

## Sépsis neonatal – análise retrospectiva de 2004 a 2006 da Maternidade Bissaya Barreto

### Neonatal sepsis – a retrospective analysis 2004 to 2006 of Bissaya Barreto Maternity

Carla Maia<sup>1</sup>, Alexandra Paúl<sup>1</sup>, Joana Mesquita<sup>2</sup>,  
Isabel Santos Silva<sup>2</sup>, Fátima Negrão<sup>2</sup>, Dolores Faria<sup>2</sup>

#### Resumo

**Introdução:** As doenças infecciosas são uma causa frequente de morbi-mortalidade no período neonatal. O conhecimento da epidemiologia de cada unidade é um factor decisivo para o sucesso da antibioterapia empírica.

**Objectivos:** Caracterizar os episódios de sépsis neonatal (SNN) ocorridos de Janeiro de 2004 a Dezembro de 2006 na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) da Maternidade Bissaya Barreto.

**Material e métodos:** Estudo descritivo retrospectivo dos processos clínicos dos recém-nascidos com o diagnóstico de SNN. Definiu-se **sépsis com confirmação laboratorial** se dois ou mais critérios clínicos compatíveis, associados a um dos seguintes critérios laboratoriais: a) identificação de qualquer agente patogénico bacteriano na hemocultura ou no líquido cefalo-raquídeo; b) identificação de *Staphylococcus* coagulase negativo na presença de proteína C reactiva >2,0 mg/dl ou plaquetas <100.000/ $\mu$ l ou relação neutrófilos imaturos / neutrófilos totais >0,2. Definiu-se **sépsis clínica** quando se verificou: instituição de terapêutica antibiótica durante 5 dias, hemocultura negativa ou não pedida, ausência de infecção noutro local e dois ou mais critérios clínicos compatíveis. No caso de sépsis clínica deveria haver pelo menos também um dos seguintes: proteína C reactiva >2,0 mg/dl; leucócitos >30.000 ou <5.000/ $\mu$ l; relação neutrófilos imaturos / neutrófilos totais >0,2; plaquetas <100 000/ $\mu$ l. Considerou-se SNN precoce ou tardia, respectivamente se início até ou após as 72 horas de vida.

**Resultados:** Cumpriram critérios de inclusão 61 episódios infecciosos (16 precoces e 45 tardios), correspondendo a 58 recém-nascidos. Destes, 50% apresentavam peso de nascimento inferior a 1500 gramas. A idade gestacional variou entre as 25 e as 41 semanas, com mediana de 30 semanas. Da amostra considerada, 45 (73,8%) foram sépsis com confirmação laboratorial e 16 (26,2%) foram sépsis clínicas. Os gérmens isolados foram 26 (57,8%) *Staphylococcus coagulase* negativos – 17 (37,8%) *Staphylococcus epidermidis*, 9 (20,0%) outros *Staphylococcus coagulase* negativos; 9 (20,0%) *Escherichia coli*; 6 (13,3%) *Staphylococcus aureus*; 2 (4,4%) *Streptococcus* do grupo B; 1 (2,2%) *Proteus mirabilis*; 1 (2,2%) *Cândida albicans*. A percentagem de resistências da *Escherichia coli* à ampicilina foi de 77,8%. Houve dois *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistentes, ambos sensíveis à vancomicina. Faleceram 6 recém-nascidos com SNN.

**Comentários:** Os nossos resultados estão de acordo com os estudos nacionais e internacionais sobre SNN, salientando-se contudo o diminuto número de *Streptococcus* do grupo B isolados e o maior número de *Escherichia coli*, com uma elevada percentagem de estirpes ampicilino-resistentes. A mortalidade relacionada com a SNN encontra-se dentro dos dados referidos na literatura.

**Palavras-chave:** Sépsis, etiologias, recém-nascido, resistências aos antibióticos.

#### Summary

**Introduction:** Infection is a common cause of morbi-mortality in the neonatal period. The knowledge of local epidemiology is essential to the success of empirical antibiotherapy.

**Aims:** To characterize neonatal sepsis (NNS) episodes occurred from January 2004 to December 2006 in the Neonatal Intensive Care Unit of Maternity Bissaya Barreto.

**Material and methods:** Descriptive retrospective study of clinical data of the newborns with the diagnosis of neonatal sepsis. **Sepsis with laboratory confirmation** was defined if two or more compatible clinical criteria associated with one of the following laboratory criteria: a) identification of any bacterial pathogen in blood or cerebrospinal fluid; b) identification of coagulase negative *Staphylococcus* in the presence of C-reactive protein >2 mg/dl or platelets <100.000 or ratio immature neutrophil / total neutrophil > 0,2. **Clinical sepsis** was defined in the presence of the following: institution of antibiotherapy for 5 days, blood culture negative or not requested, no infection elsewhere and two or more compatible clinical criteria. In the case of clinical sepsis should also be present at least one of the following C-reactive protein > 2,0 mg / dl, WBC > 30.000 or <5.000 /  $\mu$ l; ratio immature neutrophil / total neutrophil <0,2 platelets <100.000/ $\mu$ l. Neonatal sepsis was considered early or late onset respectively up to or after 72 hours of life.

**Results:** Fulfilled inclusion criteria in this study 61 infectious episodes (16 early and 45 late onset), corresponding to 58 newborn. Of these infants, 50% had birthweight <1.500 grams. The gestational age ranged between 25 and 41 weeks, with a median of 30 weeks. 45 (73,8%) were sepsis with laboratory confirmation and 16 (26,2%) were clinical sepsis. The isolated germens were 26 (57,8%) coagulase negative *Staphylococcus* – 17 (37,8%) *Staphylococcus epidermidis*; 9 (20%) other coagulase negative *Staphylococcus*; 9 (20,0%) *Escherichia coli*; 6 (13,3%) *Staphylococcus aureus*; 2 (4,4%) *Streptococcus agalactiae*; 1 (2,2%) *Proteus mirabilis*; 1 (2,2%) *Candida albicans*. *Escherichia coli* ampicillin resistance was 77,8%. There were two methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, both vancomycin sensitive. Six infants with NNS died.

**Comments:** Our results are consistent with the data from national and international studies. It is noted however a small number of *Streptococcus agalactiae* isolates and a high number of *Escherichia coli*, with a big percentage of ampicillin-resistant strains. Mortality associated with neonatal sepsis lies within the literature data.

**Keywords:** Sepsis, etiologies, newborn, antibiotic resistances.

<sup>1</sup> Hospital Pediátrico de Coimbra <sup>2</sup> Maternidade Bissaya Barreto  
Correspondência: Carla Maia - carla.maia08@gmail.com

**ACRÓNIMOS**

<i>E. coli</i>	–	<i>Escherichia coli</i>	SCN	–	<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>
MBB	–	Maternidade Bissaya Barreto	SGB	–	<i>Streptococcus</i> do grupo B
RN	–	Recém-nascido	SNN	–	Sepsis neonatal
RNMBP	–	RN de muito baixo peso	UCIN	–	Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

**Introdução**

As doenças infecciosas são causas frequentes de morbi-mortalidade no período neonatal, contribuindo para 13% a 15% de todas as mortes neonatais <sup>(1)</sup>. Cerca de 2% dos fetos são infectados *in utero* e até 10% dos recém-nascidos (RN) apresentam infecções no primeiro mês de vida <sup>(2)</sup>. A incidência de sépsis neonatal (SNN) varia de 1 a 4 casos por 1.000 nados vivos nos países desenvolvidos. Nos RN de termo do sexo masculino verifica-se uma incidência duas vezes superior à do sexo feminino, atenuando-se esta diferença nos RN prematuros de baixo peso <sup>(2)</sup>. A mortalidade atribuída à SNN é elevada (13-25%) <sup>(3)</sup>, oscilando os dados da literatura entre menos de 10% a 50-70% <sup>(2,4)</sup>.

Os sinais e sintomas da SNN são muitas vezes inespecíficos, dificultando o diagnóstico. De forma a melhorar o prognóstico, o tratamento inicia-se geralmente antes do conhecimento do agente etiológico em causa. Assim, para a instituição de uma antibioterapia empírica adequada é necessário um conhecimento periódico e actualizado acerca da epidemiologia de cada Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) <sup>(5,6)</sup>. Com os avanços tecnológicos actuais, os grandes prematuros e os RN de muito baixo peso (RNMBP) sobrevivem e permanecem nas UCIN por longos períodos de tempo, ficando susceptíveis a contrair doenças infecciosas <sup>(2)</sup>: os seus mecanismos de defesa são menos eficazes; estão expostos continuamente a um ambiente hospitalar; são subme-

tidos a uma grande variedade de técnicas invasivas de diagnóstico e terapêutica, envolvendo por vezes a colocação de tubos endotraqueais e cateteres centrais, entre outras <sup>(7)</sup>.

O uso profilático de ampicilina durante o trabalho de parto das grávidas colonizadas com o *Streptococcus* do grupo B (SGB) conduziu a uma redução significativa da infecção perinatal devido a este agente. Nos EUA, com a profilaxia sistemática, verificou-se uma redução da sépsis precoce a SGB na ordem dos 70% <sup>(8)</sup>.

Com o presente trabalho, os autores pretendem caracterizar os episódios de sépsis neonatal ocorridos de Janeiro de 2004 a Dezembro de 2006 na UCIN da Maternidade Bissaya Barreto (MBB), avaliar a realidade epidemiológica da unidade e a adequação da prática antibiótica.

**Material e métodos**

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo dos processos clínicos dos RN com o diagnóstico de SNN, no período de Janeiro de 2004 a Dezembro de 2006.

Os critérios de definição de sépsis neonatal estão discriminados no Quadro I.

Quadro I • Critérios de definição de sépsis neonatal \*

- a) Definiu-se como **sépsis com confirmação laboratorial** a presença de pelo menos 2 critérios clínicos e:
1. Hemocultura ou cultura de líquido cefalo-raquídeo positiva – excepto *Staphylococcus coagulase negativo* (SCN) – e o gérmen não foi isolado noutra local;  
ou
  2. Foi isolado um SCN no sangue ou no cateter e verifica-se um dos seguintes critérios: proteína C reactiva > 2 mg/dl; plaquetas <100.000/μl ou relação neutrófilos imaturos / neutrófilos totais > 0,2
- b) Definiu-se **SNN clínica** quando, na presença de 2 critérios clínicos, se verificaram as três variáveis clínicas seguintes - instituição de terapêutica antibiótica durante 5 dias, hemocultura negativa ou não pedida, ausência de infecção noutra local – associadamente a pelo menos um dos seguintes critérios laboratoriais: proteína C reactiva >2,0 mg/dl; leucócitos >30000 ou <5000/ μl; neutrófilos imaturos / neutrófilos totais > 0,2; plaquetas <100 000/μl.
- c) **Critérios clínicos:**
- Febre (temperatura axilar >38°C)
  - Instabilidade térmica
  - Hipotermia (<36,5°C)
  - Episódios de apneia (>20s) de novo ou mais frequentes
  - Episódios de bradicardia (frequência cardíaca <80/min) de novo ou mais frequentes
  - Taquicardia (>200/min)
  - Tempo de recoloração capilar >2 seg
  - Acidose metabólica não explicável por outras razões (Excesso de bases – 12 mEq/L)
  - Hipoglicémia de novo (>140 mg/dl)
  - Outros sinais de sepsis: aumento da necessidade de O<sub>2</sub> (intubação), hipotonia, hiporeactividade

\* Programa Nacional de Controlo da Infecção Hospitalar. Protocolo de Vigilância da Infecção Hospitalar – Neonatologia/Intensivismo Neonatal. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

Considerou-se SNN precoce ou tardia, respectivamente, se início até ou após as 72 horas de vida.

Foram analisados os seguintes parâmetros: sexo, idade gestacional, peso de nascimento, tipo de infecção, utilização ou não de cateter central, hemocultura, agentes infecciosos e respectivas sensibilidades.

### Resultados

No período considerado de três anos, foram internados na UCIN 832 RN (146 RNMBP). Destes 832 RN (88,2% nascidos na MBB e 11,8% provenientes de outros hospitais) 58 RN (7%) contraíram sépsis, num total de 61 processos infecciosos.

Nos 58 RN verificou-se um predomínio do sexo masculino na razão de 1,5:1. A idade gestacional variou entre as 25 e as 41 semanas com média e mediana respectivamente de 32 e 30 semanas (Figura 1). O peso de nascimento variou entre os 550 gramas e os 4120 gramas com média de 1820 gramas e mediana de 1510 gramas (Figura 2).

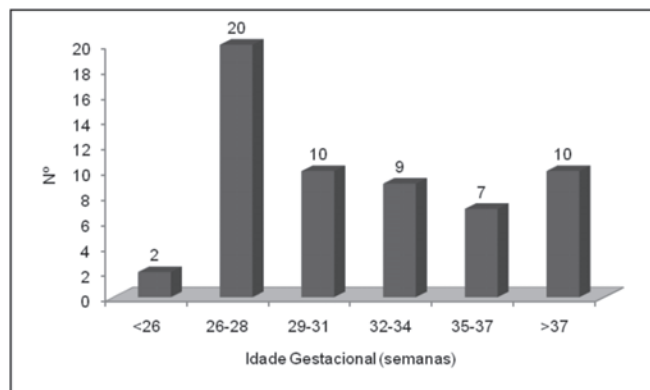


Figura 1 • Distribuição por idade gestacional da amostra (N=58).

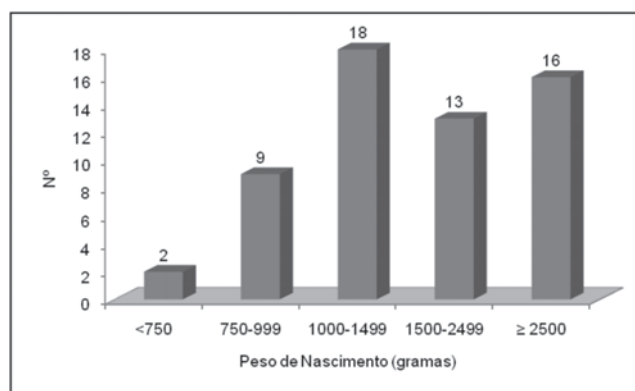


Figura 2 • Distribuição por peso de nascimento da amostra (N=58).

Dos 61 processos infecciosos, 16 foram precoces e 45 tardios. Do número total de infecções, 45 (73,8%) corresponderam a sépsis com confirmação laboratorial e 16 (26,2%) foram consideradas sépsis clínicas. Dos 146 RNMBP internados, 29 (19,9%) contraíram SNN, num total de 32 processos infecciosos. Das 61 SNN, 32 (52,5%) ocorreram em RNMBP. Os SCN foram os agentes mais frequentemente isolados: 26 (57,8%),

dos quais 17 (37,8%) eram *Staphylococcus epidermidis* e 9 (20,0%) eram uma miscelânea de outros SCN. As 10 (22,2%) Enterobacteriaceas – nove *Escherichia coli* (*E.coli*) e um *Proteus mirabilis* – os seis (13,3%) *Staphylococcus aureus* e os dois (4,4%) SGB foram as bactérias classicamente patogênicas isoladas. Foi ainda isolada *Candida albicans* num RN (2,2%) No global, na SNN precoce as bactérias Gram negativas foram isoladas em 40,0% e as Gram positivas em 60,0% dos casos. Já no que diz respeito à SNN tardia, os germens Gram positivos predominaram (80,0%) (Figura 3).

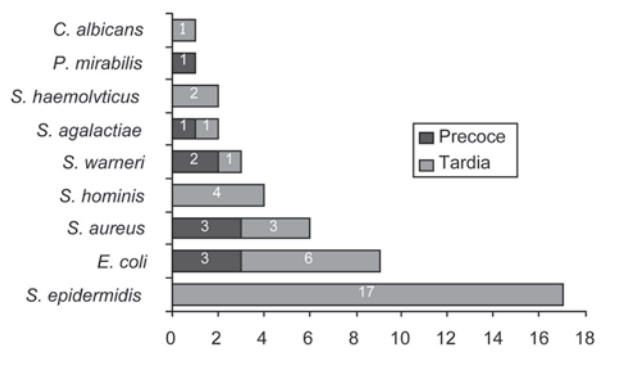


Figura 3 • Principais agentes isolados nas hemoculturas.

Do total das infecções, 30 ocorreram em RN que apresentavam cateter central. Neste grupo o *Staphylococcus epidermidis* foi o germen mais frequente (52,2%). Os SCN corresponderam a 73,9% dos agentes isolados no grupo dos RN com SNN e com cateter central.

Das nove *E. coli* isoladas, 7 (77,8%) eram resistentes à ampicilina. Isolaram-se dois *Staphylococcus aureus* metilino-resistentes. Não se verificaram resistências à vancomicina. O Quadro II mostra a resistência bacteriana dos principais agentes encontrados.

Ocorreram 6 óbitos (10,3%) nos 58 RN com SNN (em dois casos comorbidades adicionais importantes contribuíram para a mortalidade: doença de membranas hialinas num RN de 550g e enterocolite necrosante perfurada noutro). Em quatro dos RN que faleceram, foram isoladas *E. coli* ampicilino-resistentes (duas SNN precoces e duas tardias).

Quadro II • Resistências antibióticas dos principais agentes isolados e sua comparação com os dados nacionais.

	MBB (2004-2006)	Dados nacionais (1997) <sup>9</sup>	
<i>E. Coli</i> Ampicilino-resistente	7 (77,8%)	53,3%	
<i>Staphylococcus</i> Metilino-resistentes	<i>S. aureus</i>	2 (33,3%)	37,5%
	<i>S. epidermidis</i>	17 (100%)	95,5%
	<i>S. haemolyticus</i>	2 (100%)	*
	<i>S. hominis</i>	3 (75%)	*
Resistência à Vancomicina	0%	0%	

\* - Dados não disponíveis

## Discussão

Obtivemos uma maior incidência de sépsis em rapazes, o que está de acordo com os dados da literatura <sup>(2)</sup> que referem uma maior susceptibilidade dos RN do sexo masculino à infecção neonatal.

A maioria dos episódios de SNN ocorreu em RN prematuros, dos quais 22 (37,9%) tinham idade gestacional  $\leq 28$  semanas, e com peso de nascimento  $< 2500$  g. Estes dados explicam-se pelo facto dos principais factores neonatais predisponente à infecção serem a prematuridade e o baixo peso ao nascer, ocorrendo neste grupo uma incidência de infecção três a dez vezes superior à dos RN de termo <sup>(2)</sup>.

Os resultados do nosso estudo estão, no global, de acordo com dados de estudos internacionais e nacionais <sup>(4,9-12)</sup> (Quadro III). Nos diversos

estudos analisados, os *Staphylococcus* foram os agentes mais frequentemente isolados, salientando-se os SCN. Estes últimos, nomeadamente o *Staphylococcus epidermidis*, raramente considerados agentes patogénicos até aos anos 80, são agora isolados em número crescente, paralelamente à maior utilização de procedimentos invasivos, tais como os cateteres centrais <sup>(5,13)</sup>, sendo actualmente os SCN a causa mais comum de SNN tardia nas UCIN. Nos RN associa-se ainda a imaturidade do sistema imune favorecendo a infecção. Contudo, estes agentes colocam dificuldades no diagnóstico de sépsis dado que, sendo comensais da pele, pode muitas vezes ocorrer contaminação da hemocultura, tornando-se assim difícil a distinção entre verdadeira sépsis e contaminação. Assim, a decisão de tratar e durante quanto tempo tratar um RN com hemocultura positiva a SCN é muitas vezes empírica e baseada na clínica apresentada <sup>(13-14)</sup>.

Quadro III • Percentagem dos diferentes microrganismos isolados na MBB, comparativamente à literatura (valores apresentados como percentagem em relação ao total de SNN precoces e sépsis tardias, separadamente).

	Precoce			Tardia		
	MBB	Dados nacionais (1997) <sup>(9)</sup>	Dados internacionais <sup>(4,9-12)</sup>	MBB	Dados nacionais(1997) <sup>(9)</sup>	Dados Internacionais <sup>(4,9-12)</sup>
Anos de estudo	2004-6	1997	1990-2007	2004-6	1997	1990-2007
<i>Staphylococcus</i> spp	50,0%	30,4%	-	77,1%	68,5%	≈ 49%
- <i>S. coagulase</i> negativos	20,0%	19,0%	4,2 - 33%	68,6%	57,7%	-
- <i>S. aureus</i>	30%	7,6%	3,7- 5,9%	8,6%	8,9%	5,4%
- Não tipados	0,0%	3,8%	-	0,0%	1,8%	-
<i>Streptococcus</i> grupo B	10%	31,6%	11 - 44,7%	2,9%	5,9%	1,5%
<i>Streptococcus</i> grupo A	0,0%	1,3%	-	0,0%	0,0%	-
<i>Enterococcus</i>	0,0%	1,3%	3,5%; 3,9%;	0,0%	1,8%	3,2%
<i>Streptococcus viridans</i>	0,0%	7,6%	5,9%	0,0%	0,0%	3,2%
<i>Escherichia coli</i>	30,0%	12,7%	21,2 - 33%;	17,1%	4,8%	14,2%
<i>Klebsiella</i>	0,0%	2,5%	1,3 - 2,4%	0,0%	9,5%	9,5%
<i>Proteus mirabilis</i>	10,0%	1,3%		0,0%	0,6%	0,79%
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,0%	1,3%	0,6 - 11%;	0,0%	0,0%	-
<i>Candida albicans</i>	0,0%	-	-	2,9%	0,0%	6,3%-16%

Existem contudo alguma diferenças que merecem ressalva. Foram isolados apenas dois SGB, valor muito inferior ao referido na literatura nacional e internacional <sup>(4,9-12)</sup>, o que pode ser explicado pela profilaxia intra-parto existente na MBB. Em relação às Enterobacteriaceas salienta-se a maior percentagem de isolamentos de *E. coli* e o facto de não ter sido isolada qualquer *Klebsiella* ou *Listeria monocytogenes*. Considerando as resistências antibióticas, a resistência do *Staphylococcus aureus* à metilina é semelhante às dos dados nacionais, o mesmo ocorrendo em relação ao *Staphylococcus epidermidis*. Também não foram encontradas resistências à vancomicina (Quadro II).

Obtivemos contudo uma percentagem elevada de *E. coli* ampicilino-resistente. Esta bactéria foi isolada em quatro dos seis RN que faleceram. Este facto leva a reflectir acerca das consequências da profilaxia

intra-parto com ampicilina, dado que das sete grávidas em cujos RN foi posteriormente isolada *E. coli* ampicilino-resistente, três receberam profilaxia com este antibiótico e uma com amoxicilina/ácido clavulânico. O uso profilático de ampicilina durante o trabalho de parto na prevenção da sepsis a SGB resultou numa redução significativa da infecção perinatal devido a este agente <sup>(6)</sup>. Existe contudo alguma controvérsia em relação às consequências desta atitude. Alguns estudos levantam a questão da modificação do espectro de agentes etiológicos de SNN, bem como dos seus padrões de resistência aos antimicrobianos, nomeadamente a emergência de estirpes de ampicilino-resistente. Contudo os dados desses estudos não são consensuais. No quadro IV é feita uma revisão sumária acerca de alguns estudos que compararam dados da era pré e pós instituição da profilaxia intra-parto <sup>(11-12,15-17)</sup>.

Quadro IV • Estudos comparando dados epidemiológicos da sépsis precoce, na era pré e pós instituição da profilaxia intra-parto <sup>(11-12,15-16)</sup>.

Autores	Tipo de estudo	Período analisado	Resultados
Baltimore <i>et al</i> (Pediatrics 2001)	Retrospectivo	1996-1999	Não houve aumento da incidência de SNN precoce a agentes não <i>S. agalactiae</i> ; Flutuações na incidência anual de <i>E. coli</i> (incluindo estirpes ampicilino-resistentes) sugerem necessidade de monitorização futura.
Edwards <i>et al</i> (Obstet Gynecol 2002)	Prospectivo	2000-2001	Profilaxia com ampicilina e/ou penicilina aumenta a exposição dos RN a Enterobacteriaceae ampicilino-resistentes.
Sutkin <i>et al</i> (Obstet Gynecol 2005)	Retrospectivo	1992-1999	Não se verificou aumento da SNP a agentes não <i>S. agalactiae</i> ; Não houve alteração do padrão de resistências dos isolados.
Bizzarro <i>et al</i> (Pediatrics 2008)	Retrospectivo	1979-2006	Aumento significativo da SNN precoce e tardia a <i>E. coli</i> nos RNMBP; Aumento da proporção de <i>E. Coli</i> ampicilino-resistente na SNP nos RNMBP
Puopolo <i>et al</i> (Pediatrics 2010)	Retrospectivo	1190-2007	Não houve mudanças na incidência de SNP ampicilino-resistente; Casos resistentes associaram-se a exposição à ampicilina; Obstetras devem considerar preferencialmente o uso de penicilina.

A *E. coli* é a segunda causa mais comum de SNN precoce e a sépsis a *E. coli* ampicilino-resistente resulta em maior risco de mortalidade que a sépsis a SGB ou a *E. coli* ampicilino-sensível <sup>(15)</sup>.

A mortalidade atribuída à SNN no presente estudo encontra-se dentro dos valores referidos na literatura <sup>(2-4)</sup>.

A prática habitual na nossa unidade consiste na utilização, de primeira linha, de ampicilina associada à gentamicina na SNN precoce e de vancomicina associada à ceftazidima na SNN tardia. Face ao padrão de resistências obtido, e não obstante as resistências à ampicilina, estas parecem ser ainda opções válidas.

## Conclusões

Este estudo permitiu o conhecimento da realidade epidemiológica da nossa unidade. Apenas com resultados actualizados sobre a epidemiologia local é possível uma correcta política de antibióticos. A elevada percentagem de estirpes de *E. coli* ampicilino-resistentes leva a reflectir sobre as consequências da profilaxia intra-parto sistemática com ampicilina.

## Bibliografia

- Anderson-Berry AL. Neonatal sepsis. Emedicine. Available at: <http://www.emedicine.com/ped/topic2630.htm>. Accessed December 13; 2007.
- Stoll JB. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004:623-40.
- Sepsis. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, eds. Neonatology – Management, Procedures, On-call Problems, Diseases and Drugs, 6<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill; 2009:665-72.
- Tapia I JL, Reichard TC; Saldias R MI; Abarzúa CF, Perez AME, González MA, Gederlini GF. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. Rev Chil Infect 2007;24(2):111-6.
- Graça A, Moniz C, Lito L, Salgado MJ, Guerreiro MO. Infecção neonatal – importância do conhecimento da epidemiologia local. Acta Pediatr Port 2005;36(6):267-72.
- Barreirinho MS, Guedes A, Soares P, Braga AC. Sépsis neonatal. Acta Pediatr Port 2000;31(5):371-6.
- Philips AGS. Neonatal meningitis in the new millennium. Neoreviews 2003;4(3):e73-80.
- Tumbanga PF, Philip AGS. Perinatal group B streptococcal infections: past, present, and future. Neoreviews 2003;4:65-72.
- Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Septicémia neonatal – etiologia, Estudo multicêntrico da Secção de Neonatologia da SPP. Acta Pediatr Port 1999;30(4):299-305.
- Motara F, Ballot DE, Perovic O. Epidemiology of neonatal sepsis at Johannesburg hospital. South Afr J Epidemiol Infect 2005;20(3)90-3.
- Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. Pediatrics 2001;108:1094-8.
- Puopolo KM, Eichenwald EC. No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years. Pediatrics 2010;125(5):e1031-8.
- Craf A, Finer N. Nosocomial coagulase negative staphylococcal catheter-related sepsis in preterm infants: definitions, diagnosis, prophylaxis, and prevention. J Perinatol 2001;21:186-92.
- Hyun DY, Rodriguez CA, Patrick CC, Kaplan SL. Coagulase-negative staphylococcal infections. In: Feijin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Feijin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2009:1213-25.
- Edwards RK, Clark P, Siström LC, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis 1: relative effects of recommended antibiotics on gram-negative pathogens. Obstet Gynecol 2002;100:534-9.
- Sutkin G, Krohn MA, Heine RP, Sweet RL. Antibiotic prophylaxis and non-group B streptococcal neonatal sepsis. Obstet Gynecol 2005;105:581-6.
- Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2008;121(4):689-96.