

ANÁLISE DO PADRÃO DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E DOS FATORES DE RISCO DAS INFECÇÕES ESTAFILOCÓCICAS NO PERÍODO NEONATAL EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM PEDIATRIA: UMA COORTE RETROSPECTIVA

Data de submissão: 23/08/2023

Data de aceite: 01/09/2023

Brunno Rodrigues Gonçalves

Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG). Pesquisador no Ministério da Saúde do Brasil. Goiânia, Goiás, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/0555806008545445>

Anne Caroline Lucas Brandelero

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG). Goiânia, Goiás, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/6147762391208688>

Maria Eduarda Freire Frohlich

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG). Goiânia, Goiás, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/0190591316179112>

Natália Ribeiro Lajes

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG). Goiânia, Goiás, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/4648492482531240>

Paulo Sérgio Sucasas da Costa

Doutor em Medicina (Pediatria) pela Universidade de São Paulo. Professor titular do Departamento de Pediatria da

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG). Goiânia, Goiás, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/9224543529268366>

RESUMO: OBJETIVOS: Caracterizar o padrão de resistência e possíveis fatores de risco das infecções por estafilococos em recém-nascidos, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG). **METODOLOGIA:** Estudo de coorte retrospectiva. A coleta de dados foi realizada entre janeiro e agosto de 2021, pela análise de prontuários disponíveis no Serviço Médico e Informação em Saúde (SAMIS) do HC-UFG. A amostra foi composta por crianças no período neonatal, que foram internadas na enfermaria, berçário ou unidade de terapia intensiva neonatal do HC-UFG, durante o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2020, com exame de cultura positiva para *Staphylococcus* sp. Para a análise de cada paciente foram levados em consideração a identificação e perfil sociodemográfico; antecedentes obstétricos e condições de nascimento; fatores de risco para infecções neonatais e as características clínicas e microbiológicas da infecção, sendo esses dados registrados

em questionário específico. Os dados foram analisados por estatística descritiva e análise comparativa. **RESULTADOS:** No total, foram analisados 84 prontuários de recém-nascidos, que não apresentaram diferença relativamente significativa entre os sexos. Dentre os locais de acometimento, o mais frequente foi a corrente sanguínea (32,9%), seguido de infecção em cateteres/dispositivos (23,2%). Quanto ao microrganismo isolado, 23 (27,4%) correspondiam a infecção por *Staphylococcus aureus* e 61 (72,6%) por *Staphylococcus* sp. coagulases negativas. Quanto ao padrão de resistência à meticilina/oxacilina, nas culturas positivas para *Staphylococcus aureus*, 56,5% foram resistentes à meticilina, e nos isolados de *Staphylococcus* sp. coagulase negativo, 88,3% apresentaram resistência ao antimicrobiano supracitado. A ruptura prematura de membranas foi o principal fator de risco relacionado com a infecção estafilocócica ($p=0,01$). **CONCLUSÃO:** O achado de predominância de infecções neonatais por espécies estafilocócicas coagulases negativas corrobora com estudos atuais encontrados na literatura. Além da ruptura prematura de membranas, nenhum outro fator de risco foi estatisticamente significativo. Ademais, os dados a respeito do padrão de resistência confirmaram o predomínio de *Staphylococcus* sp. resistentes à meticilina na amostra neonatal, tanto na espécie *aureus*, quanto nas coagulase negativas, servindo de parâmetro na tomada de decisão clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Pediatria. Infecções estafilocócicas. *Staphylococcus*. Fatores de risco.

ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND RISK FACTORS FOR STAPHYLOCOCCAL DISEASES IN NEONATAL PERIOD IN A PEDIATRIC REFERENCE HOSPITAL: A RETROSPECTIVE COHORT

ABSTRACT: OBJECTIVES: To characterize the resistance pattern and possible risk factors for staphylococcal infections in newborns at the Clinical Hospital, Goiás Federal University (HCUFG). **MATERIAL AND METHOD:** Retrospective cohort study. Data collection was carried out between January and August of 2021, through the analysis of medical records available at the Medical Service and Health Information (SAMIS) of HC UFG. The sample consisted of children in the neonatal period, who were admitted to the ward or neonatal intensive care unit of the HC UFG, from January 2017 to December 2020, with a positive culture test for *Staphylococcus* sp. For the analysis of each patient, was taken into account the identification and sociodemographic profile; obstetric history and birth conditions; risk factors for neonatal infections and the clinical and microbiological characteristics of the infection, being these data recorded in a specific questionnaire. Data were analyzed using descriptive statistics and comparative analysis. **RESULTS:** In total, 84 medical records were analyzed, with no relatively significant difference between genders. Among the sites of involvement, the most frequent was the bloodstream (32.9%), followed by infection in catheters/devices (23.2%). As for the isolated microorganism, 27.4% corresponded to infection by *Staphylococcus aureus* and 72.6% by *Staphylococcus* sp. negative coagulases. As for the pattern of resistance to methicillin, in cultures positive for *Staphylococcus aureus*, 56.5% were resistant to methicillin, and in isolates of *Staphylococcus* sp. negative coagulase, 88.3% were resistant to the aforementioned antimicrobial. Premature rupture of membranes was the main risk factor related to staphylococcal infection ($p=0.01$). **CONCLUSION:** The finding of predominance of neonatal infections by coagulase-negative staphylococcal species corroborates to current studies found in the literature. Apart from premature rupture of membranes, no other risk factor

was statistically significant. Furthermore, data regarding the resistance pattern confirmed the predominance of *Staphylococcus* sp. resistant to methicillin in the neonatal sample, both in the aureus species and in the negative coagulase, serving as a parameter in clinical decision-making.

KEYWORDS: Pediatrics. *Staphylococcal* infections. *Staphylococcus*. Risk factors.

INTRODUÇÃO

A infecção nosocomial representa uma das principais causas de morte em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). No Brasil, essa ocorrência vai de 18 a 54%. Além disso, estima-se que no Brasil 60% da mortalidade infantil ocorra no período neonatal, sendo a sepse uma das principais causas. Ademais, o índice de mortalidade na sepse tardia é maior quando comparada a sepse precoce. (FEIL et al., 2018).

São diversos os fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento de infecções em recém-nascidos, podendo ser divididos em fatores de risco intrínsecos (idade gestacional, peso de nascimento, sexo, nível de maturidade imunológica e doenças de base) e extrínsecos (tempo de permanência hospitalar, uso de técnicas de terapia invasivas e ações da equipe profissional do setor). Estudos comprovam que procedimentos cirúrgicos geram um maior risco de sepse tardia em neonatos; - a incidência variou de 16 a 50% em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Além disso, ela acometeu 25% dos recém-nascidos com baixo peso acentuado, sendo 100 vezes mais incidente que a sepse precoce (SHANE et al., 2012).

Segundo a Rede Norte- Americana de Pesquisas Neonatais, os Gram-positivos, representados pelos estafilococos coagulase-negativos (CoNS), são os principais agentes causadores, com uma porcentagem de 70,2%, seguidos dos *S. aureus* em 17,6% dos casos. Um estudo realizado pelo National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), comprovou ainda que, de 2006 a 2008, 3,7% dos episódios iniciais de meningite em prematuros ou sepse tardia foram acarretados por *Staphylococcus aureus*, sendo que, em 28% destes, os *Staphylococcus aureus* Resistentes à *Meticilina* (MRSA) foram responsabilizados. os *S. aureus* são capazes de colonizar neonatos mesmo em número pequeno (FEIL et al., 2018). Em neonatos, constatou-se que as manifestações clínicas mais comuns dessas infecções consistiram em bacteremia (36%), infecções de pele ou tecidos moles e feridas (31%), bacteremia associada a infecção de pele ou tecidos moles (15%), endocardite (7%) e raros casos de osteomielite, meningite ou mediastinite (BRADLEY et al., 2016; TORTORA et al, 2017).

As bactérias Gram-positivas são os principais agentes etiológicos, representando mais de 60% de todas as hemoculturas positivas, sendo, dentre estas, os estafilococos com maior predominância. Diversos fatores contribuem diretamente para essa transmissão, como práticas obstétricas e de enfermagem, em 85% dos casos, necessidade de procedimentos invasivos, propriedade de virulência dos microrganismos e condições imunogenéticas do

hospedeiro, além de que, a taxa de colonização entre os neonatos no berçário chega a 90% nos primeiros 5 dias de vida, onde o umbigo, narinas e pele, são os principais acometidos (BRADLEY et al., 2016).

Por outro lado, os CoNS têm maior potencial de patogenicidade na inclinação a colonizar em biomateriais, sendo assim, patógenos oportunistas do ambiente hospitalar. Dessa forma, tratamentos invasivos que levam à quebra da barreira epitelial de defesa do hospedeiro, como procedimentos cirúrgicos, intubação endotraqueal, ventilação mecânica, cateter venoso central (CVC), cateteres vesicais e nutrição parenteral, associados com a imunidade comprometida dos neonatos, são os principais fatores desencadeantes de infecções por estes microrganismos. Ao final da primeira semana de vida, a incidência de cepas resistentes a diversos antibióticos pode chegar a 82% (ROGERS et al, 2009).

Dessa forma, é fundamental conhecer os padrões de resistência local, bem como os fatores de risco para infecções por estafilococos no período neonatal. Na região Centro-Oeste do Brasil, escassez de dados a respeito do padrão epidemiológico e microbiológico dos estafilococos no período neonatal foi o fator determinante para a realização do presente estudo.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo baseado em dados primários, obtidos através de prontuários de pacientes internados no serviço de Pediatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC- UFG), entre janeiro de 2017 e dezembro de 2020. O HC- UFG foi escolhido como local de estudo por ser reconhecido como hospital de referência em pediatria no centro-oeste, pelo atendimento integral à saúde, excelência tecnológica e humana. O levantamento e análise de dados foi iniciado após o projeto ter sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás (CEP-UFG – CAE 41086620.9.0000.5078). Todos os procedimentos adotados estão em conformidade com a Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

A população do estudo foi composta por crianças na fase neonatal – entre zero e 28 dias de vida – sem distinção de gênero, internadas em enfermaria ou unidade de terapia intensiva neonatal com exame de cultura positiva para *Staphylococcus sp.* Foram excluídas as crianças cujos dados clínicos não estavam disponíveis por meio de prontuário manual do paciente.

A população foi analisada segundo as seguintes variáveis: idade (em dias); sexo, raça/cor, tipo de parto, necessidade reanimação neonatal, presença de líquido meconial e se houve ruptura prolongada de membranas. Além disso, os fatores de risco: obesidade, trauma, infecção respiratória, anemia falciforme, diabetes, feridas de punção, imunodepressão, infecção viral e uso de cateteres/dispositivos também foram levantados

para análise. Pesquisamos também a espécie de *Staphylococcus* isolada bem como a sensibilidade aos principais antimicrobianos e o de escolha, e as características de sinais e sintomas sistêmicos causadas pela infecção.

Os dados foram tabulados através do software Microsoft Excel versão 2020 e incorporados no software *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics* versão 23 seguindo de posterior análise estatística pelo mesmo programa. Considerou-se o nível de significância de 95% ($p < 0,05$). Levando em consideração a natureza das variáveis pesquisadas, os resultados foram submetidos aos seguintes testes estatísticos: medidas de tendência central e de variabilidade - média, mediana, desvio padrão e intervalo de confiança da média (IC 95%); teste t-Student; teste de *U-Mann-Whitney*; teste de Qui-Quadrado e teste exato de Fisher.

RESULTADOS

Foram coletadas e analisadas um total de 84 culturas de prontuários de pacientes neonatais no estudo, conforme fluxograma disponível na Figura 1.

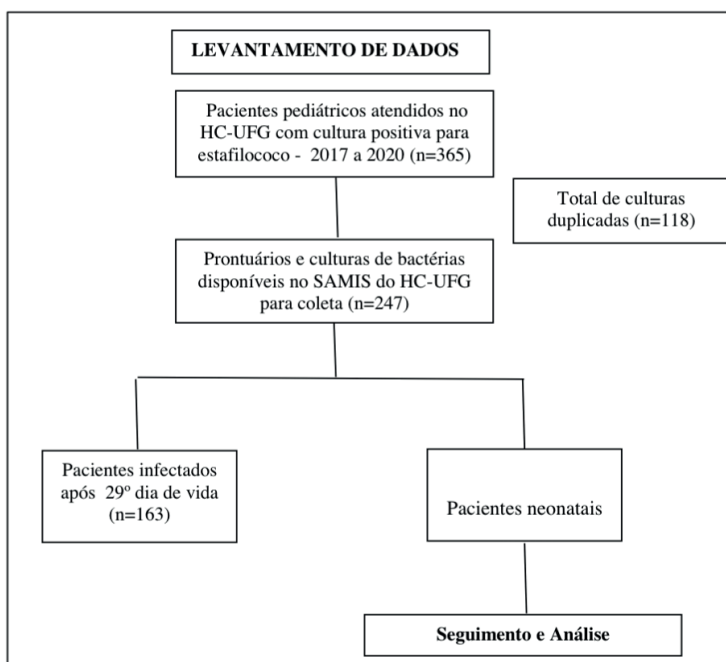


Figura 1: Fluxograma do levantamento de dados.

Observamos equivalência relativa entre o sexo, sendo que 45 (53,6%) eram do sexo feminino, 49 (46,4%) do sexo masculino. A idade média foi de 13,8 dias de vida, sendo que a maior parte dos pacientes eram pardos (38,1%) com 52,4% dos pacientes com a raça/cor ignorada. Um total de 16 pacientes (19,0%) evoluiu para óbito (tabela 1).

Dados	n= Media / Mediana	(%) (DP)
Sexo (n / %)		
Masculino	39	46,4%
Feminino	45	53,6%
Idade em dias (média/mediana)	13,8/15,0	9,2
Raça (n / %)		
Branco	8	9,5%
Pardo	32	38,1%
Negro	0	0,00%
Ignorados	44	52,4%
Óbito		
Sim	16	19,0%
Não	63	75,0%
Ignorado	5	6,0%

Tabela 1: Características clínicas e epidemiológicas dos recém-nascidos

Fonte: Próprios autores.

O local de acometimento da infecção pelo *Staphylococcus* sp. mais frequente foi a corrente sanguínea, correspondendo a 32,9% dos casos, seguido de infecção em cateteres/dispositivos (23,2%), pele e partes moles (6,1%), dentre outros menos frequentes (figura 2).

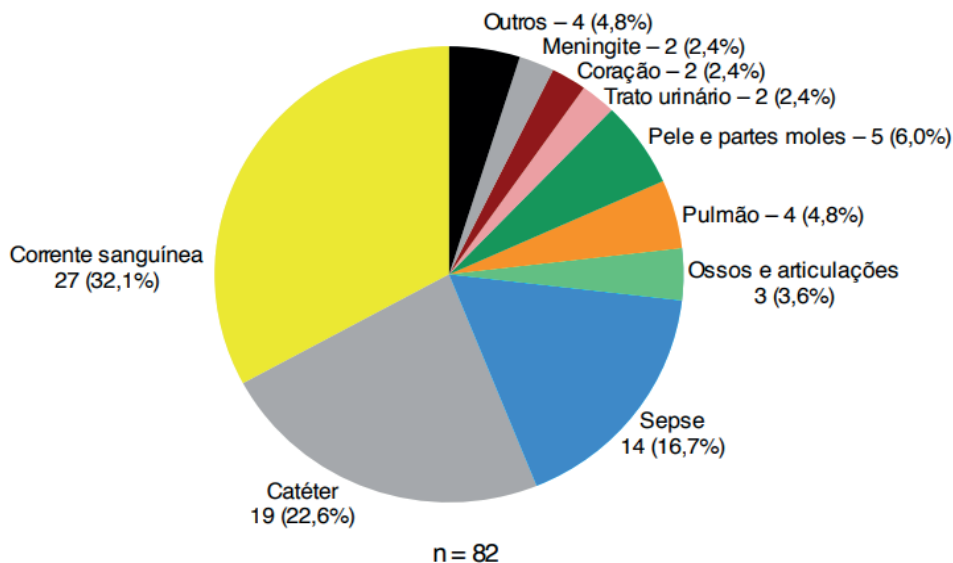


Figura 3: Distribuição gráfica do local de acometimento pelo *Staphylococcus* sp. em recém-nascidos internados no HC-UFG entre 2017-2020

Quanto ao tipo de parto, a maior parte correspondeu a via cesárea (75,0%) enquanto a menor parte foi pela via vaginal (22,6%), com dois partos (2,4%) sem descrição no prontuário. Ao comparar o tipo de parto em relação ao padrão de sensibilidade à oxacilina,

o grupo resistente teve maior predominância, mas com $p=0,292$.

Além disso, o peso mínimo ao nascer foi de 2.340g e o máximo de 4.220g com uma média de 3.280g. Ao realizar teste *t-student* na amostra para avaliar a relação do peso ao nascer com a infecção estafilocócica, foi encontrado um valor de $p=0,87$.

A quantidade de recém-nascidos que necessitou de reanimação neonatal foi de 24 em 84, correspondendo a 29,3% da amostra com $p=0,210$ comparando-se os grupos de estafílicos resistentes ou não à oxacilina. Em relação a presença de líquido meconial no nascimento, 33,7% tiveram mecônio. Um total de 10,8% da amostra teve ruptura prematura de membrana, sendo que 100% foram infectados por espécies estafilocócicas resistentes à meticilina, com $p=0,042$. A tabela 2 traz os possíveis fatores de riscos gerais relacionados às condições do nascimento, com suas respectivas representações estatísticas.

Dados	Total (n=84)	MSS	MRS	p*
Tipo de Parto (n/%)				
Cesárea	63 (75,0%)	10 (16,1%)	52 (83,9%)	0,292
Normal	19 (22,6%)	06 (31,6%)	13 (68,4%)	
Ignorado	1 (1,2%)	00 (0,00%)	1 (100,0%)	
Ruptura Prematura de Membrana				
Sim	9 (10,8%)	00 (0,00%)	9 (100,0%)	0,042
Não	57 (68,7%)	10 (17,9%)	46 (82,1%)	
Ignorado	18 (20,5%)	16 (19,5%)	11 (64,7%)	
Líquido Meconial (n/%)				
Sim	28 (33,7%)	4 (14,3%)	24 (85,7%)	0,407
Não	38 (45,8%)	7 (18,4%)	31 (81,6%)	
Ignorado	18 (20,5%)	5 (31,3%)	11 (68,7%)	
Reanimação Neonatal (n/%)				
Sim	24 (29,3%)	3 (12,5%)	21 (87,5%)	0,210
Não	48 (58,5%)	9 (19,1%)	38 (80,9%)	
Ignorado	12 (12,2%)	04 (40%)	06 (60,0%)	
Evolução para óbito (n/%)				
Sim	16 (19,04%)	1 (6,3%)	15 (93,8%)	0,216
Não	62 (73,80%)	15 (24,2%)	47 (75,8%)	
Ignorado	06 (7,16%)	01 (20,0%)	04 (80,0%)	

* teste do Qui-Quadrado.

Tabela 2: Condições do nascimento e possíveis fatores de risco para infecções.

Nas 84 culturas de pacientes positivas de *Staphylococcus*, identificamos que 27,4% correspondiam a infecção por *Staphylococcus aureus* (n=23) e 71,4% a infecção por CoNS (n=60); em 1 paciente (1,2%) não foi identificado.

Nas culturas de CoNS, as espécies isoladas foram *Staphylococcus epidermidis*, identificado em 34,5% das culturas (n=29), sendo o mais encontrado, 23,8% de *Staphylococcus haemolyticus* (n=20), 9,5% por *Staphylococcus hominis* (n=8) e 4,8 % de *Staphylococcus lugdunensis* (n=4).

Em relação ao padrão de resistência à oxacilina, 20,5% (n=17) do total de

Staphylococcus foram sensíveis (MSS) enquanto 77,4% (n=66 – p=0,01) foram resistentes ao antimicrobiano (MRS). Nas culturas positivas para *Staphylococcus aureus*, 56,5% (n=13) corresponderam aos MRSA e 43,5% (n=10) aos MSSA, conforme distribuição na figura 4.

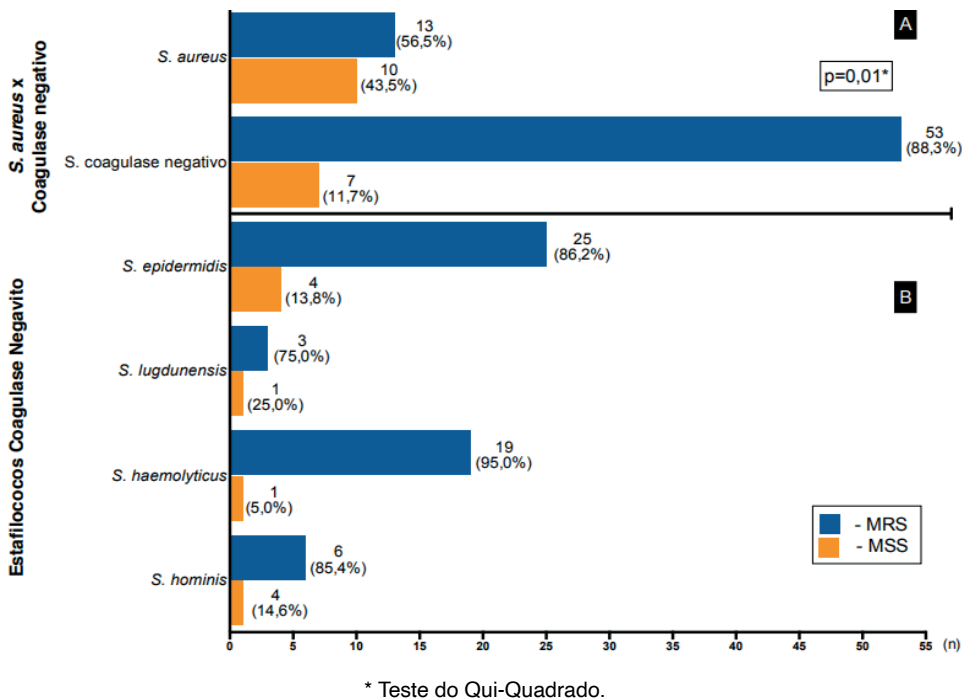


Figura 4: Distribuição gráfica da classificação (A) e espécies de *Staphylococcus* sp. (B) em recém-nascidos internados no HC-UFG entre 2017-2020; MRS (*Staphylococcus* sp. resistente à meticilina); MSS (*Staphylococcus* sp. sensível à meticilina);

Entre os coagulases negativos, também houve predomínio de microrganismos resistentes à droga: 88,3% (n=53) dos CoNS apresentaram resistência à oxacilina versus 11,7% (n=7) que apresentaram boa sensibilidade ao antimicrobiano supracitado. Em meio aos CoNS, o padrão de sensibilidade à meticilina, segundo a espécie isolada, se deu da seguinte forma: *S. epidermidis* com 86,2% (n=25) MRS e 13,8% (n=4) MSS; *S. haemolyticus* apresentou-se como 95% (n=19) MRS versus 5% (n=1) MSS; *S. hominis*, 75% (n=6) das culturas como MRS versus 25% (n=2) MSS; *S. lugdunensis* com 75% (n=3) MRS contra 25% (n=1) MSS.

Houve predomínio estatisticamente significativo de *Staphylococcus* resistentes à meticilina na amostra, tanto na espécie aureus, quanto nas coagulases negativos ($\chi^2=13.600$ e p-valor=0,01) (figura 4).

DISCUSSÃO

O presente estudo de uma coorte retrospectiva, que incluiu 84 pacientes

neonatais com cultura positiva para *Staphylococcus* sp. no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, entre 2017 e 2020, identificou um predomínio de espécies estafilocócicas coagulases negativas e estafilococos resistentes à metilicina dentre as infecções estafilocócicas no período neonatal, bem como a presença de ruptura prematura de membrana como fator de risco. Wojkowska-Mach et al. (2014) observaram padrão semelhante ao analisar uma amostra de 1.695 crianças, predominando, entre as espécies de estafilococos, as espécies coagulases negativas com padrão de sensibilidade resistente à metilicina.

Em um estudo realizado no Brasil, Salgueira et al. (2019) também verificaram o predomínio de espécies coagulases negativas de estafilococos (50,9%) e uma menor taxa de infecção pela espécie *S. aureus* (10,3%) na população neonatal internada em UTI de um centro hospitalar público do Rio de Janeiro. Nesse contexto, Golinská et. al (2020) discutem que é comumente aceito que espécies coagulases negativas, principalmente *S. epidermidis*, sejam capazes de induzir bacteremia significativa e consequentemente sepse neonatal, devido ao seu nicho natural na pele humana e sua capacidade de aderir a materiais, produzindo biofilmes.

Em nossa pesquisa, o local de acometimento mais predominante foi a corrente sanguínea, também constatado por Slingerland e colaboradores, (2020) que afirmam ser esse o local mais acometido em até um terço das infecções estafilocócicas neonatais. Uma coorte prospectiva realizada em uma UTIN de um hospital da rede terciária de saúde na região Sul do Brasil acompanhou 239 neonatos, desses, 155 desenvolveram infecção neonatal e 121 (78%) tiveram o sangue como sítio primário de infecção (DAL-BÓ; DA SILVA; SAKAE, 2012). Outro estudo brasileiro, que compara uma série de casos, relata a ocorrência da corrente sanguínea como local de acometimento em 90,9% dos pacientes neonatais infectados por alguma espécie estafilocócica, reforçando nossos achados (SILVA, 2013).

Vários estudos na literatura relatam uma forte relação entre a infecção pelo estafilococo e a variável muito baixo peso ao nascer (<1500g), como os trabalhos de Venkatesh et al, (2006); Schuetz et al., (2020); Shinefield e Geme, (2016). Embora a literatura nacional e internacional demonstre que o risco do recém-nascido ser infectado pelo estafilococo é inversamente proporcional ao peso, isto é, quanto menor o peso maior o risco, nosso estudo não encontrou relação estatisticamente significativa entre a variável peso e o evento de infecção. Acreditamos que esse fato pode ser explicado pelas diferentes condições e protocolos hospitalares em que as gestantes estão submetidas e consequentemente o neonato, bem como a qualidade do serviço de pediatria oferecido em cada centro de referência, grau de capacitação dos profissionais de saúde, grau de medidas sanitárias e de higiene e cuidados com a proteção contra infecções pelas medidas necessárias.

Em nosso estudo, encontramos um predomínio de espécies resistentes à oxacilina,

ratificando achados da literatura de uma forma geral, como apontado pelos estudos microbiológicos de Ternes et al., (2008) que verificaram um alto predomínio de MSA em um hospital de referência em pediatria na cidade de Goiânia, Goiás, entre 2007-2008. Krediet et al., (2004) discutem que as taxas de resistência à oxacilina em RN com estafilococos variam de 70 a 92%, propondo que penicilinas e derivados, como a oxacilina não deveriam ser as drogas de escolha para tratamento antimicrobiano empírico nesses casos.

Entretanto, algumas limitações do nosso estudo merecem consideração: a) o desenho retrospectivo pode comprometer alguns dados coletados, por haver lacunas no preenchimento dos prontuários; entretanto pelo fato do local de coleta ser um hospital escola de referência, com treinamento intensivo de internos e residentes na pediatria e supervisão universal de toda inserção de dados no prontuário, tal risco pode ter sido minimizado; b) o fato de não ser um estudo multicêntrico. No entanto, nossa instituição é um hospital terciário de referência em Pediatria para o Centro-Oeste, parte do Norte e Nordeste brasileiros, o que há de ser considerado no que tange a representatividade da nossa amostra.

CONCLUSÃO

Diante desse panorama, concluímos que, de forma geral, o achado de predominância de infecções neonatais por espécies estafilocócicas coagulases- negativas entre as estafilocócicas, corrobora com estudos atuais encontrados na literatura. Ademais, os dados a respeito do padrão de resistência confirmaram o predomínio de *Staphylococcus* sp. resistentes à metilina/oxacilina na amostra, tanto na espécie aureus, quanto nas coagulase- negativas; contribuindo para uma maior assertiva na terapia antimicrobiana empírica, visando reduzir erros na escolha sobre espectro microbiológico das drogas e melhorando o prognóstico dos pacientes infectados.

Em relação aos fatores de risco, houve relação estatisticamente significativa entre ruptura prematura de membrana e infecção por *Staphylococcus* sp; Apesar de ser relatado fortemente na literatura como fator de risco importante, o peso ao nascimento não foi um fator de risco com significado estatístico no nosso estudo, mas é necessário compreender que, clinicamente existem diversos fatores intrínsecos e extrínsecos dos recém-nascidos que podem interferir nesse processo, não refletindo, necessariamente, nos dados estatísticos.

Dessa forma, em última análise, estudos multicêntricos e envolvendo aspectos moleculares, em diversas regiões, levando em consideração suas vulnerabilidades e especificidades, contribuiriam de forma significativa para o progresso das pesquisas na área de infecto-pediatria, sobre infecções estafilocócicas em recém-nascidos, padrões de sensibilidade e fatores de riscos, diminuindo vieses e oferecendo maior poder de validação externa dos resultados.

REFERÊNCIAS

BRADLEY, J.S.; NIZET, V. Staphylococcal Infections In: WILSON, C. et al. **Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant**. 8ª edição. Philadelphia: Saunders, 2016. Capítulo 14, p. 475-503.

BRADLEY, J.S. Which antibiotic for resistant gram-positives, and why? **J Infect**, p. 63-65, 2014

BRADLEY SJ, NELSON JD. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 27 ed. 2021

BRITO, D.V. et al. Nosocomial infections in a Brazilian intensive care unit: a 4-year surveillance study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 6, p. 633-637, 2010.

COUTO, R.C. et al. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. **American Journal of Infection Control**, Washington: American Manuscript Editors, v. 35, n. 3, p. 183-189, 2007.

DAL-BÓ, K.; SILVA, R.M.; SAKAE, T.M. Infecção hospitalar em uma unidade de terapia intensiva neonatal do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 24, p. 381-385, 2012.

ERSHAD, M. et al. Neonatal Sepsis. **Current Emergency and Hospital Medicine Reports**, Philadelphia: Springer Nature, v. 7, n. 3, p. 83-90, 2019.

GOLIŃSKA, E. et al. Coagulase-Negative Staphylococci Contained in Gut Microbiota as a Primary Source of Sepsis in Low-and Very Low Birth Weight Neonates. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 8, p. 2517, 2020.

GREEN, R.J.; KOLBERG, J.M. Neonatal pneumonia in sub-Saharan Africa. **Pneumonia**. Philadelphia: Springer Nature, v. 8, n. 3, 2016.

KREDIET, T.G. et al. Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci causing sepsis in a neonatal intensive care unit over an 11-year period. **Journal of clinical microbiology**, v. 42, n. 3, p. 992-995, 2004.

KROGSTAD P. Osteomyelitis. In Cherry J, Harrison GJ, Kaplan SL et al. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 8. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2019, 516-28.

LEUNG, A.K.C.; BARANKIN, B.; LEONG, K.F. Staphylococcal-scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis and management. **World Journal of Pediatrics**. Philadelphia: Springer Nature, v. 14, p. 116-120, 2018.

LOPES, G.K. et al. Estudo epidemiológico das infecções neonatais no Hospital universitário de Londrina, Estado do Paraná. **Acta Scientiarum Health Sciences**, v. 30, n. 1, p. 55-63, 2008.

MACHADO, J.R. et al. Influência das intercorrências maternas fetais nos diferentes graus de corioamnionite. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. São Paulo: Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, v. 34, n. 4, p. 153-157, 2012.

NAGATA, E.; BRITO, A.S.; MATSUO, T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: Incidence and risk factors. **Am J Infect Control**, v. 30, n. 1, p. 26-31, 2002.

NANGINO, G.O. et al. Impacto financeiro das infecções nosocomiais em unidades de terapia intensiva em hospital filantrópico de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 24, n. 4, p. 357-361, 2012.

OORDT-SPEETS, A.M. et al. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**. San Francisco, v.13, n. 6, 2018.

POWELL, C.; BUBB, S.; CLARK, J. Toxic shock syndrome in a neonate, **Pediatr Infect Dis J**, v. 26, p. 759-760, 2007

SALGUEIRO, V.C. et al. High rate of neonates colonized by methicillin-resistant Staphylococcus species in an Intensive Care Unit. **J Infect Dev Ctries**, v. 13, n. 9, p. 810-816, 2019.

Sawardekar KP: Changing spectrum of neonatal omphalitis. **Pediatr Infect Dis J**, v. 23, p. 22-26, 2004

SCHUETZ, C. R. et al. Factors associated with progression to infection in methicillin-resistant Staphylococcus aureus-colonized, critically ill neonates. **Journal of Perinatology**, p. 1-8, 2021.

SHAH, B.A.; PADBURY, J.F.; **Neonatal sepsis**: An old problem with new insights. Virulence, United Kingdom: Taylor & Francis, v. 5, n. 1, p. 170-178, 2014.

SHANE, A.L. et al. Methicillin-resistant and susceptible Staphylococcus aureus bacteremia and meningitis in preterm infants, **Pediatrics**, p. 914-922, 2012.

SHINEFIELD, H.R.; St GEME III, J.W. Staphylococcal infections. In: Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 5ª edição. Philadelphia: Saunders Co.; 200 p. 1217-47.

SILVA, A.R.A. et al. Infecções relacionadas à assistência à saúde por Staphylococcus coagulase negativa em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 25, p. 239-244, 2013.

SKIBA-KUREK, I. et al. Evaluation of Biofilm Formation and Prevalence of Multidrug-Resistant Strains of Staphylococcus epidermidis Isolated from Neonates with Sepsis in Southern Poland. **Pathogens**, Switzerland: Basel, v. 10, n. 7, p. 877, 2021.

SLINGERLAND, B. et al. Neonatal Staphylococcus aureus acquisition at a tertiary intensive care unit. **American journal of infection control**, v. 48, n. 9, p. 1023–1027, 2020.

TERNES, Y.M. et al. Molecular epidemiology of coagulase-negative Staphylococcus carriage in neonates admitted to an intensive care unit in Brazil. **BMC infectious diseases**, v. 13, n. 1, p. 1-9, 2013.

VENKATESH, M. P.; PLACENCIA, F.; WEISMAN, L.E. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonate and child: an update. In: **Seminars in pediatric infectious diseases**. Philadelphia: Saunders, p. 120-127, 2006.

WIDERSTRÖM, M. et al. Coagulase-negative staphylococci: update on the molecular epidemiology and clinical presentation, with a focus on Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus saprophyticus. **European Journal of Clinical Microbiology Infective Disease**. V. 31, p 7-20, 2011.

WÓJKOWSKA-MACH, J. et al. Late-onset bloodstream infections of Very-Low-Birth-Weight infants: data from the Polish Neonatology Surveillance Network in 2009–2011. **BMC infectious diseases**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2014.

Wong, M. et al: Clinical and diagnostic features of osteomyelitis occurring in the first three months of life, **Pediatr Infect Dis J**, v. 14, p. 1047-1053, 1995.

ZHAN, C. et al. Clinical analysis of 17 cases of neonatal osteomyelitis: A retrospective study. **Medicine**, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, v. 98, n.2, 2019.