



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:
04/10/2024

Data de Aceite:
19/10/2024

Data de Publicação:
25/11/2024

***Autor correspondente:**

Cleonice Maria Michelin,
c.michelon@ufsc.br,
Departamento de Análises
Clínicas, Centro de Ciências da
Saúde, Universidade Federal
de Santa Catarina - Campus
Universitário – Trindade - CEP
88 040 970 - Florianópolis – SC-
Brasil
Fone: +55 048 3721.4159

Citação:

PATIA,C; MICHELON, C.M.
Perfil microbiológico de
hemoculturas de recém-nascidos
do hospital universitário
de florianópolis-sc. **Revista
Multidisciplinar em Saúde**,
v. 5, n. 4, 2024. <https://doi.org/10.51161/integrar/rem/4479>

PERFIL MICROBIOLÓGICO DE HEMOCULTURAS DE RECÉM-NASCIDOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE FLORIANÓPOLIS-SC

Caterine Patia¹, Cleonice Maria Michelin²

¹ Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

² Departamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

RESUMO

A corrente sanguínea é caracterizada como um sítio com alta ocorrência de infecções graves em neonatos. Essas infecções podem evoluir rapidamente de forma desfavorável, necessitando da introdução de terapia antimicrobiana empírica, tornando imperativo o conhecimento acerca do perfil de sensibilidade das principais bactérias relacionadas. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo identificar os principais patógenos multirresistentes isolados de hemoculturas de recém-nascidos atendidos no HU/UFSC/EBSERH. Para tanto, foi realizado um estudo transversal, retrospectivo com abordagem quantitativa com base nas informações do banco de dados do sistema eletrônico hospitalar. Foram analisados os resultados de 424 hemoculturas de recém-nascidos coletadas entre junho/2020 e junho/2022. Das 49 hemoculturas positivas, 38% (19) dos isolados bacterianos foram classificados como multidroga resistentes, sendo 31,6% da espécie *Staphylococcus epidermidis*, 26,3% *Escherichia coli*, 21,1% *Staphylococcus capitis*, 10,5% *Staphylococcus aureus* e 5,3% *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus hominis*. Dois isolados de *S. aureus* mostraram-se resistentes à meticilina (MRSA) e 4 isolados de *E. coli* eram produtores de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL). Os resultados evidenciaram a importância da identificação e avaliação do perfil de sensibilidade das bactérias isoladas de infecções em neonatos para a compreensão da epidemiologia local e garantia de terapias empíricas mais seguras e eficazes.

Palavras-chave: Neonatos; Resistência aos antimicrobianos; Infecções de corrente sanguínea;

DOI: 10.51161/integrar/rem/4479

Editora Integrar© 2024.

Todos os direitos reservados.

ABSTRACT

The bloodstream is characterized as a site with a high occurrence of serious infections in newborns. These infections can quickly evolve unfavorably, requiring the introduction of empirical antimicrobial therapy, making knowledge about the sensitivity profile of the main related bacteria imperative. In this context, this study aimed to identify the main multidrug-resistant pathogens isolated from blood cultures of newborns treated at HU/UFSC/EBSERH. To this end, a cross-sectional, retrospective study was carried out with a quantitative approach based on information from the hospital electronic system database. The results of 424 blood cultures from newborns collected between June/2020 and June/2022 were analyzed. Of the 49 positive blood cultures, 38% (19) of the bacterial isolates were classified as multidrug resistant, with 31.6% of the species *Staphylococcus epidermidis*, 26.3% *Escherichia coli*, 21.1% *Staphylococcus capitis*, 10.5% *Staphylococcus aureus* and 5.3% *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus hominis*. Two *S. aureus* isolates were methicillin-resistant (MRSA) and 4 *E. coli* isolates were extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producers. The results highlighted the importance of identifying and evaluating the sensitivity profile of bacteria isolated from infections in neonates to understand local epidemiology and guarantee safer and more effective empirical therapies.

Keywords: Neonates; Antimicrobial resistance; Bloodstream infections;

INTRODUÇÃO

Estima-se que mais de 5 milhões de crianças morreram no ano de 2019 antes de completarem cinco anos de vida, dessas, 2,4 milhões de recém-nascidos (RN) com idade entre 0 a 28 dias de vida (Unicef, 2020). No Brasil, 60% da mortalidade infantil ocorre no período neonatal, sendo a infecção uma das principais causas (Anvisa, 2017). A maior complicação das infecções neonatais é a sepse que configura a terceira principal causa de morte de RN, estando apenas atrás da prematuridade e de complicações relacionadas ao parto (Liu et al., 2012).

As infecções de corrente sanguínea (ICS) são consideradas as infecções mais graves em unidades pediátricas de terapia intensiva. Além das altas taxas de mortalidade (Hadfield; Cantey, 2021), as ICS aumentam o tempo de internação e os gastos referentes aos cuidados hospitalares de alta complexidade.

As infecções em recém-nascidos (RN) podem se apresentar como precoces ou tardias. A infecção precoce tem provável origem materna, ocorre nas primeiras 72 horas de vida sendo decorrente de contaminação do RN por bactérias no canal de parto ou bacteremia materna. As infecções tardias são aquelas com aparecimento após 72 horas de vida estando relacionadas principalmente a assistência à saúde (Glaser et al., 2021; Kucova et al., 2021).

Os neonatos mostram-se mais suscetíveis a infecções bacterianas, devido à imaturidade no sistema imunológico nos primeiros estágios de vida, possibilitando a evolução para quadros mais complicados (Camacho-Gonzalez; Spearman; Stoll, 2013; Joubert et al., 2022). Aliado a isso, a melhoria na qualidade da assistência aos RN observada nas últimas décadas, juntamente com o amplo uso de medidas de suporte de vida, ampliaram as possibilidades de aquisição de infecções relacionadas à assistência em saúde (Joubert et al., 2022; Modesto; Brito, 2019).

Nos RN os quadros de bacteremia podem evoluir rapidamente de forma desfavorável, dificultando a abordagem clínica e requerendo a introdução de terapia antimicrobiana empírica rapidamente. Apesar da busca constante por novos tratamentos, as altas taxas de ICS apresentam-se como um grande desafio no ambiente hospitalar, especialmente quando causadas por bactérias multirresistentes (MDR) (Mello;

Oliveira, 2021).

O aumento na detecção de bactérias MDR em pacientes de UTI pediátrica, reportado por diversos autores (Le Doare *et al.*, 2015; Oliveira, P. *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2022), é um fator extremamente limitante na sobrevida de RN (Zhang *et al.*, 2022). Nesse cenário, o monitoramento contínuo do perfil de resistência das cepas isoladas no ambiente hospitalar torna-se fundamental. O presente estudo teve como objetivo identificar os principais patógenos multirresistentes isolados de hemoculturas de recém-nascidos atendidos no HU/UFSC/EBSERH.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo com abordagem quantitativa referente à análise dos resultados das hemoculturas de RN, obtidos do banco de dados da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) do HU-UFSC/EBSERH. Foram analisados dados referentes ao período de junho de 2020 a junho de 2022, considerando RN com idade entre 0 a 28 dias de vida. A amostra foi composta pelo total de hemoculturas acompanhadas de antibiograma, coletadas de RN recebidas na ULAC provenientes dos setores: Unidade de Internação Pediátrica (UIP), Emergência Pediátrica (EMG-Ped) e Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI-Neo). Para as hemoculturas positivas, foram classificados os pacientes com suspeita de infecção bacteriana até 72 horas de vida e após às 72 horas de vida, referente a Infecção de Corrente Sanguínea (ICS) precoce ou tardia, respectivamente. Os dados dos RN foram plotados em tabela do *Microsoft Excel* para posterior análise e elaboração de quadros e gráficos através da linguagem de programação *Python* (Rossum, 2022). Foram adotados como critérios de exclusão os registros que apresentaram dados insuficientes e/ou incompletos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH/UFSC), parecer nº 5.674.240.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período avaliado, foram realizadas 11.975 hemoculturas, destas 424 foram coletadas de RN, sendo 83,96% (356/424) das solicitações procedentes da UTI-Neo, 8,96% (38/424) da EMG-Ped e 7,08% (30/424) provenientes da UIP. Das 424 hemoculturas de RN, 69 (16,3%) apresentaram crescimento bacteriano, não sendo identificado crescimento fúngico. Entretanto, 20 hemoculturas das 69 que apresentaram crescimento foram desconsideradas para este estudo, por apresentarem crescimento de microrganismos interpretados como contaminantes. A caracterização dos pacientes que apresentaram hemoculturas com crescimento bacteriano está representada no quadro 1.

Quadro 1: Caracterização dos RN com hemoculturas que apresentaram crescimento bacteriano]

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	39	56,5
Feminino	30	43,5
Idade		
Até 3 dias	11	15,9

Entre 4 e 28 dias	58	84,1
Setor		
UTI neonatal	51	73,9
Emergência pediátrica	14	20,3
Unidade de Integração Pediátrica	04	5,8
Total	69	100

A presença de crescimento microbiano em 16,3% das hemoculturas coletadas de RN encontrada no presente levantamento inicial é semelhante à relatada por outros autores em estudos realizados com populações de faixa etária semelhante. Um estudo conduzido em uma UTINEo do Distrito Federal, que avaliou o perfil microbiológico de hemoculturas, identificou crescimento em 21,7% (46/212) das hemoculturas coletadas (Monteiro; Souza; Mendes, 2018). Outro estudo, realizado em uma unidade de terapia intensiva neonatal do Rio Grande do Norte, demonstrou percentual de positividade de 12,68% (262/1805) (Lima, 2022). Mesmo considerando que, um percentual dos microrganismos isolados possivelmente corresponda a contaminantes, esses resultados comprovam que a população de RN apresenta elevados índices de ICS, corroborando com a estimativa global de sepse apresentada pelo *Global Burden of Disease Study*, que mostrou que mais da metade dos casos de sepse notificados no mundo em 2017, ocorreu em crianças, com maior impacto nos RN (Rudd, 2020).

No presente estudo, identificou-se ligeiro predomínio de hemoculturas positivas no sexo feminino (53,1%), divergindo dos achados de outro levantamento conduzido em uma UTI neonatal do Mato Grosso que observou maior positividade (56,4%) no sexo masculino (Oliveira; Veronesi; Goulart, 2012). Já os achados de Santos et al. (2019), em investigação de ICS primária em RN, mostraram que 72,1% das hemoculturas positivas pertenciam ao sexo feminino. Esses achados indicam que não há correlação direta entre sexo e prevalência de ICS em RN, sugerindo mera casualidade.

A partir dos 49 pacientes que apresentaram hemoculturas consideradas positivas, foram obtidos 50 isolados pertencentes a 7 espécies de bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus haemolyticus* e *Streptococcus agalactiae* e 3 espécies de Gram-negativas, todas da ordem Enterobacterales (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella pneumoniae*), conforme demonstrado no quadro 2.

Quadro 2: Isolados bacterianos provenientes das hemoculturas de RN – HU/UFSC/EBSERH de jun/20 – jun/22

Isolados bacterianos	n	%
Possíveis contaminantes	22	30,5
Bacteremia verdadeira	50	69,5
Cocos Gram-positivos	38	52,8
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	28	38,8
<i>S. epidermidis</i>	17	23,6
<i>S. capitis</i>	7	9,7
<i>S. hominis</i>	2	2,8
<i>S. haemolyticus</i>	2	2,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	8,3
	2	2,8

<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2,8
Bacilos Gram-negativos	12	16,7
<i>Escherichia coli</i>	9	12,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,4
Total	72	100

Quanto ao período de manifestação da infecção, as infecções tardias, foram mais frequentes que as precoces. Os microrganismos isolados das infecções precoces foram *K. pneumoniae*, *S. agalactiae* e *S. haemolyticus*. Já nas infecções tardias, nota-se maior diversidade de etiologias com predomínio de *S. epidermidis*, conforme demonstrado na figura 1. Os pacientes identificados com infecção tardia apresentaram uma média de 10 dias de vida.

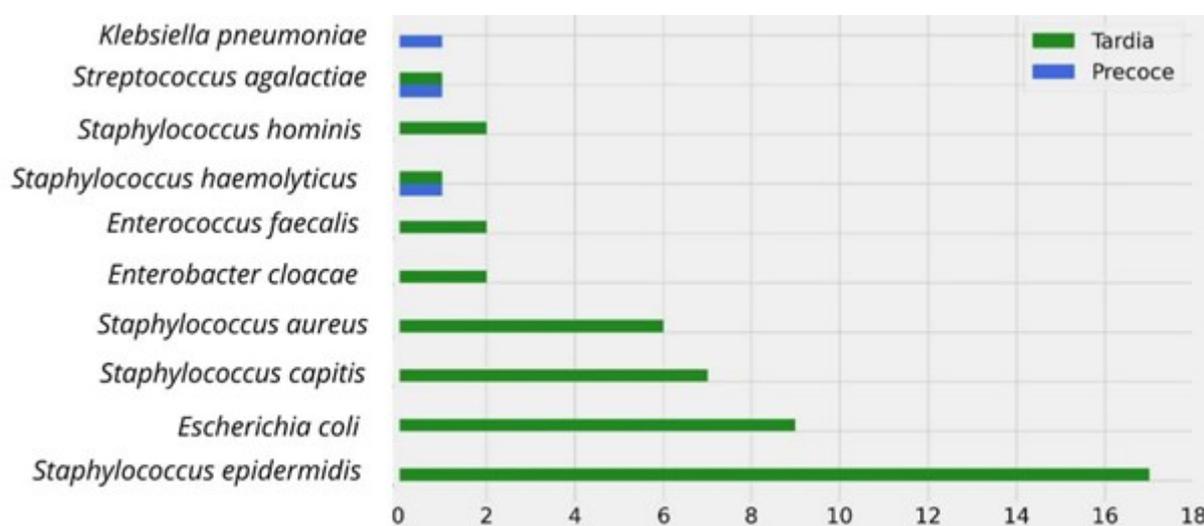


Figura 1: Distribuição dos microrganismos encontrados nas ICS precoce e tardia

Dentre os isolados bacterianos identificados neste estudo, as espécies de *Staphylococcus* coagulase negativa (SCN) corresponderam a 38,9%, apresentando uma maior frequência relativa comparada aos outros microrganismos (quadro 2). Dentre essas bactérias, destaca-se a espécie *S. epidermidis*. Esse achado, condiz com os encontrados por Schwab *et al.*, (2007), no qual os isolados de SCN foram os patógenos mais frequentes em uma UTINeo. Em outro estudo, conduzido por Oliveira *et al.* (2011), *S. epidermidis* também foi o microrganismo identificado com maior prevalência em RN dentro o grupo dos SCN, concordando com nossos achados.

S. epidermidis são comumente encontrados na microbiota da pele e mucosas como comensais (Human Microbiome Project Consortium, 2012), entretanto, mostram grande capacidade de adaptação, podendo-se observar um repertório diversificado de fatores de virulência em isolados nosocomiais (Joubert *et al.*, 2022). São bactérias capazes de proliferar em dispositivos hospitalares como cateter e formar biofilmes, dificultando a penetração de antimicrobianos e favorecendo a ocorrência de infecções (Uçkay *et al.*, 2009).

Prematuridade, baixo peso ao nascimento e hospitalização prolongada predispõe ao desenvolvimento de sepse tardia por *S. epidermidis*. Os principais fatores de risco apontados são a fragilidade da barreira da

pele, procedimentos invasivos prolongados e disbiose intestinal (Joubert et al., 2022). Importante pontuar ainda que, *S. epidermidis* com genes associados a virulência é encontrado em contagens mais altas no leite de mães de bebês prematuros (Soeorg et al., 2017), refletindo em colonização intestinal do RN por cepas de maior patogenicidade.

Nos casos de sepse precoce, segundo a literatura, os patógenos isolados com maior frequência são *Streptococcus* do grupo B e *E. coli*, que juntos correspondem a 70% dos casos (Simonsen et al., 2014). Neste estudo registrou-se dois isolados de *S. agalactiae*, sendo um relacionado a infecção precoce e um a infecção tardia. *S. agalactiae*, importante causa de sepse precoce em RN, está comumente associado a colonização reto-vaginal de forma assintomática (Shabayek; Spellerberg, 2018). Essa condição dificulta o tratamento adequado em gestantes, predispondo os RN a um maior risco, uma vez que esse microrganismo pode ser transmitido verticalmente durante o parto ou devido a uma infecção ascendente do trato genital (Berardi et al., 2013).

Em relação ao perfil de sensibilidade, dos isolados gram-positivos 84,2% mostraram resistência a pelo menos um dos antimicrobianos testados, sendo 36,8% classificados como MDR. Já nos isolados gram-negativos 66,7% mostraram resistência, sendo 41,7% também classificados como MDR (quadro 3).

Quadro 3: Caracterização dos microrganismos isolados em hemoculturas dos recém-nascidos HU/UFSC/EBSERH

Microrganismos	n	%
Bacilos gram-negativos		
Multissensíveis	4	33,3
Resistentes	8	66,7
MDR	5	41,7
XDR	0	0
PDR	0	0
Total	12	100
Cocos gram-positivos		
Multissensíveis	6	15,8
Resistentes	32	84,2
MDR	14	36,8
XDR	0	0
PDR	0	0
Total	38	100

Dos microrganismos classificados como MDR, 31,6% pertenciam a espécie *S. epidermidis*, 26,3% *E. coli*, 21,1% *S. capitis*, 10,5% *S. aureus* e 5,3% *S. haemolyticus* e *S. hominis*, conforme a figura 2. Dos 19 isolados classificadas como MDR, 18 foram provenientes de pacientes internados na UTI-Neo e 1 de paciente da EMG-Ped, sendo que somente um isolado da espécie *S. haemolyticus* correspondeu a infecção precoce. Em relação aos mecanismos de resistência, foram identificados dois isolados de *Staphylococcus aureus* Meticilina Resistente (MRSA) e quatro cepas de *Escherichia coli* produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL), não sendo identificada resistência aos carbapenêmicos nos bacilos gram-negativos isolados durante o período do estudo.

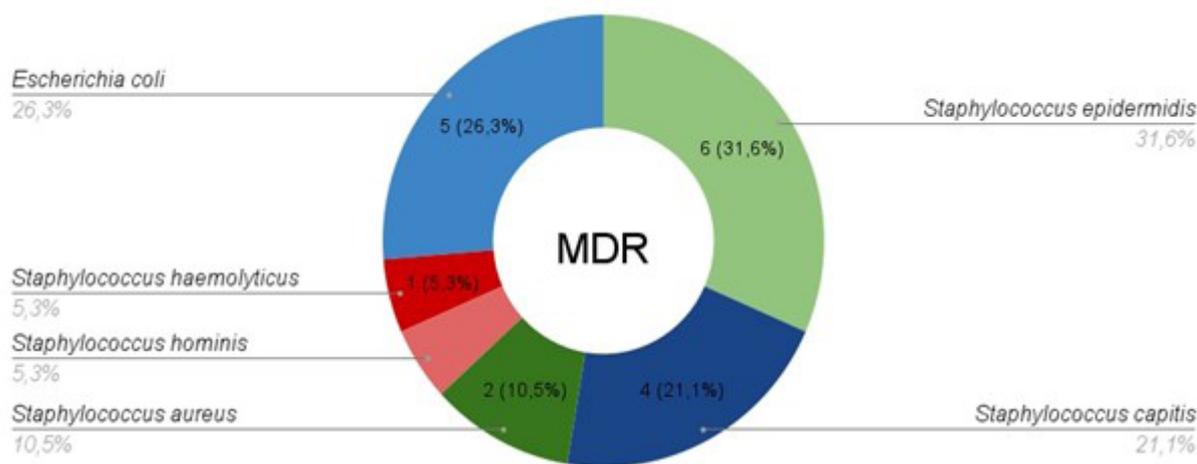


Figura 2: Distribuição, em percentual, dos microrganismos classificados como MDR

Neste estudo, *S. epidermidis* além de ser a bactéria mais frequente, foi também a espécie que correspondeu ao maior percentual de multirresistência. *S. epidermidis* apresentou maior frequência relativa de resistência a penicilina e oxacilina, seguida de clindamicina, eritromicina, sulfametoxazol + trimetoprim, levofloxacino e gentamicina, respectivamente (figura 3). Considerando que, o microbioma de RN prematuro parece apresentar prevalência mais elevada de isolados nosocomiais e cepas multirresistentes, em comparação com bebês a termo (Gasparrini *et al.*, 2019) e sendo a prematuridade apontada como a principal causa de internação em UTI (Balbi; Carvalhaes; Parada, 2016), o fato da maior parte das hemoculturas analisadas neste levantamento serem procedentes da UTIneo pode ter contribuído para esse achado. Segundo levantamentos prévios, as espécies de *S. epidermidis*, *E. faecalis* e *K. pneumoniae* estão entre os principais microrganismos isolados de RNs prematuros (Gasparrini *et al.*, 2019).

Nesta avaliação, dos 32 isolados pertencentes ao gênero *Staphylococcus* spp., 24 (75%) apresentaram resistência a oxacilina (figura 3). No estudo de Oliveira *et al.* (2019), foram encontrados resultados semelhantes, no qual 80% dos isolados das hemoculturas eram resistentes a oxacilina. Identificou-se ainda, duas cepas MRSA, mecanismo relacionado a presença de uma proteína ligadora de penicilina (PBP) modificada, que confere resistência a todos os betalactâmicos, exceto cefalosporinas de quinta geração (Da Costa *et al.*, 2018). Esses achados evidenciam a importância da avaliação da suscetibilidade desses patógenos uma vez que os betalactâmicos são usados, em alguns casos, como primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus* spp.

Os isolados de *E. faecalis* não apresentaram resistência a nenhum antimicrobiano testado, enquanto os isolados de *S. agalactiae* mostraram-se resistentes a clindamicina e eritromicina (figura 3). Esse perfil de resistência apresentado pelo *S. agalactiae* pode estar relacionado a presença do gene *erm* induzível, cuja confirmação é realizada pelo teste de indução.

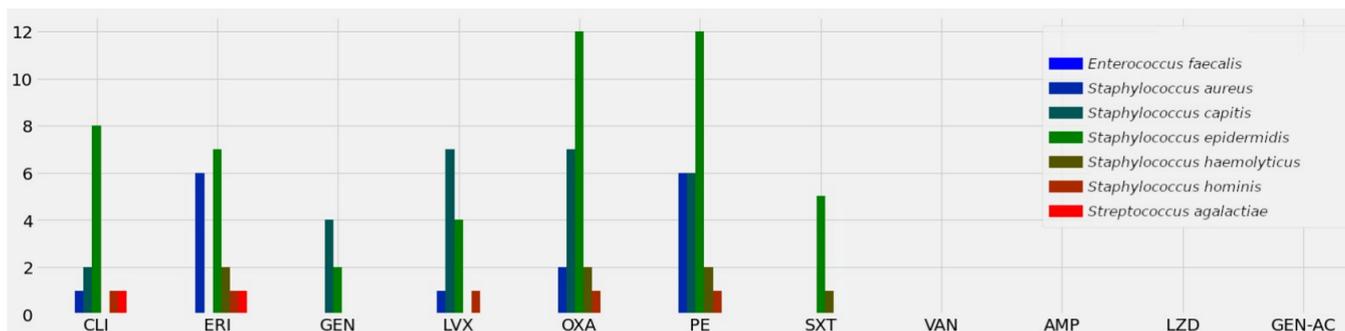


Figura 3: Frequência relativa de cocos gram-positivos classificados como resistentes aos agentes antimicrobianos testados. CLI(Clindamicina), ERI(Eritromicina), GEN(Gentamicina), LVX(Levofloxacino), OXA(Oxacilina), PE(Penicilina), SXT(Sulfametoxazol+trimetoprim), VAN(Vancomicina), AMP(Ampicilina), LZD(Linezolida), GEN-AC(Gentamicina alta concentração)

Todos os isolados gram-positivos mostraram sensibilidade a vancomicina, ampicilina, linezolide e gentamicina em alta concentração (figura 3). Já os gram- negativos, apresentaram sensibilidade a amicacina, cefepime, imipenem, meropenem e piperacilina + tazobactam (figura 4).

Dos bacilos gram-negativos (BGN) avaliados neste estudo, 41,7% (5/12) foram identificados como MDR, sendo *E. coli* o patógeno mais prevalente (9/12) e o que apresentou maior frequência relativa de resistência (Figura 4), com 4 isolados produtores de ESBL. Em investigação realizada na China por Zou *et al.* (2021), *E. coli* também foi o principal microrganismo gram-negativo associado à bacteremia neonatal, sendo também a bactéria com maior expressão de resistência antimicrobiana. Entretanto, diversas outras enterobactérias foram reportadas por outros autores, como importantes agentes de ICS em neonatos (Lima, 2022; Monteiro; Souza; Mendes, 2018; Zhang et al, 2022), com percentual significativo de isolados MDR, incluindo produtores de carbapenemases (Lima, 2022; Sekyere; Reta; Fourie, 2021; Zhang *et al.*, 2022).

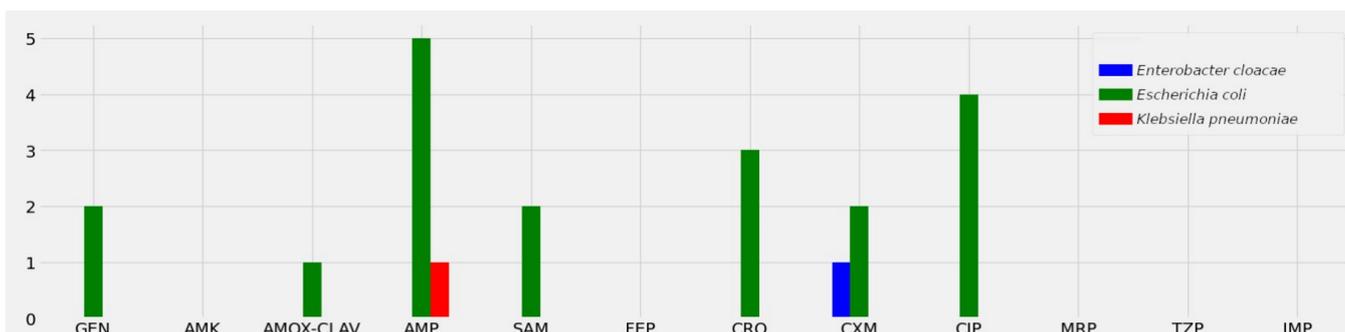


Figura 4: Frequência relativa de bacilos gram-negativos classificados como resistentes aos agentes antimicrobianos testados. GEN(Gentamicina), AMK(Amicacina), AMOX-CLAV(Amoxicilina+Ácido Clavulânico), AMP(Ampicilina), SAM(Ampicilina+Sulbactam), FEP(Cefepime), CRO(Ceftriaxona), CXM(Cefuroxime), CIP(Ciprofloxacino), MRP(Meropenem), TZP(Tazobactam+Piperacilina), IMP(Imipinem)

Bactérias pertencentes à ordem *Enterobacterales* foram classificadas pela Organização Mundial de Saúde como prioridade crítica para o desenvolvimento de novos antimicrobianos, devido à expressiva emergência de isolados resistentes aos antimicrobianos (Asokan *et al.*, 2019). Nesse grupo de bactérias, a produção de enzimas que hidrolisam os betalactâmicos é um dos principais mecanismos de resistência.

Dentre as beta-lactamases de maior importância estão as ESBL, que hidrolisam penicilinas, quase todas as cefalosporinas e monobactâmicos, e as carbapenemases, capazes de inativar penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e a depender do tipo também monobactâmicos (Dalmolin *et al.*, 2022).

De forma geral, neste levantamento, as bactérias apresentaram as maiores taxas de resistência para penicilina (27/28), além da oxacilina (24/32) e eritromicina (17/17). Ainda, 38% dos isolados foram classificados como MDR, sendo identificados isolados MRSA e produtores de ESBL. Outrossim, diferentes perfis foram relatados em estudos realizados em diversos países, demonstrando que o perfil de resistência bacteriana é regionalizado, o que evidencia a importância do monitoramento microbiológico local.

CONCLUSÃO

Conclui-se que na população estudada as ICS tardias tendo como agente etiológico bactérias do grupo dos SCN, especialmente *S. epidermidis*, foram as mais frequentes. Identificou-se altos percentuais (38%) de bactérias MDR nos isolados das hemoculturas, incluindo cepas MRSA e bacilos gram-negativos produtores de ESBL.

Esses resultados mostraram que a identificação e avaliação do perfil de sensibilidade das bactérias isoladas de ICS em neonatos é crucial para a compreensão da epidemiologia local e garantia de terapias empíricas mais seguras e eficazes. Portanto, as estratégias para o controle da resistência antimicrobiana devem ser personalizadas, considerando os dados do monitoramento microbiológico da instituição.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde, Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. **Critérios diagnósticos de infecção relacionada à Assistência à Saúde – Neonatologia**. Brasília, DF: ANVISA; 2017. (Caderno 3).
- ASOKAN, G.V. *et al.* WHO global priority pathogens list: a bibliometric analysis of Medline-PubMed for knowledge mobilization to infection prevention and control practices in Bahrain. **Oman Medical Journal**, v. 34, n. 3, p. 184, 2019.
- BALBI, B.; CARVALHAES, M.A.B.L.; PARADA, C.M.G.L. Tendência temporal do nascimento pré-termo e de seus determinantes em uma década. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 1, p. 233-241, 2016.
- BERARDI, Alberto *et al.* Group B streptococcal colonization in 160 mother-baby pairs: a prospective cohort study. **The Journal of pediatrics**, Elsevier, v. 163, n. 4, p. 1099–1104, 2013.
- CAMACHO-GONZALEZ, A.; SPEARMAN, P.W.; STOLL, B.J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. **Pediatric Clinics**, Elsevier, v. 60, n. 2, p. 367–389, 2013.
- DALMOLIN, J. *et al.* Mecanismos de expressão de resistência aos antibióticos e saúde pública. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. Umuarama. v. 26, n. 3, p. 681-692, 2022.
- DA COSTA, T. M.; *et al.* PBP4: A new perspective on *Staphylococcus aureus* β -Lactam resistance. **Microorganisms**, Basiléia, v. 6, n.3, p. 57-64, 2018.

DE OLIVEIRA, A. *et al.* Risk factors for infection with coagulase-negative staphylococci in newborns from the neonatal unit of a Brazilian university hospital. **Clinical Medicine Insights: Pediatrics**, v. 6, p.1-9, 2011.

GASPARRINI A.J. *et al.* Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 12, p. 2285-2297, 2019.

GLASER, Margaret A *et al.* Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies. **Advances in neonatal care**, Wolters Kluwer, v. 21, n. 1, p. 49–60, 2021.

HADFIELD, B.R.; CANTEY, J.B. Neonatal bloodstream infections. **Current Opinion in Infectious Diseases**, Londres, v.1, n. 34(5), p. 533-537, 2021.

Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, n. 486, v. 7402, p.207-214, 2012.

JOUBERT, I.A.; OTTO, M.; STRUNK, T.; CURRIE, A.J. Look Who's Talking: Host and Pathogen Drivers of *Staphylococcus epidermidis* Virulence in Neonatal Sepsis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 23(2), p.e860, 2022.

KUCOVA, P. *et al.* Bacterial Pathogens and Evaluation of a Cut-Off for Defining Early and Late Neonatal Infection. **Antibiotics**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 10, n. 3, p. 278, 2021.

LE DOARE, K.; BIELICKI, J.; HEATH, P.T.; SHARLAND, M. Systematic Review of Antibiotic Resistance Rates Among Gram-Negative Bacteria in Children With Sepsis in Resource-Limited Countries. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 4, n. 1, p. 11-20, 2015.

LIMA, Camila Alfrida Cabral Nascimento Rocha Antunes de. Prevalência e perfil de resistência de isolados bacterianos de hemoculturas de recém-nascidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. 2022. Monografia (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022.

LIU, L. *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. **Lancet**, Elsevier, v. 379, n. 9832, p. 2151–2161, 2012.

MELLO, M.S.; OLIVEIRA, A.C. Overview of the actions to combat bacterial resistance in large hospitals. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.29, p:e3407, 2021.

MODESTO, E. N.; BRITO, D. V. D. DE. Infecções relacionadas à assistência à saúde em recém-nascidos de alto risco: perfil de resistência dos bacilos Gram negativos. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 7, p. e517, 2019.

MONTEIRO, M.M.; SOUZA, T. M.; MENDES, T.P.L. Perfil microbiológico de hemoculturas em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Distrito Federal. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 29, n. 03, p. 163-170, 2018.

OLIVEIRA, M. L. A; Veronesi, C. L; Goulart, L. S. Caracterização dos recém-nascidos com hemoculturas positivas internados em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v. 3, n. 2, p. 438-50, 2012.

OLIVEIRA, P.M.N. et al. Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 52, p. e20190205, 2019.

OLIVEIRA, W.V. et al. Etiologia e perfil de susceptibilidade dos microrganismos isolados de hemoculturas no Hospital das Clínicas da UFPE no período de janeiro a dezembro de 2014. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 51, n. 1, p. 40–45, 2019.

ROSSUM, Guido Van. **Python Software**. Set. 2022. Disponível em: <https://www.python.org/>.

RUDD, K. E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, v. 395, n. 10219, p. 200–211, 2020.

SANTOS, I. S.; FARAY, H. E. F. G. Infecções primárias de corrente sanguínea em recém-nascidos internados em UTI neonatal de um hospital universitário. *Revista de Pesquisa em Saúde*, v. 20, n. 2, 2019.

SCHWAB, F. et al. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *Journal of Hospital Infection*, Elsevier, v. 65, n. 4, p. 319–325, 2007.

SEKYERE, J.O; RETA, M.A.; FOURIE, P.B. Risk factors for, and molecular epidemiology and clinical outcomes of, carbapenem-and polymyxin-resistant Gram-negative bacterial infections in pregnant women, infants, and toddlers: a systematic review and meta-analyses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1502, n. 1, p. 54–71, 2021.

SHABAYEK, S.; SPELLERBERG, B. Group B streptococcal colonization, molecular characteristics, and epidemiology. *Frontiers in microbiology*, Frontiers Media SA, v. 9, p. 437, 2018.

SILVA, B.B.O.D.; SILVA-JÚNIOR, M.; MENEZES, F.G.; TROSTER, E.J. Factors associated with multidrug-resistant bacteria in healthcare-associated infections: a pediatric intensive care unit case-control study. *Einstein (Sao Paulo)*, v. 20, p. eAO6704, 2022.

SIMONSEN, K. A. et al. Early-onset neonatal sepsis. *Clinical microbiology reviews*, Am Soc Microbiol, v. 27, n. 1, p. 21–47, 2014.

SOEORG, H. et al. Coagulase-Negative Staphylococci in Human Milk From Mothers of Preterm Compared With Term Neonates. *Journal of Human Lactation*, v. 33, n. 2, p. 329-340, 2017.

UÇKAY, I. et al. Foreign body infections due to Staphylococcus epidermidis. *Annals of medicine*, v. 41, n. 2, p. 109–119, 2009.

UNICEF. Levels and trends in child mortality 2020. UNICEF: United Nations Children's Fund, 2020.

ZHANG, X. et al. Epidemiology and Drug Resistance of Neonatal Bloodstream Infection Pathogens in East China Children's Medical Center From 2016 to 2020. *Frontiers in Microbiology*, v. 13, p. 820577–820577, 2022.