



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Andreia Alexandra Monteiro Moreira

**Infecções Nosocomiais nas Unidades de Cuidados
Intensivos Neonatais**

Abril, 2010

FMUP

Andreia Alexandra Monteiro Moreira

**Infeções Nosocomiais nas Unidades de Cuidados
Intensivos Neonatais**

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pediatria/Neonatologia

**Trabalho efectuado sobre a orientação de:
Professora Doutora Hercília Guimarães**

**Trabalho elaborado de acordo com as normas de publicação da:
Acta Médica Portuguesa**

Abril, 2010

FMUP

Nome: Andreia Alexandra Monteiro Moreira

Endereço electrónico: m04051@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio: Infecções Nosocomiais nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais

Nome completo do Orientador: Maria Hercília Ferreira Guimarães Pereira Areias

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção: Pediatria/Neonatologia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 3/04/2010

Assinatura: Andreia Alexandra Monteiro Moreira

Eu, Andreia Alexandra Monteiro Moreira, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801051, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 3/04/2010

Assinatura: Andreia Alexandra Monteiro Moreira

Índice

Lista de Abreviaturas	2
Resumo	3
Introdução.....	4
Material e Métodos.....	4
Discussão	
Definição e Epidemiologia.....	5
Impacto.....	5
Principais Agentes Patogénicos.....	6
Factores de Risco.....	7
Estratégias de Prevenção.....	8
Conclusão.....	11
Agradecimentos.....	12
Bibliografia.....	12

Lista de Abreviaturas

BPN – Baixo peso ao nascimento

CVC – Cateter venoso central

IAP – Infecção adquirida perinatalmente

IN – Infecção nosocomial

RN – Recém-nascido

UCIN – Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal

VM – Ventilação mecânica

Infecções Nosocomiais nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais

Resumo

As infecções nosocomiais nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais são responsáveis pelo aumento significativo da morbimortalidade, do tempo de hospitalização e dos gastos hospitalares.

Os microrganismos mais frequentemente responsáveis pelas infecções nosocomiais nos recém-nascidos nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais são as bactérias e em seguida os fungos. As espécies multiresistentes começam a ter cada vez mais protagonismo.

Para identificar as estratégias de prevenção destas infecções é necessário conhecer e compreender os factores de risco associados às mesmas.

Este trabalho tem como objectivo abordar a definição e epidemiologia deste tipo de infecções, o seu impacto para a saúde, quais os principais microrganismos envolvidos, os factores de risco e as estratégias de prevenção.

Palavras-chave: Infecção nosocomial; Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal; Recém-nascido.

Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Units

Summary

Nosocomial infections in Neonatal Intensive Care Units are an important cause of morbidity and mortality and lead to increases in length of stay and hospital costs.

Bacterial and fungal organisms are the most common causes of nosocomial infections in newborns hospitalized in Neonatal Intensive Care Units. There has been an emergence of multi-drug-resistant pathogens.

To identify strategies to minimize the risk of nosocomial infections it is necessary to understand the risk factors.

This article reviews definition and epidemiology, impact, microbiology, risk factors and prevention strategies of nosocomial infections in Neonatal Intensive Care Units.

Keywords: Cross infection; Intensive care unit,neonatal; Infant,newborn.

Introdução

As infeções nosocomiais (IN) nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) representam um desafio crescente devido aos avanços técnicos que permitiram um aumento da sobrevivência dos recém-nascidos (RN) com baixo peso ao nascimento (BPN), prematuros e com malformações graves, no entanto isto implica um maior recurso a técnicas diagnósticas e terapêuticas invasivas o que aliado à falta de maturidade imunológica que se observa nesta população facilita a colonização e invasão por microrganismos potencialmente patogénicos¹⁻¹⁵. As IN levam a um aumento significativo da morbimortalidade, do tempo de hospitalização e dos gastos hospitalares^{3-7,9-11,13,14,16,17}.

Os RN nas UCIN estão particularmente vulneráveis ao aparecimento de IN, sendo a taxa de incidência destas infeções bastante elevada nesta população específica^{3-11,13-15,18}. A diminuição das IN nas UCIN passa pela avaliação dos factores de risco e pela adopção de estratégias que minimizem ou eliminem esses mesmos factores³. Comparando UCIN com baixas e altas incidências de IN foi possível identificar estratégias para minimizar o impacto dos factores de risco³. Além disso unidades que instituíram estratégias de prevenção e que compararam a incidência antes e após a alteração efectuada conseguiram identificar medidas efectivas na redução das IN³.

As IN nas UCIN apresentam-se como um problema de saúde pública muito importante e um desafio para os profissionais de saúde e, portanto, esta revisão tem como objectivo abordar a definição e epidemiologia deste tipo de infeções, o seu impacto, quais os principais microrganismos envolvidos, os factores de risco e as estratégias de prevenção.

Material e Métodos

A pesquisa electrónica foi realizada na Medline, no dia 1 de Outubro de 2009, com restrição aos artigos publicados nos últimos cinco anos. Foram utilizados os seguintes termos Mesh para a pesquisa: “*cross infection*”, “*intensive care unit, neonatal*”, “*infant, newborn*”, “*risk factors*” e “*infection control*”, resultando da pesquisa efectuada 210 artigos, dos quais 157 foram excluídos por leitura de título e abstract. Dos 53 artigos seleccionados, 28 foram excluídos após leitura do texto completo, tendo sido incluídos na revisão 25 artigos.

Discussão

Definição e Epidemiologia

Nos RN as infeções dividem-se em dois tipos: infeções de aparecimento precoce ou adquiridas perinatalmente (IAP) e infeções de aparecimento tardio ou adquiridas durante a hospitalização^{3,5,12,13}.

As IN incluem as septicemias associadas ou não ao cateter venoso central (CVC), as pneumonias associadas ou não ao ventilador, as infeções do tracto urinário, gastrointestinal e respiratório, as meningites, as infeções secundárias da pele e as conjuntivites, sendo que, na maioria dos estudos, as septicemias são as mais frequentes seguidas das pneumonias^{3,5-8,11,13,14,17,19}.

Existe uma grande variabilidade na incidência das IN entre as várias UCIN. A discrepância observada pode dever-se às ambiguidades na definição, identificação e documentação das IN nas UCIN^{3,7,13}. Uma dificuldade observada prende-se com a ambiguidade na definição do tempo que estabelece o “*cutoff*” entre uma IAP e uma IN, sendo que este valor varia entre as primeiras 48 horas de vida do RN e os primeiros 5 a 7 dias de vida segundo os vários estudos^{3,5,12,13}. Para além disso existem estudos que incluem RN com sintomas clínicos de infeção e com culturas negativas e outros que apenas consideram os RN com culturas positivas e este factor também dificulta a comparação entre os estudos^{3,12}. Os sintomas clínicos de infeção no RN não são específicos e podem indicar um outro problema que não uma infeção^{3,5}. Como tal, as suspeitas de infeção baseadas apenas na apresentação clínica do RN, geralmente, não são incluídas nos estudos³.

Quando se compara a taxa de incidência das IN entre várias UCIN é importante verificar se existe uniformização dos critérios utilizados e estas diferenças e ambiguidades observadas entre os vários estudos limitam a comparação dos resultados obtidos^{3,12}.

Impacto

As IN estão associadas com uma significativa morbilidade, com um aumento da taxa de mortalidade e possuem impacto no sistema de saúde^{3-7,9-11,13,14,16,17}.

A taxa de mortalidade tem sido descrita como sendo entre 13 e 50% em RN que desenvolvem IN, especialmente naqueles que apresentam septicemias e meningites³. Num estudo verificou-se uma

taxa de mortalidade nos RN com qualquer IN de 18% em comparação com uma taxa de mortalidade global numa UCIN de 7%³.

As IN apresentam também impacto a nível do sistema de saúde, verificando-se um aumento dos recursos médicos necessários e maiores gastos com a saúde³. Um RN com uma IN apresenta um tempo médio de hospitalização significativamente maior em comparação com um RN sem IN^{3,4}. Para além de aumentar o tempo de hospitalização, as IN aumentam também a necessidade de realizar testes diagnósticos, de suporte respiratório e nutricional, de medicamentos e de cuidados de enfermagem, exigindo o apoio de equipas multidisciplinares³.

Para além dos gastos referidos existe ainda um aspecto de particular relevo e que não é de todo tão facilmente mensurável que é a perda de qualidade de vida que no futuro estes RN e famílias poderão sofrer devido às sequelas que podem permanecer³.

Principais Agentes Patogénicos

Os agentes responsáveis pelas IN podem ser bactérias, fungos, vírus e muito raramente parasitas^{3,12}.

Actualmente, verifica-se que as bactérias Gram-positivas, particularmente os *Staphylococcus* coagulase-negativos, se apresentam como os principais implicados no desenvolvimento das IN nas UCIN, em particular dos países desenvolvidos^{3-5,7-9,11-14,17,18,20}. As septicemias causadas por *Staphylococcus* coagulase-negativos e associadas aos CVC têm sido descritas como as IN mais comuns nas UCIN^{3-5,8,10,11,16,20}.

Nos países em desenvolvimento têm persistido as infecções causadas por bactérias Gram-negativas, mas tem-se verificado também um aumento da incidência de *Staphylococcus* coagulase-negativos^{5,8,9,12,21}. Os bacilos Gram-negativos estão particularmente relacionados com o desenvolvimento de pneumonias associadas ao ventilador^{8,11,16,17}. Também se verificou que a mortalidade é maior nas septicemias causadas por bactérias Gram-negativas¹⁷.

De salientar a emergência de microrganismos multiresistentes, como o *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente e o *Enterococci* resistente à vancomicina, quer nos países desenvolvidos quer nos países em desenvolvimento^{2,4,5,18,21,22}.

Vários estudos têm demonstrado que a espécie fúngica mais frequentemente isolada nas UCIN é a *Candida albicans*^{1,5,11,12,16,18,23}. A taxa de candidemia nas UCIN continua a aumentar, particularmente nos RN de muito BPN^{5,12,13,16,18,23}.

A incidência das IN víricas nos RN hospitalizados nas UCIN é subestimada⁷. Os vírus mais frequentemente associados a IN nas UCIN são os enterovírus, sendo o vírus sincicial respiratório o segundo mais frequente¹². Os enterovírus são responsáveis por uma elevada mortalidade e pelo desenvolvimento de sequelas graves¹².

Factores de Risco

Os factores de risco para as IN nas UCIN são vários e multifactoriais³. Estes podem dividir-se em dois grupos, nomeadamente, aqueles que não são passíveis de ser controlados e aqueles que são potencialmente controláveis³. A partir do momento em que são identificados factores de risco que podem ser controlados devem ser implementadas medidas no sentido de eliminar esses factores de risco específicos³.

O BPN e a prematuridade têm sido fortemente relacionados com o desenvolvimento de IN nas UCIN em vários estudos^{3-8,10-14,17,20}. No entanto estes factores de risco não são passíveis de serem controlados³.

O peso à nascença é considerado por vários autores como o principal factor de risco para o desenvolvimento de IN, verificando-se que quanto menor é o peso do RN ao nascimento, maior é o risco de adquirir uma IN durante a hospitalização na UCIN^{2,3,6,7,10,13,14}.

A prematuridade, por si só, tem sido apontada também como um dos principais factores de risco para as IN, sendo que os RN prematuros apresentam um sistema imunitário mais imaturo o que facilita a colonização e invasão por agentes potencialmente patogénicos^{3,7,12,14}.

No estudo realizado por *Couto et al* não ficou demonstrado que o BPN fosse um factor de risco independente e apesar de ter sido verificada a existência de uma relação entre a prematuridade e as IN, os resultados não foram significativos¹⁹.

O uso frequente da antibioterapia de largo espectro nos RN tem sido também descrito como um factor de risco para as IN, podendo causar alterações na flora do RN e/ou na flora ambiental, que podem levar ao aparecimento de estirpes multiresistentes^{3,12,13,19}.

Os resultados obtidos em vários estudos apontam as técnicas invasivas utilizadas nas UCIN como factores de risco extremamente importantes para as IN nos RN^{3,6-8,10,12-14,16,17,19,20}. A intubação e a ventilação mecânica (VM), a cateterização venosa central, periférica e umbilical, a cateterização arterial, a nutrição parentérica e a algaliação que são técnicas largamente utilizadas nas UCIN tornam os RN ainda mais susceptíveis às IN^{3,6,8,10,12-14,17,19}.

O CVC e a VM têm sido comumente associados ao aparecimento de septicemias e pneumonias, respectivamente^{3,16}.

No estudo realizado por *Babazono et al* verificou-se que o CVC era um factor de risco significativo para as IN, no entanto, ao contrário da maioria dos estudos, não foi possível estabelecer uma relação estatisticamente significativa entre as restantes técnicas invasivas e as IN².

O tempo de hospitalização dos RN nas UCIN tem sido também apontado como um factor de risco para as IN e quanto maior é a duração do internamento maior é o risco^{3,4,6,7,10,12,17,19}.

Alguns estudos têm também sugerido o sexo masculino como sendo um factor de risco^{2,12}.

Vários estudos, particularmente nos países em desenvolvimento, têm apontado que unidades sobrelotadas e com falta de condições de isolamento e de higiene apresentam maior incidência de IN^{3,5,12,13,21,24}. A transmissão dos agentes através das mãos dos profissionais de saúde é considerada como um dos principais factores que propiciam o aparecimento de IN nas UCIN^{3,5,12,13,21,24}.

O uso de bloqueadores H₂ nos RN e a colonização prévia por espécies de *Candida* são considerados como factores de risco para o desenvolvimento de candidemias^{12,16}.

Estratégias de Prevenção

As estratégias de prevenção das IN nas UCIN têm evoluído conforme o conhecimento acerca dos factores de risco também tem aumentado¹⁸.

Uma medida que é fácil de implementar e que tem demonstrado ser, por si só, a medida mais eficiente na redução das IN nas UCIN é a adequada higiene das mãos^{3-5,7,14,15,16,18,24}. A lavagem

cuidadosa das mãos e o uso de substâncias à base de álcool antes e após o contacto com o RN é fundamental para a prevenção das IN^{3,4,7,15,16,18,24}. É também importante que o profissional de saúde não use qualquer tipo de joalheria (anéis, pulseiras, relógios) ou unhas artificiais^{3,4,7,18,24}.

No entanto, em vários estudos realizados nas UCIN verificou-se uma baixa aderência e cumprimento dos protocolos instituídos para uma adequada higiene das mãos. Este facto é ainda mais evidente nas UCIN dos países em desenvolvimento^{7,15,16,18,21,24}. A aderência dos profissionais de saúde aos protocolos de higiene das mãos depende quer do seu empenho individual quer do esforço realizado pela unidade no sentido de providenciar todos os meios necessários de forma a aumentar essa mesma aderência^{3,7,15,18,24}.

Os familiares do RN que possuem contacto directo com ele e com o ambiente que o envolve devem também cumprir um rigoroso protocolo de higiene das mãos³.

Existem ainda outras medidas que devem ser implementadas, na medida do possível, nas UCIN de forma a eliminar os factores de risco para as IN³.

O CVC funciona como uma porta de entrada para os microrganismos patogénicos e está relacionado com muitas das septicemias desenvolvidas pelos RN nas UCIN, sendo considerado um dos principais factores de risco passível de ser controlado e, por isso, é extremamente importante que a remoção do CVC seja feita o mais rapidamente possível. Vários estudos demonstraram também que a implementação de protocolos estandardizados para a colocação e manutenção dos CVC e a existência de uma equipa de enfermagem especialmente direccionada para a realização destas técnicas levavam a uma diminuição das IN nas UCIN^{3,4,7,14,16,18}. Uma outra medida de prevenção das septicemias associadas ao CVC, mas que ainda não é consensual nem aplicada na prática clínica por rotina, é a introdução de uma solução com alta dose de antibiótico na parede do CVC durante um período de tempo suficiente de forma a promover a esterilização do mesmo. Estudos realizados com o uso de soluções de ácido fusídico-heparina e de vancomicina-heparina nos RN nas UCIN demonstraram existir uma redução das septicemias associadas ao CVC e não foram observadas emergências de resistências nem efeitos laterais significativos, no entanto são ainda necessários estudos multicêntricos e mais longos para que os riscos e benefícios da aplicação desta medida na prática clínica sejam melhor esclarecidos^{7,16,18,20}.

A VM é um dos principais factores de risco para as IN que pode ser controlado e tem sido implicada em muitas das pneumonias apresentadas pelos RN nas UCIN^{3,16}. A extubação dos RN deve ser efectuada o mais rapidamente possível e a duração da VM deve ser a menor possível³. O uso de surfactante e de pressões de ar positivas contínuas mostrou reduzir a duração da intubação nos RN nas UCIN⁴.

Uma medida importante na prevenção das IN nos RN nas UCIN é o início, o mais precocemente possível, da alimentação entérica. A alimentação parentérica leva a alterações da mucosa intestinal do RN, sendo um factor de risco para o desenvolvimento de enterocolites necrotizantes e, conseqüentemente de sepsis com ponto de partida no tracto gastrointestinal. Além disso o início precoce da alimentação entérica nos RN nas UCIN pode permitir diminuir o tempo de uso do CVC^{3,7,25}.

Têm sido realizados estudos nas UCIN no sentido de verificar o efeito do uso de probióticos na diminuição das IN com possível origem no tracto gastrointestinal imaturo dos RN. Os probióticos definem-se como bactérias viáveis administradas entericamente, que conseguem sobreviver através do tracto gastrointestinal e que potencialmente beneficiam o hospedeiro. No entanto, os estudos efectuados não se apresentam consensuais e as discrepâncias observadas podem dever-se ao facto de serem utilizadas diferentes espécies de bactérias nos probióticos testados, diferentes dosagens e diferentes durações do tratamento^{7,18,25}.

A pele imatura e frágil dos RN admitidos nas UCIN apresenta-se como uma barreira imunológica fraca na prevenção das infeções^{7,18}. Deve ser feito um esforço no sentido de diminuir, o máximo possível, o número de punções venosas e arteriais, permitindo manter uma maior integridade da pele³. Alguns estudos têm sido realizados no sentido de verificar se o uso de emolientes tópicos nos RN permite diminuir as IN, no entanto os resultados obtidos não são consensuais e houve mesmo estudos em que se observou um aumento das IN com o uso destas substâncias, sendo que as razões desse aumento não estão totalmente esclarecidas e são multifactoriais^{7,18}.

Uma outra medida fundamental para a redução das IN nas UCIN, particularmente as relacionadas com microrganismos multiresistentes, é a diminuição da utilização empírica da antibioterapia de largo espectro. Verificou-se que a implementação de um protocolo com o objectivo

de diminuir a exposição do RN à antibioterapia, no qual esta era apenas prescrita durante 48 horas e depois se as culturas fossem positivas e a bactéria identificada então realizava-se antibioterapia direccionada a partir desse momento, caso contrário esta ficava suspensa, permitiu diminuir as IN nas UCIN^{3,7}.

Existem também estudos feitos no sentido de verificar a eficácia do uso profiláctico de fluconazole na prevenção das infecções fúngicas invasivas nos RN nas UCIN. Os estudos demonstram que esta medida diminui a taxa de colonização e de infecção causada por espécies de *Candida*^{5,7,12,16,18,23}. Apesar dos resultados mostrarem que o fármaco apresenta um bom perfil de segurança existem duas questões que se levantam que são o facto de poder haver alguma toxicidade hepática com o seu uso nos RN e é a questão da emergência de espécies resistentes^{12,16,18,23}. Por isso devem ser feitos estudos maiores e de maior duração para que se possam definir quais os riscos e benefícios do uso generalizado desta medida nas UCIN^{5,7,16,18,23}.

Por fim, é importante que seja realizada a monitorização e estudo do impacto que a implementação de determinada medida teve na taxa de incidência das IN numa determinada UCIN e para isso é fundamental estabelecer programas de vigilância^{3,5,13,14}. No estudo realizado por *Schwab et al* verificou-se que a implementação de um programa de vigilância, documentação e comparação da taxa de incidência das IN em várias UCIN levou, por si só, a uma diminuição significativa das IN nessas unidades¹¹.

Conclusão

As IN nas UCIN são um desafio para os profissionais de saúde e são responsáveis por um aumento da morbimortalidade nos RN.

Na maioria dos estudos verifica-se que as bactérias Gram-positivas, em particular os *Staphylococcus* coagulase-negativos, são os principais responsáveis pelas IN nas UCIN. No entanto, nos países em desenvolvimento continuam a predominar os bacilos Gram-negativos.

O BPN e a prematuridade são considerados factores de risco para as IN nas UCIN, mas que não são passíveis de controlar. Por outro lado, o uso de técnicas invasivas, a exposição à antibioterapia de largo espectro e o tempo de hospitalização são considerados como os principais factores de risco,

sendo fundamental a actuação das instituições e dos profissionais de saúde na redução e eliminação dos mesmos.

Uma adequada higiene das mãos é considerada a medida mais simples, barata e eficaz para diminuir as IN nas UCIN. No entanto verificou-se que existe uma baixa aderência a esta medida por parte dos profissionais de saúde, pelo que deve ser dada especial atenção a esta situação e devem ser tomadas providências no sentido de os formar e sensibilizar para a importância do cumprimento de um protocolo rigoroso de higiene e desinfeção das mãos.

Para além das medidas de prevenção que visam diminuir e/ou eliminar os factores de risco e que são consensuais para a maioria dos autores, tem havido interesse em estudar estratégias que visem aumentar a função imunológica do RN, como o uso de emolientes tópicos e de probióticos mas são ainda necessárias mais evidências científicas para que estas medidas possam ser adoptadas na prática clínica.

No futuro é extremamente importante que sejam estabelecidos critérios uniformes para o estudo das IN nas UCIN e que sejam realizados estudos multicêntricos e de maior duração.

Agradecimentos

À Professora Doutora Maria Hercília Ferreira Guimarães Pereira Areias pela disponibilidade e pelo auxílio prestados na elaboração desta Tese de Mestrado .

Bibliografia

1. OROZCO PA, CORTES JA, PARRA CM: Colonization by yeasts in newborns and healthcare personnel in a neonatal intensive care unit at a university hospital in Bogota, Colombia. *Rev Iberoam Micol* 2009 Jun 30;26(2):108-11
2. BABAZONO A, KITAJIMA H, NISHIMAKI S et al: Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). *Acta Med Okayama* 2008 Aug;62(4):261-8
3. NEWBY J: Nosocomial infection in neonates: inevitable or preventable? *J Perinat Neonatal Nurs* 2008 Jul-Sep;22(3):221-7; quiz 8-9

4. CAPRETTI MG, SANDRI F, TRIDAPALLI E, GALLETI S, PETRACCI E, FALDELLA G: Impact of a standardized hand hygiene program on the incidence of nosocomial infection in very low birth weight infants. *Am J Infect Control* 2008 Aug;36(6):430-5
5. CURTIS C, SHETTY N: Recent trends and prevention of infection in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2008 Aug;21(4):350-6
6. TAVORA AC, CASTRO AB, MILITAO MA, GIRAO JE, RIBEIRO KC, TAVORA LG: Risk factors for nosocomial infection in a Brazilian neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2008 Feb;12(1):75-9
7. BORGHESI A, STRONATI M: Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2008 Apr;68(4):293-300
8. SU BH, HSIEH HY, CHIU HY, LIN HC: Nosocomial infection in a neonatal intensive care unit: a prospective study in Taiwan. *Am J Infect Control* 2007 Apr;35(3):190-5
9. 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 Apr;35(3):183-9
10. PERLMAN SE, SAIMAN L, LARSON EL: Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 2007 Apr;35(3):177-82
11. SCHWAB F, GEFFERS C, BARWOLFF S, RUDEN H, GASTMEIER P: Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J Hosp Infect* 2007 Apr;65(4):319-25
12. SRIVASTAVA S, SHETTY N: Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *J Hosp Infect* 2007 Apr;65(4):292-306
13. GRAY JW: Surveillance of infection in neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2007 Mar;83(3):157-63
14. MOLINA-CABRILLANA J, SANTANA-REYES C, HERNANDEZ J, LOPEZ I, DORTA E: Incidence of nosocomial infections at a neonatal intensive care unit: a six-year surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006 May;24(5):307-12

15. CHUDLEIGH J, FLETCHER M, GOULD D: Infection control in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 2005 Oct;61(2):123-9
16. GARLAND JS, UHING MR: Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2009 Mar;36(1):1-13
17. 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 Apr;37(3):201-3
18. SAIMAN L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2006 Apr;18(2):101-6
19. COUTO RC, PEDROSA TM, TOFANI CP, PEDROSO ER: Risk factors for nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 Jun;27(6):571-5
20. FILIPPI L, PEZZATI M, DI AMARIO S, POGGI C, PECILE P: Fusidic acid and heparin lock solution for the prevention of catheter-related bloodstream infections in critically ill neonates: a retrospective study and a prospective, randomized trial. *Pediatr Crit Care Med* 2007 Nov;8(6):556-62
21. GILL CJ, MANTARING JB, MACLEOD WB et al: Impact of enhanced infection control at 2 neonatal intensive care units in the Philippines. *Clin Infect Dis* 2009 Jan 1;48(1):13-21
22. GERBER SI, JONES RC, SCOTT MV et al: Management of outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the neonatal intensive care unit: a consensus statement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 Feb;27(2):139-45
23. MANZONI P, MOSTERT M, JACQZ-AIGRAIN E, FARINA D: The use of fluconazole in neonatal intensive care units. *Arch Dis Child* 2009 Dec;94(12):983-7
24. ASARE A, ENWERONU-LARYEA CC, NEWMAN MJ: Hand hygiene practices in a neonatal intensive care unit in Ghana. *J Infect Dev Ctries* 2009;3(5):352-6
25. LAFEVER HN, WESTERBEEK EA, VAN DEN BERG A, FETTER WP, VAN ELBURG RM: Nutritional factors influencing infections in preterm infants. *J Nutr* 2008 Sep;138(9):1813S-7S