraete E, Boelens J, De Coen K, Claeys G, Vogelaers D, Vanhaesebrouck P, et al. Healthcare-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit over a 20-year period (1992-2011): trends in incidence, pathogens, and mortality. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35(5):511-8.

68. Chitnis AS, Magill SS, Edwards JR, Chiller TM, Fridkin SK, Lessa FC. Trends in Candida central line-associated bloodstream infections among NICUs, 1999-2009. Pediatrics. 2012;130(1):e46-52.

69. Spiliopoulou A, Dimitriou G, Jelastopulu E, Giannakopoulos I, Anastassiou ED, Christofidou M. Neonatal intensive care unit candidemia: epidemiology, risk factors, outcome, and critical review of published case series. Mycopathologia. 2012;173(4):219-28.

70. Sardana V, Pandey A, Madan M, Goel SP, Asthana AK. Neonatal candidemia: a changing trend. Indian J Pathol Microbiol. 2012;55(1):132-3.

71. Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis. International Journal of Pediatrics. 2011;2011:712150.

72. Benjamin DK, Miller W, Garges H, McKinney RE, Cotton M, Fisher RG, et al. Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. Pediatrics. 2001;107(6):1272-6.

73. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related

infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;49(1):1-45.

74. Han Z, Liang SY, Marschall J. Current strategies for the prevention and management of central line-associated bloodstream infections. Infection and drug resistance. 2010;3:147-63.

75. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1361-4.

76. Stronati M, Borghesi A. Neonatal Bacterial and Fungal Infections. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, editors. Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 1-45.

77. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. Clin Infect Dis. 2020.

78. Jacoby GA. AmpC β-Lactamases. Clinical Microbiology Reviews. 2009;22(1):161.

79. Piantino JH, Schreiber MD, Alexander K, Hageman J. Culture Negative Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome in Neonates. NeoReviews2013. p. e294-e305.

80. Pinto MC, Bueno AC, Vieira AA. Implementation of a protocol proposed by the Brazilian National Health Surveillance Agency for antibiotic use in very low birth weight infants. J Pediatr (Rio J). 2013;89(5):450-5.

81. Freitas BA, Peloso M, Manella LD, Franceschini SoC, Longo GZ, Gomes AP, et al. Late-onset sepsis in preterm children in a neonatal intensive care unit: a three-year analysis. Rev Bras Ter Intensiva. 2012;24(1):79-85.

82. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. JAMA. 2004;292(19):2357-65.

83. collaboration IotDNISD. Characterisation and antimicrobial resistance of sepsis pathogens in neonates born in tertiary care centres in Delhi, India: a cohort study. Lancet Glob Health. 2016;4(10):e752-60.

84. Ghosh P, Misra RN. Neonatal sepsis–culture positive sepsis vs. clinical sepsis. International Journal of Current Research2016. p. 31234-7.

85. Stranieri I, Kanunfre KA, Rodrigues JC, Yamamoto L, Nadaf MIV, Palmeira P, et al. Assessment and comparison of bacterial load levels determined by quantitative amplifications in blood culture-positive and negative neonatal sepsis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2018;60:e61.

86. Verstraete EH, Blot K, Mahieu L, Vogelaers D, Blot S. Prediction models for neonatal health care-associated sepsis: a meta-analysis. Pediatrics. 2015;135(4):e1002-14.

87. Kellogg JA, Manzella JP, Bankert DA. Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age. J Clin Microbiol. 2000;38(6):2181-5.

88. Cantey JB, Baird SD. Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. Pediatrics. 2017;140(4).

89. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. J Pediatr. 1996;129(2):275-8.

90. Chan KY, Lam HS, Cheung HM, Chan AK, Li K, Fok TF, et al. Rapid identification and differentiation of Gram-negative and Gram-positive bacterial bloodstream infections by quantitative polymerase chain reaction in preterm infants. Crit Care Med. 2009;37(8):2441-7.

91. Tröger B, Härtel C, Buer J, Dördelmann M, Felderhoff-Müser U, Höhn T, et al. Clinical Relevance of Pathogens Detected by Multiplex PCR in Blood of Very-Low-Birth Weight Infants with Suspected Sepsis - Multicentre Study of the German Neonatal Network. PLoS One. 2016;11(7):e0159821.

92. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. J Perinatol. 2019;39(7):893-903.

93. Xu L, Li Q, Mo Z, You P. Diagnostic value of C-reactive protein in neonatal sepsis: A meta-analysis European Journal of Inflammation2016. p. 1 00-108.

94. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics. 1998;102(4):E41.

95. Beltempo M, Viel-Thériault I, Thibeault R, Julien AS, Piedboeuf B. C-reactive protein for late-onset sepsis diagnosis in very low birth weight infants. BMC Pediatr. 2018;18(1):16.

96. Saini SS, Dutta S, Ray P, Narang A. Short course versus 7-day course of intravenous antibiotics for probable neonatal septicemia: a pilot, open-label, randomized controlled trial. Indian Pediatr. 2011;48(1):19-24.

97. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sánchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. Lancet Infect Dis. 2016;16(10):1178-84.

98. Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2017;72(7):1858-70.

99. Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. J Antimicrob Chemother. 2018;73(3):569-80.

100. Kaiser JR, Cassat JE, Lewno MJ. Should antibiotics be discontinued at 48 hours for negative late-onset sepsis evaluations in the neonatal intensive care unit? J Perinatol. 2002;22(6):445-7.

101. Downey LC, Benjamin DK, Clark RH, Watt KM, Hornik CP, Laughon MM, et al. Urinary tract infection concordance with positive blood and cerebrospinal fluid cultures in the neonatal intensive care unit. J Perinatol. 2013;33(4):302-6.

102. Weems MF, Wei D, Ramanathan R, Barton L, Vachon L, Sardesai S. Urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. Am J Perinatol. 2015;32(7):695-702.

103. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. Clin Perinatol. 2015;42(1):17-28, vii.

104. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. J Pediatr. 2001;139(6):821-7.

105. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Spycher BD, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. J Pediatr. 2018;201:106-14.e4.

106. Hooven TA, Polin RA. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. Early Hum Dev. 2014;90 Suppl 1:S4-6.

107. Marco SL, Denti IA, Manfredini CS. Prevalência de infecções em uma unidade de terapia intensiva pediátrica e neonatal. Perspectiva2014. p. 73-81.

108. Lopes GK, Rossetto EG, Belei RA, Capobiango JD, Matsuo T. Epidemiological study of neonatal infections at the University Hospital of Londrina, Paraná. Acta Sci. Health Sci.2008. p. 55-63.

109. Romanelli RM, Anchieta LM, Mourão MV, Campos FA, Loyola FC, Jesus LA, et al. [Notification of healthcare associated infections based on international criteria performed in a reference neonatal progressive care unity in Belo Horizonte, MG]. Rev Bras Epidemiol. 2013;16(1):77-86.

110. Levy I, Comarsca J, Davidovits M, Klinger G, Sirota L, Linder N. Urinary tract infection in preterm infants: the protective role of breastfeeding. Pediatr Nephrol. 2009;24(3):527-31.

111. Falcão MC, Leone CR, D'Andrea RA, Berardi R, Ono NA, Vaz FA. Urinary tract infection in full-term newborn infants: risk factor analysis. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2000;55(1):9-16.

112. Vachharajani A, Vricella GJ, Najaf T, Coplen DE. Prevalence of upper urinary tract anomalies in hospitalized premature infants with urinary tract infection. J Perinatol. 2015;35(5):362-6.

113. Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernández MC, Castrillo GdH. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. Pediatr Nephrol. 2007;22(10):1735-41.

114. Ginsburg CM, McCracken GH. Urinary tract infections in young infants. Pediatrics. 1982;69(4):409-12.

115. Landau D, Turner ME, Brennan J, Majd M. The value of urinalysis in differentiating acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in febrile infants. Pediatr Infect Dis J. 1994;13(9):777-81.

116. Lai A, Rove KO, Amin S, Vricella GJ, Coplen DE. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in Premature and Term Infants. NeoReviews. 2018;19(6):e337.

117. Remington J, Klein J, Wilson C, Nizet V, Maldonado Y. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn. 7th ed. Long SS, Klein J, editors: Saunders; 2010. 1280 p.

118. Samayam P, Ravi Chander B. Study of urinary tract infection and bacteriuria in neonatal sepsis. Indian J Pediatr. 2012;79(8):1033-6.

119. Clarke D, Gowrishankar M, Etches P, Lee BE, Robinson JL. Management and outcome of positive urine cultures in a neonatal intensive care unit. J Infect Public Health. 2010;3(4):152-8.

120. Bauer S, Eliakim A, Pomeranz A, Regev R, Litmanovits I, Arnon S, et al. Urinary tract infection in very low birth weight preterm infants. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(5):426-30.

121. Frimodt-Møller N. Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents. 2002;19(6):546-53.

122. Sepúlveda RA, Downey P, Soto D, Wong KY, Leung YC, So LY, et al. Plasma and Renal Cortex Meropenem Concentrations in Patients Undergoing Percutaneous Renal Biopsy. Biomed Res Int. 2019;2019:1368397.

123. Nix DE, Goodwin SD, Peloquin CA, Rotella DL, Schentag JJ. Antibiotic tissue penetration and its relevance: impact of tissue penetration on infection response. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(10):1953-9.

124. Gonzalez CM, Schaeffer AJ. Treatment of urinary tract infection: what's old, what's new, and what works. World J Urol. 1999;17(6):372-82.

125. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. J Antimicrob Chemother. 2011;66 Suppl 4:iv7-iv15.

126. Lewis-de Los Angeles WW, Thurm C, Hersh AL, Shah SS, Smith MJ, Gerber JS, et al. Trends in Intravenous Antibiotic Duration for Urinary Tract Infections in Young Infants. Pediatrics. 2017;140(6).

127. Schroeder AR, Shen MW, Biondi EA, Bendel-Stenzel M, Chen CN, French J, et al. Bacteraemic urinary tract infection: management and outcomes in young infants. Arch Dis Child. 2016;101(2):125-30.

128. Desai S, Aronson PL, Shabanova V, Neuman MI, Balamuth F, Pruitt CM, et al. Parenteral Antibiotic Therapy Duration in Young Infants With Bacteremic Urinary Tract Infections. Pediatrics. 2019;144(3).

129. Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. Trop Med Int Health. 2011;16(6):672-9.

130. Baud O, Aujard Y. Neonatal bacterial meningitis. Handb Clin Neurol. 2013;112:1109-13.

131. Heath PT, Okike IO, Oeser C. Neonatal meningitis: can we do better? Adv Exp Med Biol. 2011;719:11-24.

132. Polin RA, Harris MC. Neonatal bacterial meningitis. Semin Neonatol. 2001;6(2):157-72.

133. El-Naggar W, Afifi J, McMillan D, Toye J, Ting J, Yoon EW, et al. Epidemiology of Meningitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. Pediatr Infect Dis J. 2019;38(5):476-80.

134. Galiza EP, Heath PT. Improving the outcome of neonatal meningitis. Curr Opin Infect Dis. 2009;22(3):229-34.

135. Kaul V, Harish R, Ganjoo S, Mahajan B, Raina SK, Koul D. Importance of obtaining lumbar puncture in neonates with late onset septicemia a hospital based observational study from north-west India. J Clin Neonatol. 2013;2(2):83-7.

136. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? Pediatrics. 2006;117(4):1094-100.

137. Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, Nakayama E, Okada T, Iwata S, et al. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. J Infect Chemother. 2009;15(2):92-8.

138. Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, Santos RM, Costa ML, Frota AC, et al. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004;25(9):772-7.

139. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88(3):F173-8.

140. Tan YC, Gill AK, Kim KS. Treatment strategies for central nervous system infections: an update. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(2):187-203.

141. Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WN, Rodriguez WJ, McCracken GH, et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. Pediatr Infect Dis J. 1999;18(7):581-90.

142. Yogev R, Kolling WM. Intraventricular levels of amikacin after intravenous administration. Antimicrob Agents Chemother. 1981;20(5):583-6.

143. Sande MA. Antibiotic Therapy of Bacterial Meningitis: Lessons We've Learned The American Journal of Medicine; 1981. p. 507 - 10.

144. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis. 2017;64(6):e34-e65.

145. Shah SS, Ohlsson A, Shah VS. Intraventricular antibiotics for bacterial meningitis in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2012(7):CD004496.

146. Vallejo JG, Cain AN, Mason EO, Kaplan SL, Hultén KG. Staphylococcus aureus Central Nervous System Infections in Children. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(10):947-51.

147. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowiez M. Bacterial meningitis in infants. Clin Perinatol. 2015;42(1):29-45, vii-viii.

148. Mathur NB, Kharod P, Kumar S. Evaluation of duration of antibiotic therapy in neonatal bacterial meningitis: a randomized controlled trial. J Trop Pediatr. 2015;61(2):119-25.

149. Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A, Rafailidis PI, Falagas ME. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. Arch Dis Child. 2009;94(8):607-14.