



ARTIGO DE REVISÃO

Risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population – systematic review ☆,☆☆



Viviane Rosado^{a,b,*}, Paulo A.M. Camargos^c, Lêni M. Anchieta^{c,d},
Maria C.F. Bouzada^{c,d}, Gabriela M. de Oliveira^e, Wanessa T. Clemente^{b,f,g}
e Roberta M. de C. Romanelli^{b,c}

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Comissão de Controle e Infecção Hospitalar, Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Unidade de Cuidados Neonatais Progressivos, Belo Horizonte, MG, Brasil

^e Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil

^f Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Avaliação Complementar, Belo Horizonte, MG, Brasil

^g Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Equipe de Doenças Infecciosas do Transplante de Órgãos, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 31 de agosto de 2016; aceito em 21 de janeiro de 2017

KEYWORDS

Catheter-related infections;
Central venous catheterization;
Risk factors

Abstract

Objective: This was a systematic review of the incidence density and risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population.

Data source: The MEDLINE, Embase, Cochrane, BDNF, SciELO, and LILACS databases were used without date or language restriction. Studies that analyzed risk factors for bloodstream infections in newborns were identified.

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.03.012>

☆ Como citar este artigo: Rosado V, Camargos PA, Anchieta LM, Bouzada MC, 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;94:3-14.

☆☆ Estudo vinculado à Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: vivrosado@gmail.com (V. Rosado).

PALAVRAS-CHAVE

Infecções relacionadas a cateteres;
Cateterismo venoso central;
Fatores de risco

Data synthesis: A total of 134 articles were found that met the eligibility criteria. Of these articles, 14 were selected that addressed risk factors for central venous catheter-related infection in neonates. Catheter-related bloodstream infections remain an important complication, as shown by the incidence rates reported in the studies included in this review. The observed risk factors indicate that low birth weight, prematurity, and longer catheter permanence are related to a higher incidence of bloodstream infections. It has been observed that low rates of catheter-related infections, *i.e.*, close to zero, are already a reality in health institutions in developed countries, since they use infection surveillance and control programs.

Conclusion: Catheter-related bloodstream infections still show high incidence density rates in developing countries. The authors emphasize the need for further longitudinal studies and the need for better strategies to prevent risk factors, aiming at the reduction of catheter-related infections.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fatores de risco para infecção associada a cateteres venosos centrais em população neonatal – revisão sistemática

Resumo

Objetivo: Revisão sistemática sobre a densidade de incidência e de fatores de risco para infecção associada a cateter venoso central em população neonatal.

Fontes dos dados: Usaram-se os bancos de dados Medline, Embase, Cochrane, Bdenf, Scielo e Lilacs, sem restrição de data ou de idioma. Identificaram-se os estudos que analisaram fatores de risco para infecção da corrente sanguínea em recém-nascidos.

Síntese dos dados: Foram encontrados 134 artigos conforme os critérios de elegibilidade. Desse, foram selecionados 14 que abordaram fatores de risco para infecção associada a cateter venoso central em neonatos. A infecção da corrente sanguínea associada a cateter continua a mostrar-se como uma importante complicação, conforme demonstram as taxas de incidência relatadas nos estudos incluídos nesta revisão. Os fatores de risco observados apontam que baixo peso ao nascer, prematuridade e maior tempo de permanência do cateter estão relacionados a maior incidência de infecção da corrente sanguínea. Observou-se que taxas de infecção associada a cateter em valores baixos, próximos a zero, já são uma realidade em instituições de saúde de países desenvolvidos, uma vez que usam programas de vigilância e controle de infecção.

Conclusão: A infecção da corrente sanguínea associada a cateter ainda apresenta altas taxas de densidade de incidência em países em desenvolvimento. Destaca-se a necessidade de mais estudos longitudinais e a necessidade de melhores estratégias de prevenção dos fatores de risco para a redução de infecção associada a cateter.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os procedimentos de cuidado com o neonato em unidades de terapia intensiva requerem o uso de tecnologia avançada e dentre os procedimentos invasivos usados nesses pacientes o cateter venoso central (CVC) é um dos mais comuns.¹⁻³ De acordo com o material e calibre, ele pode ser inserido à beira do leito, como é o caso do cateter central de inserção periférica, e permanecer por tempo prolongado para permitir a administração de soluções e medicamentos, coleta de exames, transfusão de hemoderivados e monitoração hemodinâmica.^{3,4} Dentre as complicações relacionadas ao seu uso, as infecções se destacam em frequência e potencial de morbimortalidade.⁵

Os recém-nascidos (RN), principalmente os pré-termos, apresentam maior risco de infecção e são considerados imunocomprometidos, tendo em vista a imaturidade do seu sistema imunológico.⁶ Sua resposta imune é caracterizada

pela diminuição da adesão endotelial dos neutrófilos, por baixos níveis de fatores do complemento e pela imaturidade em termos das diferentes subpopulações de linfócitos e células do sistema fagocitário mononuclear.^{6,7}

O uso de dispositivos invasivos implica no comprometimento da barreira física natural da pele, o que propicia a invasão da corrente sanguínea por microrganismos oportunistas. A bacteremia, quando evolui para sepse grave, pode levar a alterações hemodinâmicas e até ao óbito.⁸ Os fatores de risco para sepse precoce, definida como aquela que se instala nas primeiras 48 horas de vida, estão relacionados à doença de base e à qualidade do cuidado assistencial prestado. Por sua vez, a sepse tardia, que se instala após as primeiras 48 horas de vida, tem relação com o contato indireto com o ambiente hospitalar contaminado, com baixo peso ao nascer, uso de dispositivos invasivos, como CVC e ventilação mecânica (VM), atraso em iniciar a nutrição enteral, uso de nutrição parenteral por tempo

prolongado e complicações da prematuridade, como canal arterial patente e enterocolite necrosante, que pode exigir intervenção cirúrgica.^{9,10}

Conforme o *National Health Surveillance Network* (NHSN),¹¹ as taxas de infecção da corrente sanguínea associadas a CVC foram entre 0,6/1.000 CVC-dia a 2,5/1.000 CVC-dia. Outros estudos relataram ampla variação nas taxas de infecção, que oscilou de 2 a 49 por 1.000 CVC-dia. Os recém-nascidos com peso < 1.000g apresentam maior risco de mortalidade, com mortalidade atribuível de 4 a 20%.¹²

No Brasil, a sepse associada à CVC representa um sério problema de saúde para a população neonatal. O Boletim Informativo da Anvisa reporta uma densidade de incidência de infecção primária de corrente sanguínea em pacientes em uso de cateter venoso central internados em unidades de terapia intensiva neonatais brasileiras que varia entre 7,6 a 8,9/1.000 CVC-dia.¹³ A taxa de mortalidade neonatal por sepse chega a 68%,¹⁴ por isso medidas de vigilância são necessárias para direcionar ações de redução dos índices de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), pois são capazes de fornecer dados, os quais permitem comparar e avaliar o impacto das medidas de controle, além de possibilitar a comparação com outros serviços de saúde com mesmas características.^{8,9}

Um estudo sobre eventos adversos relacionados ao uso de cateteres venosos centrais em unidade neonatal no Rio Grande do Sul observou maior prevalência de obstrução mecânica nos cateteres centrais de inserção periférica ou *peripherally inserted central catheter* (PICC) e maior prevalência de Infecção Associada a Cateter (IAC) nos cateteres inseridos cirurgicamente, é mais frequente a sepse clínica (16%).¹⁵ Ademais, pesquisas indicam que os microrganismos mais associados à sepse são os gram-positivos, com destaque para o *Staphylococcus coagulase-negativo*.^{14,16-19}

Apesar da necessidade de uso do CVC no tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), sua remoção oportuna geralmente está associada a menor incidência de infecção.^{20,21} São poucos os estudos no Brasil sobre a evolução clínica após a remoção do cateter.²²

Sabe-se que em países desenvolvidos estratégias baseadas em evidências são adotadas pelas equipes responsáveis pelos programas de prevenção de infecção associada a cateter para pacientes neonatais.²³ Em contrapartida, em países em desenvolvimento como o Brasil, além da necessidade de estabelecer tais estratégias, a vigilância epidemiológica sistemática é feita em poucos serviços de saúde.¹⁸ Existem falhas estruturais como superlotação, inexistência ou carência de equipe multiprofissional, falta ou uso indevido de suprimentos e equipamentos e uso excessivo de antibióticos.²⁴ Por esses motivos são necessários mais estudos baseados em evidências para avaliar os riscos relacionados ao uso de CVC.²⁵

O objetivo deste artigo é fazer revisão sistemática sobre de fatores de risco para infecção associada a CVC em população neonatal considerando referências nacionais e internacionais.

Métodos

A busca dos artigos ocorreu mediante consulta às bases de dados Medline, Embase, Cochrane, Bdenf, Scielo e Lilacs, além de busca de referências citadas nos estudos localizados

e, ainda, busca na literatura cinzenta, seguindo os descritores e os critérios de elegibilidade. Apenas não foi considerada busca formal se não houve acesso a alguma das bases de dados. O período de busca iniciou-se de janeiro de 2010 e com última busca em dezembro de 2016, sem limite de data ou língua.

Como descritores usaram-se os termos: *cross infection, catheter-related infections, catheterization, central venous, risk factors, newborn, infant*, obedecendo a seguinte estratégia:

Pubmed: (((('Cross Infection'[Title/Abstract] OR 'Infeccion Hospitalaria'[Title/Abstract] OR 'Infeccao Hospitalar'[Title/Abstract] OR 'Cross Infection'[Title/Abstract] OR 'Infeccion Hospitalaria'[Title/Abstract] OR 'Infeccao Hospitalar'[Title/Abstract] OR 'Catheter-Related Infections'[Title/Abstract] OR 'Infecciones Relacionadas con Cateteres'[Title/Abstract] OR 'Infeccoes Relacionadas a Cateter'[Title/Abstract])) OR (('Cross Infection'[Mesh:noexp] OR 'Catheter-Related Infections'[Mesh:noexp]))) AND (((('Catheterization, Central Venous'[Title/Abstract] OR 'Cateterismo Venoso Central'[Title/Abstract] OR 'Cateterismo Venoso Central'[Title/Abstract] OR 'Central Venous Catheters'[Title/Abstract] OR 'Cateteres Venosos Centrales'[Title/Abstract] OR 'Cateteres Venosos Centrais'[Title/Abstract])) OR (('Catheterization, Central Venous'[Mesh:noexp] OR 'Central Venous Catheters'[Mesh:noexp])))

BVS: (w:(tw:(('Cross Infection' OR 'Infección Hospitalaria' OR 'Infecção Hospitalar' OR 'Cross Infection' OR 'Infección Hospitalaria' OR 'Infecção Hospitalar' OR 'Catheter-Related Infections' OR 'Infecciones Relacionadas con Catéteres' OR 'Infecções Relacionadas a Cateter') AND ('Catheterization, Central Venous' OR 'Cateterismo Venoso Central' OR 'Cateterismo Venoso Central' OR 'Central Venous Catheters' OR 'Catéteres Venosos Centrales' OR 'Cateteres Venosos Centrais')) AND ('Risk Factors' OR 'Factores de Riesgo' OR 'Fatores de Risco')) AND (instance:'regional') AND (limit:(('newborn' OR 'infant')) AND la:(('en' OR 'es' OR 'pt')) AND year_cluster:(('2013' OR '2011' OR '2012' OR '2014' OR '2010' OR '2015')))) AND (instance:'regional')

Os artigos incluídos na revisão foram verificados por dois avaliadores independentes e atenderam aos seguintes critérios: a) ser publicado até dezembro de 2016 em qualquer periódico nacional ou internacional e outros da literatura médica especializada; b) estar disponíveis em qualquer idioma; c) abordar fatores de risco associados a infecção da corrente sanguínea, comparar grupo de recém-nascidos com e sem cateter venoso central; d) apresentar delineamento de pesquisa clínica de estudo original com delineamento caso-controle ou coorte.

Para seleção das publicações, avaliaram-se inicialmente o título e o resumo, de modo a confirmar se contemplavam a questão de pesquisa e se atendiam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Posteriormente, seguiu-se a avaliação dos Métodos e Resultados e Discussão.

A pergunta de pesquisa foi definida por: "Em recém-nascidos admitidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, quais os fatores de risco identificados para ocor-

Tabela 1 Avaliação qualitativa dos estudos conforme o sistema Grade

ID	Autor	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés publicação	Consequência
E1	Hruszkewycz et al.	Moderado	Elevada	Baixa	Elevada	Baixo	+1
E2	Sengupta et al.	Moderado	Baixa	Baixa	Baixa	Baixo	-2
E3	Jen-Fu Hsu et al.	Moderado	Moderada	Baixa	Moderada	Baixo	-1
E4	Ohki et al.	Moderado	Baixa	Baixa	Baixa	Baixo	-2
E5	Milstone et al.	Moderado	Baixa	Baixa	Baixa	Baixo	-2
E6	Greenberg et al.	Moderado	Moderada	Baixa	Moderada	Baixo	-1
E7	Yumani et al.	Moderado	Baixa	Baixa	Baixa	Baixo	-2
E8	Duarte et al.	Moderado	Baixa	Baixa	Baixa	Moderado	-1
E9	Barbosa et al.	Moderado	Elevada	Baixa	Elevada	Moderado	+1
E10	Shalabi et al.	Moderado	Moderada	Baixa	Moderada	Baixo	-1
E11	Bellemin et al.	Moderado	Baixa	Baixa	Baixa	Baixo	-2
E12	Costa et al.	Moderado	Baixa	Baixa	Baixa	Moderada	-1
E13	Geffers et al.	Moderado	Baixa	Baixa	Baixa	Baixo	-2
E14	Padula et al.	Moderado	Moderada	Baixa	Moderada	Baixo	-1

rência do desfecho infecção de corrente sanguínea associada a CVC laboratorialmente confirmada?"

Usou-se a estratégia Picos,^{26,27} constituída pelos componentes:

- População: recém-nascidos admitidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
- Intervenção (ou exposição): fatores de risco
- Comparação (definida como uma intervenção padrão, a intervenção mais usada ou nenhuma intervenção): sem fatores de risco
- Desfecho (O, *outcome*, do inglês): infecção da corrente sanguínea associada a CVC;
- Tipo de estudo (S, *study type*, do inglês): estudos coorte e caso controle.

Como critérios de exclusão, foram retirados estudos que não abordavam neonatos, que não tinham como desfecho a ICSAC e que não abordavam fatores de risco de ICSAC.

Para extração dos dados, a busca e análise na íntegra dos artigos pré-selecionados foram feitas por dois pesquisadores independentes. A análise dos dados foi feita por avaliação qualitativa dos estudos. O método para avaliação do estudo foi o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (Strobe) e a força da evidência da dos achados avaliados conforme o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (Grade),²⁸ conforme exposto na [tabela 1](#).

Resultados

A partir da base de dados PubMed foram identificados 250 artigos, dois quais 77 preencheram os critérios de inclusão. A busca na base de dados Biblioteca Virtual de Saúde totalizou 70 referências, porém 67 das que alcançaram os critérios de inclusão foram as mesmas encontradas na base PubMed. Por meio da Embase foram localizados 43 artigos, 25 deles selecionados. Outros 14 artigos foram encontrados em referências citadas nos artigos localizados nas bases de dados acima ou através de busca na Internet seguindo

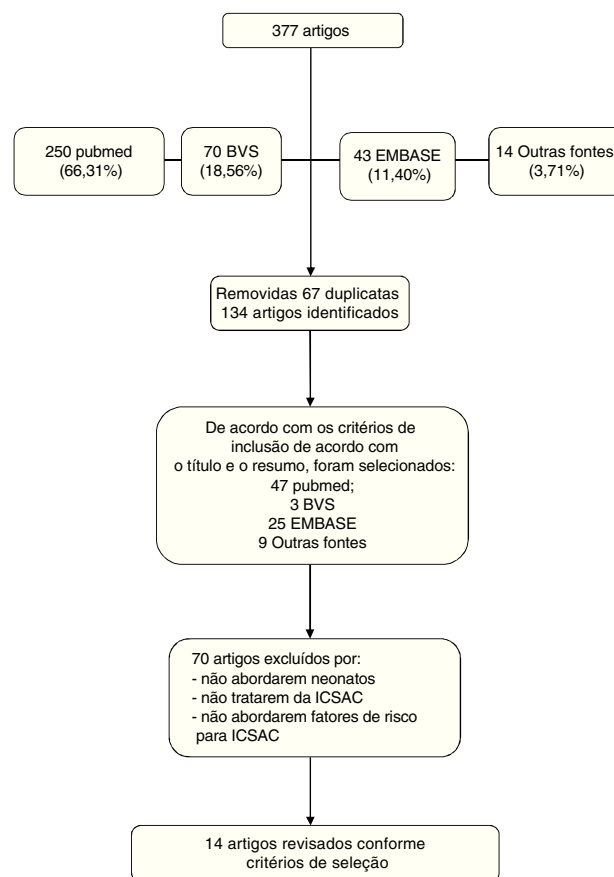


Figura 1 Diagrama da pesquisa bibliográfica de estudos sobre fatores de risco para infecção em pacientes com CVC.

os mesmos descritores e adotando-se idênticos critérios de elegibilidade.

Preencheram os critérios de elegibilidade 134 artigos. Entre eles, foram selecionados aqueles que abordaram fatores de risco para o desfecho pré-definido, ou seja, infecção associada a CVC em recém-nascidos; no fim 14 artigos foram

Tabela 2 Fatores de risco para infecção associada à CVC em população neonatal em estudos originais

ID	Autor/País	Características do delineamento	População incluída no estudo/tempo de seguimento	Objetivo	Resultados
E1	Hruszkewycz et al./EUA	Caso-controle	263 neonatos 1989	Avaliar a incidência e espectro de complicações associadas com a colocação de cateter venoso central (CVC) em neonato gravemente doente	Cinco bebês (29%) desenvolveram seis episódios de infecção da corrente sanguínea. Recém-nascidos com infecção CVC- associada eram de idade gestacional menor (24 semanas <i>versus</i> 32 semanas, $p = 0,04$) e menor peso de nascimento (580g contra 1,285 g, $p = 0,02$). A taxa global de infecção da corrente sanguínea foi de um episódio por 100 dias de uso do cateter
E2	Sengupta, Lehmann, Diener-West, Perl, Milstone/EUA	Coorte retrospectivo	683 neonatos 2006 a 2008	Determinar fatores de risco de ICSAC ao longo da duração do PICC em recém-nascidos de alto risco	O tempo de permanência do cateter é fator de risco para ICSAC (IRR: 1,33 [95% CI: 1,12–1,57]). Observou-se aumento diário significativa no risco de ICSAC após 35 dias
E3	Jen-Fu Hsu, Ming-Horng Tsai, Hsuan-Rong Huang, Reyin Lien, Shih-Ming Chu, Chung-Bin Huang Risk/Taiwan	Coorte retrospectivo	275 neonatos 2005 -2006	Verificar o risco de infecção e outras complicações associadas ao PICC em neonatos de muito baixo peso ao nascer.	Fatores de risco significativos de ICSAC: cateteres inseridos em femoral (aumento do risco de ICSAC em comparação com cateteres não femorais: OR 1,76; IC de 95%, 1,01-3,07, $p = 0,045$) e um maior tempo de permanência de PICC RR 4,66, IC 95% 1,93-11.28; $p < 0,001$)
E4	Ohki, Maruyama, Harigaya, Kohno, Arakawa/Japão	Coorte prospectivo multicêntrico	946 neonatos/19 UTIN 2005 a 2007	Investigar a incidência e fatores de risco de complicações relacionadas ao PICC, utilizando um inquérito multicêntrico	Análise de regressão logística múltipla mostrou que maior tempo de permanência do cateter (OR, 1,35; IC 95%: 1,14-1,60, $p=0,0005$) contribuiu de forma independente para complicações gerais.
E5	Milstone, Reich, Advani et al./EUA	Coorte retrospectivo multicêntrico	3.967 neonates/ 9 UTIN 2005 a 2009	Determinar a associação do risco de infecções da corrente sanguínea associadas a CVC ao longo do tempo de permanência de cateteres centrais de inserção periférica (PICCs) em recém-nascidos de alto risco	PICCs com um tempo de permanência de 8 a 13 dias, de 14 a 22 dias e ≥ 23 dias cada um tiveram um aumento do risco de infecção em comparação com PICCs com ≤ 7 dias ($p < 0,05$). Houve um aumento do risco de ICSAC em neonatos com PICCs (razão da taxa de incidência ajustada 2,04, 1,12-3,71).

Tabela 2 (Continuação)

ID	Autor/País	Características do delineamento	População incluída no estudo/tempo de seguimento	Objetivo	Resultados	
E6	Greenberg RG et al. / EUA ³⁴	Coorte retrospectivo multicêntrico	13. 327 neonatos /141 UTIN	2011 a 2013	Testar a hipótese de que maior tempo de permanência de CVC esta associada a maior incidência de ICSAC	Idade gestacional média foi de 29 semanas (intervalo interquartil 26-33). A incidência de ICSAC foi de 0,93 por 1.000 CVC-dia. O maior tempo de permanência não foi associado com aumento do risco de ICSAC para PICC. Para cateteres de longa permanência, a incidência de infecção foi significativamente maior nas semanas 7 (HR 4,0; IC95% 1,1-15, p < 0,004) e semana 9 (HR 4,7 (1,1-20 p < 0,00,3) em comparação com a semana 1.
E7	Yumani, van den Dungen, van Weissenbruch/Holanda ³⁵	Coorte retrospectivo	196 neonatos	2007	Determinar a incidência e potenciais fatores de risco para infecções da corrente sanguínea associadas ao cateter em recém-nascidos	18,1 infecções / 1.000 CVC-dia (IC95% 13,7-23,8) de acordo com critérios ajustados usados pelo CDC antes de 2008. Cateteres umbilicais tiveram uma taxa de infecção maior do que cateteres centrais não umbilicais (razão da taxa de 2,4, IC 95% 1,2-4, p < 0,0009) e se deixados por mais de 5 dias observou-se aumento da taxa de infecção (p < 0,05).
E8	Duarte, Pimenta, Silva e Paula / Brasil ³⁶	Coorte prospectivo	233 RN	2010	Analisar os fatores associados à infecção pelo uso do cateter central de inserção periférica em recém-nascidos internados em unidade de terapia intensiva	Fatores associados à retirada por suspeita de infecção após ajuste multivariado foram peso inferior a 2.500 gramas na inserção (RR 1,99; IC95% 1,06-3,73; p = 0,031), reparo (RR 2,3; IC95% 1,08-4,89; p = 0,030); e tempo de uso do cateter (RR 1,04; IC95% 1,02-1,06, p < 0,0000).

Tabela 2 (Continuação)

ID	Autor/País	Características do delineamento	População incluída no estudo/tempo de seguimento		Objetivo	Resultados
E9	Barbosa, MH et al. /Brasil ³⁷	Coorte retrospectivo	18 neonatos	2005	Analisar os fatores de risco associados à ocorrência de infecções de corrente sanguínea (ICS) relacionadas ao uso de cateteres intravenosos centrais em recém-nascidos (RN) internados em uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN)	O baixo peso, a prematuridade e o uso de NPT podem ter influenciado a ocorrência de infecção.
E10	Shalabi et al./Canadá	Coorte prospectivo	7919 / 29 UTIN	2010 a 2013	Comparar as taxas de ICSAC em lactentes pré-termo nascidos com < 30 semanas de gestação que receberam um PICC versus cateter venoso umbilical imediatamente após o nascimento como acesso venoso primário.	Não houve diferença significativa nos lactentes com ICSAC/1.000 CVC dia entre os grupos avaliados, apesar de menores taxas de sepse tardia no grupo de lactentes que receberam apenas Um cateter umbilical Houve aumento nos episódios de sepse tardia /1.000CVC-dia no grupo com PICC comparado aos neonatos que tinham cateter umbilical e PICC (RR 1,73, IC95% 1,15-2,60; p<0,001) A DI foi 16 / 1.000 CVC-dia (IC 95% 14,0-18,2): 6,5 (IC 95% 4,3-9,3) para CVC umbilical e 20,2 (IC 95% 17,5-23,1) para outros CVC. O tempo mediano para ICSAC foi de oito dias. Em análise multivariada, peso de nascimento \leq 750g (HR 6,3, IC 95% 1,0-38,1) e emulsão lipídica intravenosa (HR 2,3, IC 95% 1,3-3,9) foram significativamente associados à ICSAC para CVC umbilical. Resultados semelhantes foram observados para outros CVC.
E11	Bellemin et al./França	Coorte retrospectivo	1111 / 3 UTIN	2007 a 2011	Avaliar incidência e fatores de risco para ICSAC	

Tabela 2 (Continuação)

ID	Autor/País	Características do delineamento	População incluída no estudo/tempo de seguimento	Objetivo	Resultados
E12	Costa P et al. / Brasil	Coorte prospectivo	383 2010 a 2012	Identificar os fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada ao PICC em neonatos	Em análise bivariada menores médias de peso e idade gestacional corrigida e maior tempo de permanência do cateter estiveram associados à ocorrência ICSAC. Em análise multivariada Idade gestacional corrigida (RR 1,12, IC95% 1,061-1,186; p < 0,002) transtorno transitório do metabolismo (RR 3,02 IC95% 1,72-5,05; p < 0,000) apneia (RR 2,38 IC95% 1,10-4,56; p < 0,016) e cateter de duas vias e poliuretano (RR 3,70, IC95% 2,0-6,9; p < 0,0000) foram associados a ICSAC
E13	Geffers, Gastmeier, Schwab, Groneberg, Ruden, Gastmeier/Alemanha ⁴¹	Coorte prospectivo multicêntrico	2.126 neonatos/22 UTIN 2010	Descrever a relação entre o uso de CVC e periféricos e o risco de ICS laboratorialmente confirmada para recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1.500 g	A densidade de incidência para ICS foi de 3,3/ 1.000 pacientes-dia. O uso de cateter venoso central (HR, 6,2, IC95% 3,83-9,97; p < 0,001) foi um dos fatores significativos independentes para ICS
E14	Padula et al. /EUA ⁴²	Coorte prospectivo	409 neonatos 2006 a 2009	Determinar os sinais clínicos e fatores de risco associados com a ICS confirmada laboratorialmente entre pacientes avaliados para sepse tardia em uma UTIN terciária	Uso de contraste enteral dentro das últimas 48 horas foi o fator mais significativo de risco para ICS laboratorialmente confirmada [odds ratio: 9,58 (IC 95% 2,03-45,19)] seguido pela presença de um cateter venoso central.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; ICSAC, infecção da corrente sanguínea associada a cateteres; ICS, infecção da corrente sanguínea; ID, identificador; PICC, cateter epicutâneo (*peripherally inserted central catheter*); UTIN, unidade de terapia intensiva neonatal.

incluídos nesta revisão sistemática, conforme demonstrado no fluxograma da [figura 1](#).

Desses, 11 representaram estudos feitos na Europa, América do Norte, Ásia e três na América do Sul; não foram encontrados artigos conduzidos em outros países da América Latina. A [tabela 2](#) apresenta a identificação dos estudos, seu delineamento, sua população incluída, seus desfechos analisados e resultados.

O estudo E1 foi conduzido em um hospital universitário para avaliar a incidência e as complicações associadas aos CVC inseridos em neonatos de UTIN. Em seus resultados somente 13 (4,9%) de 263 neonatos apresentaram infecção, cinco delas infecção da corrente sanguínea associada a cateter (ICSAC). Os fatores de risco para ICSAC encontrados foram idade gestacional ($p = 0,04$) e baixo peso ao nascer ($p = 0,02$). A taxa de infecção foi calculada com denominador de 100 pacientes-dia, diferentemente do preconizado pelo *National Healthcare Safety Network* (NHSN) do *Centers of Disease and Control* (CDC), que é de 1.000 CVC-dia. Como 29% dos CVC inseridos estiveram associados a sepse, o estudo demonstra que o uso do cateter requer extrema cautela e preparo da equipe assistencial para diminuir o risco de infecção.²⁹

O aumento do risco diário de ICSAC após 35 dias de inserção de PICC em uma UTIN foi registrado no estudo de coorte retrospectivo E2. Usou-se modelo estatístico que permitiu avaliar mudanças potenciais no fator de risco para ICSAC ao longo do tempo. A taxa de infecção (2/1.000 CVC-dia) baseou-se em critérios NHSN e a amostra de 683 neonatos é uma das maiores encontradas para avaliar o tempo de permanência do PICC em neonatos de UTIN.³⁰

Outra coorte retrospectiva (E3) com 275 neonatos apresentou como complicação mais comum relacionada ao cateter a ICSAC (incidência: 8,3/1.000 CVC-dia). Como fatores de risco encontraram o local de inserção do cateter ser em femoral (aumento do risco de ICSAC em comparação com cateteres não femorais: 1,76; IC de 95%, 1,01-3,07, $p = 0,045$) e um maior tempo de permanência de PICC ($p < 0,001$).³¹

O estudo multicêntrico E4, feito no Japão, encontrou o tempo de permanência do PICC como fator de risco para ICS relacionada a cateter (OR 1,35; IC 95% 1,14 – 1,60, $p = 0,005$). O estudo apresenta a incidência de ICS relacionada a cateter de 1,6/1.000 CVC-dia, a maioria dos PICC permaneceu por no máximo duas semanas. As taxas de infecção foram comparadas quando cateter foi inserido com a máxima barreira de precaução (MBP), precauções padrão ou nenhuma precaução específica, mas não encontrou diferença estatística significativa.³² Entretanto, um estudo multicêntrico retrospectivo americano (E5), com período de seis anos de avaliação e amostra de 3.967 neonatos, que seguiu os critérios de diagnóstico preconizados pelo NHSN, observou que a permanência de PICC por mais de duas semanas tem mais risco para infecção do que aqueles com menos de duas semanas de permanência ($p < 0,0005$).³³

Outro estudo multicêntrico retrospectivo (E6), com 13.327 neonatos de 141 UTIN, registrou uma incidência de ICSAC de 0,93 por 1.000 CVC-dia. A idade gestacional média foi de 29 semanas (intervalo interquartil 26-33). O maior tempo de permanência do PICC não foi associado com aumento do risco para de ICSAC. Para cateteres de longa

permanência, a incidência de infecção foi significativamente maior nas semanas sete e nove em comparação com a primeira semana após a inserção.³⁴

O estudo E7, conduzido em um hospital universitário da Holanda, usou amostra de 196 neonatos para determinar a incidência e os potenciais fatores de risco para ICSAC em recém-nascidos. Foram verificadas 18,1 infecções/1.000 CVC-dia (IC 95% 13,7-23,8) de acordo com critérios de diagnóstico usados pelo CDC antes de 2008. Cateteres umbilicais tiveram uma taxa de infecção maior do que cateteres centrais não umbilicais (razão da taxa de 2,4, IC 95% 1,2-4,9) e se deixados por mais de cinco dias observou-se aumento da taxa de infecção ($p < 0,05$).³⁵

No Brasil, o estudo E8 recrutou amostra de 233 neonatos e observou, após ajuste multivariado, os seguintes fatores associados à retirada do CVC por suspeita de infecção: peso inferior a 2.500 gramas no momento da inserção, reparo e tempo de permanência do cateter.³⁶ E o estudo E11, coorte retrospectivo com 18 neonatos, verificou o baixo peso, a prematuridade e o uso de nutrição parenteral como fatores que podem ter influenciado a ocorrência de infecção.³⁷

O estudo E10 apresenta uma comparação das taxas de ICSAC em lactentes pré-termo nascidos com menos de 30 semanas de gestação que tiveram um PICC instalado versus cateter venoso umbilical imediatamente após o nascimento como acesso venoso primário. Os lactentes que receberam um PICC no primeiro dia após o nascimento foram combinados com dois grupos adicionais de lactentes (aqueles que receberam um cateter umbilical no dia 1 e aqueles que tiveram esse cateter alterado para um PICC após quatro dias ou mais). Verificou-se que não houve diferença significativa nos lactentes com ICSAC/1.000 CVC-dia entre os grupos avaliados, apesar de menores taxas de sepse tardia no grupo de lactentes que receberam apenas um cateter umbilical.³⁸

O estudo E11 avaliou a densidade de incidência e os fatores de risco para ICSAC. A densidade de incidência foi 16/1.000 CVC-dia (IC 95% 14,0-18,2): 6,5 (IC 95% 4,3-9,3) para CVC umbilical e 20,2 (IC 95% 17,5-23,1) para outros CVC. O tempo mediano para ICSAC foi de oito dias. Após análise multivariada, peso de nascimento ≤ 750 g (HR 6,3, IC 95% 1,0-38,1) e emulsão lipídica intravenosa (HR 2,3, IC 95% 1,3-3,9) foram significativamente associados à ICSAC para CVC umbilical. Resultados semelhantes foram observados para outros CVC.³⁹

No estudo E12, a análise multivariada revelou que a idade gestacional corrigida (RR 1,12, IC95% 1,061-1,186; $p < 0,002$), o transtorno transitório do metabolismo (RR 3,02 IC95% 1,72-5,05; $p < 0,000$), apneia (RR 2,38 IC95% 1,10-4,56; $p < 0,016$) e cateter de duas vias e poliuretano (RR 3,70, IC95% 2,0-6,9; $p < 0,0000$) foram fatores de risco associados a ICSAC. O estudo considerou apenas os cateteres PICC para a análise dos dados, em neonatos de uma instituição brasileira.⁴⁰

O estudo E13, um coorte prospectivo multicêntrico com 2.126 neonatos de 22 UTIN na Alemanha, descreveu a relação entre o uso de CVC e cateteres periféricos e o risco de ICS laboratorialmente confirmada para recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1.500 g. A densidade de incidência para ICS foi de 3,3/1.000 pacientes-dia. A análise multivariada identificou os seguintes fatores significativos de risco independente para ICS: menor peso ao nascer (*Hazard Ratio* [HR], 1,1-2,2), parto vaginal (HR, 1,5), uso de

cateter venoso central (HR, 6,2) ou uso de cateter venoso periférico (HR, 6,0) dentro de dois dias antes de desenvolver ICS e características individuais (RH, 0,0-4,6). Após o ajuste para outros fatores de risco, uso de cateter venoso periférico e uso de CVC foram significativamente relacionados a ocorrência de ICS em recém-nascidos de muito baixo peso.⁴¹

Ainda nos EUA, estudo de coorte retrospectiva (E14) com 196 neonatos verificou que o uso de contraste enteral dentro de 48 horas da ocorrência de infecção foi o fator mais significativo de risco para ICS laboratorialmente confirmada [*odds ratio* [OR], 9,58 (IC 95%, 2,03-45,19)] seguido pela presença de um cateter venoso central.⁴²

Dessa forma, a ICSAC continua a mostrar-se como uma importante complicação, conforme demonstram as incidências dessa infecção nos estudos apresentados, variam de 0,93 a 18,1 infecções/1.000 CVC-dia. Os fatores de risco observados apontam que o baixo peso ao nascer, a prematuridade e o maior tempo de permanência do cateter estão relacionados à maior incidência de ICSAC.

Discussão

Os estudos E1, E2 e E3 demonstram que o cateter venoso central é um dispositivo importante no tratamento do neonato em UTI. Também não divergem quanto à importância da prevenção e identificação de fatores de risco associados a cateteres centrais,²⁹⁻³¹ a infecção se encontra dentre as principais complicações associadas ao uso de dispositivos invasivos em UTIN e pode estar associada de forma independente com um risco aumentado de óbito.^{22,43}

O tamanho da amostra relativamente pequeno, obtida em pesquisas feitas em uma única UTIN, pode tornar difícil a extrapolação dos resultados para outras instituições.^{29,31,35-37} Além disso, os critérios de definição de ICSAC não seguiram os parâmetros NHSN.^{25,30,35,36}

Observaram-se diferenças entre as análises feitas, desde avaliações de frequência absoluta e relativa até a aplicação de modelos estatísticos que permitiram detectar possíveis diferenças entre os fatores estudados e a precisão da estimativa dos dados. Os estudos multicêntricos puderam avaliar de forma mais avançada as estimativas de risco, devido à grande amostra da população. Entretanto, como é sabidamente reconhecido, o caráter retrospectivo de alguns estudos pode ser uma desvantagem.

A idade gestacional e o baixo peso ao nascer foram fatores associados à ICSAC em um estudo caso-controle nos EUA (E1), entretanto foram avaliados apenas seis episódios de SAC em cinco neonatos.²⁹

O tempo de permanência do cateter foi o principal fator de risco para a infecção associada a cateter, identificado em cinco dos estudos encontrados nesta revisão (E2, E3, E5, E6, E7). Em instituições americanas, europeias e asiáticas, estudos de coorte retrospectivos destacam o tempo de permanência do PICC em neonatos como fator de risco para ICSAC.^{30,31,33,35} No Japão (E4), foi identificado que o maior tempo de permanência (OR, 1,35; IC 95%: 1,14-1,60, para cada semana, $p = 0,0005$) contribuiu de forma independente para complicações gerais.³²

Um estudo recente (E6) encontrou uma média do tempo de permanência para PICC de 11 dias, menor do que a média para os cateteres de longa permanência 25 dias ($p = 0,001$). A

grande amostra do estudo e o caráter multicêntrico são vantajosos, entretanto é um estudo retrospectivo. Difícilmente consegue-se comparar este estudo com instituições de países em desenvolvimento, que têm características muito diversas daquelas americanas, em que 66 (47%) das 141 UTIN relataram uma incidência de ICSAC igual a zero.⁴⁴ No Brasil, um estudo prospectivo observacional conduzido entre 2011 a 2014 comparou dois períodos com diferentes esquemas empíricos para tratamento da sepse neonatal tardia e encontrou uma densidade de ICS de 17,29/1.000 CVC-dia.⁴⁵ Mesmo tratando-se de um estudo (E6) em que todas as instituições participantes já tinham implantado a iniciativa de melhoria da qualidade em cuidados com PICC, alguns fatores mantiveram-se imutáveis (arquitetura da unidade e ambiente de cuidado) ou não foram avaliados (antibioticoterapia), sugeriu que se faz necessária a avaliação dos componentes do pacote de manutenção e outros fatores têm o maior impacto na prevenção de infecções. Este estudo (E6) indica que os clínicos devem concentrar os seus esforços para reduzir ICSAC em cuidados com manutenção de linhas de infusão e remoção oportuna de linha central quando o CVC não é mais necessário.³⁴

O uso de contraste enteral dentro das 48 horas anteriores à sepse, a presença de CVC (E14), a presença de dois cateteres (E10), o peso menor ou igual a 750g e a emulsão lipídica intravenosa (E11) foram fatores de risco estatisticamente significativos para ICSAC. Entretanto, devido às particularidades da população estudada, os resultados podem não ser generalizados para outras instituições. Por outro lado, esses resultados confirmam que apneia e hipotensão podem ser sinais clínicos úteis para direcionar a conduta de investigação de sepse e além disso o uso de contraste merece investigação mais aprofundada como fator de risco para ICSAC.⁴²

No Brasil, a prematuridade, peso ao nascer até 1.500 gramas, foi fator associado à suspeita de infecção associada a CVC em dois estudos (E8,E9), entretanto um deles usou apenas sinais clínicos para determinar o diagnóstico de infecção³⁶ e no outro os dados foram apenas analisados segundo frequência absoluta e relativa, além de apresentar uma amostra de apenas 18 recém-nascidos, o que pode conduzir a viés de interpretação.³⁷

Há ausência de informações sobre práticas durante a assistência ao paciente, como uso de nutrição parenteral, procedimentos cirúrgicos, tipo de cateter implantado e outros fatores de risco com potencial de confusão. A literatura indica que a fragilidade da pele, a necessidade da linha de infusão por longos períodos, a inserção feita com uso limitado de barreiras estéreis, o local da colocação da linha de infusão, a substituição por meio de um fio-guia, a contaminação do *hub* do cateter, a permanência do cateter por mais de sete dias, além de operadores inexperientes e mal qualificados, estão entre os fatores de risco significativos para infecção da corrente sanguínea associada a cateter em estudos com população neonatal.^{19,30,41} Estudos demonstraram que a neutropenia, a prematuridade, o número reduzido de enfermeiros em relação a pacientes, o uso de nutrição parenteral total, falhas durante os cuidados com o cateter (por exemplo, a manipulação excessiva), deficiências nas medidas de desinfecção das conexões durante manipulações também são relatados em estudos com essa população.^{33,46,47}

Observa-se que taxas de infecção associada a cateter em valores baixos, próximos a zero, já são uma realidade em instituições de saúde de países desenvolvidos, uma vez que usam programas de vigilância e controle de infecção. Quando há monitoramento constante da adesão das equipes, por meio de auditorias instituídas de forma regular sobre o procedimento de inserção, durante a manutenção do cateter e sobre a higiene das mãos, as taxas podem manter-se constantemente baixas.⁴⁸

A força da evidência científica dos achados de acordo com o sistema Grade²⁸ aponta que a ausência de alocação aleatória (randomização) em ensaios clínicos indica forte possibilidade de viés, é atribuído nível de evidência inicialmente inferior. Estudos observacionais, como os encontrados no estudo, são considerados com alto viés. Mas o sistema Grade também avalia a medida de efeito, como o Risco Relativo (RR) ou *odds ratio* (OR) como fator para incrementar a qualidade da evidência, uma vez que é possível obter tamanho de efeito mais elevado em estudos observacionais, mesmo na presença de fatores de confusão. Na presente revisão, o fator de risco com maior magnitude de efeito foi o uso de contraste no CVC, com risco nove vezes maior (E14), peso de nascimento ≤ 750 g com risco de infecção seis vezes maior (E11), ao passo que maior tempo de permanência (E3 e E6), tipo de CVC como o de poliuretano e de duas vias (E12) e CVC umbilical por mais de cinco dias (E7) apresentaram risco duas a três vezes maior de ICSAC. Além disso, reparo do CVC (E8) e uso de solução lipídica (E11) chegaram a apresentar duas vezes maior risco para ICSAC.

Os dois estudos (E1 e E9) com maior nível de evidência a favor mas que pode ser considerada fraca (gradação “+1”) de acordo com o Grade avaliaram como fator de risco a idade gestacional, o peso ao nascimento e o uso de nutrição parenteral. No entanto, não apresentaram as medidas de efeitos para adequada análise e qualidade dos estudos.

Ressalta-se que mesmo em estudos observacionais, se houver randomização, pode ser evitado viés de seleção, com melhor qualidade metodológica e menor risco de fator de confusão, o que se propõe para novos estudos.²⁸

Um dos fatores de limitação desta revisão é que foram encontrados poucos estudos bem delineados sobre a ICSAC na América Latina. Ainda são escassos dados nacionais sobre a avaliação dos fatores de risco relacionados às características clínicas da população neonatal e daqueles relacionados às condições de inserção e de cuidados na manutenção do CVC e das linhas de infusão, ao tempo de uso e motivo da inserção e retirada do cateter central. Além disso, em função dos aspectos éticos envolvidos, não é viável a feitura de um ensaio clínico para inserção de CVC e avaliação de seus desfechos, o que permite o uso de estudos observacionais para revisão sistemática. Outros estudos ainda devem abordar a capacitação da equipe assistencial para prevenir as complicações associadas à presença do CVC, especialmente a infecção da corrente sanguínea.

No entanto, considera-se que são necessários estudos randomizados de elevada qualidade metodológica para se avaliarem os riscos relacionados ao uso de CVC em neonatos. Intervenções fundamentadas em evidência e avaliações estatísticas apropriadas dessas complicações podem contribuir para a redução desse risco e subsidiar o planejamento da indicação e tempo de permanência dos cateteres venosos centrais.

Conclusão

Apesar das recomendações para a redução da infecção da corrente sanguínea associada a cateter, ela ainda apresenta altas taxas de densidade de incidência no Brasil. O baixo peso ao nascer, a pequena idade gestacional e o tempo de permanência do dispositivo estão associados ao maior risco para essa infecção.

Considerando-se a importância epidemiológica e clínica das ICSAC, conhecer os fatores de risco pode contribuir para estruturar protocolos clínicos e estabelecer medidas preventivas eficazes no cuidado ao paciente portador de CVC.

Esta revisão sistemática demonstra que são poucos os estudos sobre fatores de risco dessas infecções que apresentam informações dessas infecções no Brasil e por isso destaca-se a necessidade de mais estudos longitudinais e a necessidade de melhores estratégias de prevenção para a redução de infecção.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Ramasethu J. Complications of vascular catheters in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2008;35:199–222.
2. Baggio MA, Bazzi FC, Bilibio CA. Cateter central de inserção periférica: descrição da utilização em UTI Neonatal e Pediátrica. *Rev Gaucha Enferm*. 2010;31:70–6.
3. Mussi-Pinhata MM, Nascimento SD. Infecções neonatais hospitalares. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77:81–96.
4. Couto JC, Andrade GM. Infecções perinatais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
5. 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;2007:319–25.
6. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:586076.
7. Notificação dos indicadores nacionais de infecção em serviços de saúde da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
8. Gray JW. Surveillance of infection in neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2007;83:157–63.
9. Pavcnik-Arnol M. The risk of central line-associated bloodstream infections with different types of central vascular catheters. *Signa Vitae*. 2013;8:15–20.
10. Brasil Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas; 2011.
11. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013;41:286–300.
12. Taylor JE, McDonald SJ, Tan K. Prevention of central venous catheter-related infection in the neonatal unit: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28:1224–30.
13. Anvisa. Boletim Informativo Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Infecção primária da corrente sanguínea: análise do indicador nacional das unidades de terapia intensiva brasileiras no ano de 2013. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

14. Romanelli RM, Anchieta LM, Mourão MV, Campos FA, Loyola FC, Mourão PH, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:189–96.
15. Camargo PP, Kimura AF, Tsunehiro MA. Localização inicial da ponta de cateter central de inserção periférica (PICC) em recém-nascidos. *Rev Esc Enferm USP*. 2008;42:732–8.
16. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. *Am J Infect Control*. 2011;39:S34.
17. Mularoni A, Madrid M, Azpeitia A, Valls i Soler A. The role of coagulase-negative staphylococci in early onset sepsis in a large European cohort of very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:e121–5.
18. Seale AC, Obiero CW, Berkley JA. Rational development of guidelines for management of neonatal sepsis in developing countries. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:225–30.
19. Powers RJ, Wirtschafter DW. Decreasing central line associated bloodstream infection in neonatal intensive care. *Clin Perinatol*. 2010;37:247–72.
20. Hermansen MC, Hermansen MG. Intravascular catheter complications in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2005;32:141–56.
21. Franceschi AT, Cunha ML. Eventos adversos relacionados ao uso de cateteres venosos centrais em recém-nascidos hospitalizados. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2010;18. Telas 57–63.
22. Tsai MH, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang CC, Chu SM, et al. Catheter management in neonates with bloodstream infection and a percutaneously inserted central venous catheter in situ: removal or not? *Am J Infect Control*. 2012;40:59–64.
23. Schulman J, Stricof R, Stevens TP, Horgan M, Gase K, Holzman IR, et al. Statewide NICU central-line-associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklists. *Pediatrics*. 2011;127:436–44.
24. Resende DS, Peppe AL, dos Reis H, Abdallah VO, Ribas RM, Gontijo Filho PP. Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2015;19:52–7.
25. Stocco JG, Crozeta K, Taminato M, Danski MT, Meier MJ. Avaliação da mortalidade de neonatos e crianças relacionada ao uso do cateter venoso central: revisão sistemática. *Acta Paul Enferm*. 2012;25:90–5.
26. da Costa Santos SCM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2007;15:508–11.
27. Russell R, Chung M, Balk EM, Atkinson S, Giovannucci EL, Ip S, et al. Issues and challenges in conducting systematic reviews to support development of nutrient reference values: Workshop Summary: Nutrition Research Series. In: V2, editor. Technical reviews, no 172 systematic review methods. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2009.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Brasília. Ministério da Saúde; 2014, November, 71p.
29. Hruszkewycz V, Holtrop PC, Batton DG, Morden RS, Gibson P, Band JD. Complications associated with central venous catheters inserted in critically ill neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;12:544–8.
30. Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM. Catheter duration and risk of CLA-BSI in neonates with PICCs. *Pediatrics*. 2010;125:648–53.
31. Hsu J-F, Tsai M-H, Huang H-R, Lien R, Chu S-M, Huang C-B. Risk factors of catheter-related bloodstream infection with percutaneously inserted central venous catheters in very low birth weight infants: a center's experience in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2010;51:336–42.
32. Ohki Y, Maruyama K, Harigaya A, Kohno M, Arakawa H. Complications of peripherally inserted central venous catheter in Japanese neonatal intensive care units. *Pediatr Int*. 2013;55:185–9.
33. Milstone AM, Reich NG, Advani S, Yuan G, Bryant K, Coffin SE, et al. Catheter dwell time and CLABSIs in neonates with PICCs: a multicenter cohort study. *Pediatrics*. 2013;132:e1609–15.
34. Greenberg RG, Cochran KM, Smith PB, Edson BS, Schulman J, Lee HC, et al. Effect of catheter dwell time on risk of central line-associated bloodstream infection in infants. *Pediatrics*. 2015;136:1080–6.
35. Yumani DF, van den Dungen FA, van Weissenbruch MM. Incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *Acta Paediatr*. 2013;102:e293–8.
36. Duarte ED, Pimenta AM, Silva BC, Paula CM. Fatores associados à infecção pelo uso do cateter central de inserção periférica em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Esc Enferm USP*. 2013;47:547–54.
37. Barbosa M, Figueiredo V, Wernet M, Pires P. Infecção de corrente sanguínea relacionada ao uso de cateteres venosos centrais em recém-nascidos. *Nursing*. 2009;11:82–6.
38. Shalabi M, Adel M, Yoon E, Aziz K, Lee S, Shah PS. Risk of infection using peripherally inserted central and umbilical catheters in preterm neonates. *Pediatrics*. 2015;136:1073–9.
39. Bellemin K, Voirin N, Bonfils M, Bouamari H, Vincent A, Valdeyron ML, et al. Catheter-related infections in neonatal intensive care units: a prospective multicentre surveillance. *BMC Proc*. 2011;5:S07.
40. Costa P, Paiva ED, Kimura AF, Castro TE. Fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada ao cateter central de inserção periférica em neonatos. *Acta Paul Enferm*. 2016;29:161–8.
41. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Ruden H, Gastmeier P. Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:395–401.
42. Padula MA, Dewan ML, Shah SS, Padula AM, Srinivasan L, McGowan KL, et al. Risk factors associated with laboratory-confirmed bloodstream infections in a tertiary neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:1027–32.
43. Thapa B, Thapa A, Aryal DR, Thapa K, Pun A, Khanal S, et al. Neonatal sepsis as a major cause of morbidity in a tertiary center in Kathmandu. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2013;52:549–56.
44. Kime T, Mohsini K, Nwankwo MU, Turner B. Central line "attention" is their best prevention. *Adv Neonatal Care*. 2011;11:242–8, quiz 9–50.
45. Romanelli RM, Anchieta LM, Bueno ES, de Jesus LA, Rosado V, Clemente WT. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative *Staphylococcus*. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:472–8.
46. Mueller JT, Wright AJ, Fedraw LA, Murad MH, Brown DR, Thompson KM, et al. Standardizing central line safety: lessons learned for physician leaders. *Am J Med Qual*. 2013;29:191–9.
47. Lee JH. Catheter-related bloodstream infections in neonatal intensive care units. *Korean J Pediatr*. 2011;54:363–7.
48. Erdei C, McAvoy LL, Gupta M, Pereira S, McGowan EC. Is zero central line-associated bloodstream infection rate sustainable? A 5-year perspective. *Pediatrics*. 2015;135:e1485–93.