

**Perfil microbiológico da sepse neonatal tardia na Unidade de Terapia
Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Lauro Wanderley: estudo
descritivo**

*Microbiological profile of late neonatal sepsis at Neonatal Intensive Care Unit of University Hospital
Lauro Wanderley: descriptive study*

Liane Carvalho Viana¹, Thays Vieira de Vasconcelos Sousa²

¹Doutora em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco, Professora adjunta do Departamento de Pediatria e Genética da Universidade Federal da Paraíba.

²Graduanda em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba.

Autor correspondente: Thays Vieira de Vasconcelos Sousa (thaysvvs@gmail.com).

Instituição: Hospital Universitário Lauro Wanderley, da Universidade Federal da Paraíba.

Conflito de interesse: nada a declarar.

Financiamento do projeto: sem financiamento.

Total de palavras no texto: 2223

Total de palavras no resumo: 218

Total de palavras no *abstract*: 210

Número de tabelas: 2

Número de referências: 25

Resumo

Objetivo: Determinar a incidência da sepse neonatal tardia comprovada através de hemoculturas e os agentes etiológicos identificados, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Lauro Wanderley, no período de maio de 2010 a dezembro de 2011.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal e descritivo através da pesquisa em resumos de alta dos recém-nascidos admitidos no período do estudo. Sepse tardia foi definida como os casos suspeitos e tratados como infecção, cujo resultado de hemocultura obtida após 72 horas de vida foi positivo. Excluíram-se as hemoculturas consideradas contaminadas e as obtidas de pacientes admitidos fora do período neonatal. Cada hemocultura positiva foi considerada como um episódio diferente de sepse.

Resultados: A incidência de sepse tardia comprovada foi de 14,2% de um total de 127 neonatos admitidos durante o período do estudo. Os agentes etiológicos encontrados foram: fungos (44,3%), *Klebsiella sp.* (16,7%), *Staphylococcus coagulase negativo* (11,1%), *Staphylococcus aureus* (11,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,6%), *Enterobacter* (5,6%) e *Stenotrophomonas maltophilia* (5,6%).

Conclusões: Fungos e Gram- negativos foram os organismos mais frequentemente relacionados à sepse neonatal tardia, o que constitui um dado preocupante, pois diversos autores demonstraram uma maior mortalidade associada à infecção por estes germes. Diversos trabalhos identificaram predomínio de *Staphylococcus coagulase negativo*, o que não ocorreu neste estudo, enfatizando a importância de se conhecer o perfil microbiológico de cada serviço.

Palavras-chave: sepse neonatal; sepse tardia; agentes etiológicos

Abstract

Objective: To determine the incidence of late onset sepsis confirmed by blood cultures and the etiologic agents identified in the Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital Lauro Wanderley, from May 2010 to December 2011.

Methods: We conducted a cross-sectional descriptive study through research on discharge summaries of newborns admitted during the study period. Late onset sepsis was defined as suspected cases and treated as infection, which results from blood cultures obtained after 72 hours of life was positive. Exclusion criteria were considered contaminated blood cultures and obtained from patients admitted beyond the neonatal period. Each positive blood culture was considered as a different episode of sepsis.

Results: The incidence of proven late-onset sepsis was 14.2% of a total of 127 infants admitted during the study period. The etiological agents were: fungi (44.3%), *Klebsiella sp.* (16.7%), coagulase negative *Staphylococcus* (11.1%), *Staphylococcus aureus* (11.1%), *Pseudomonas aeruginosa* (5.6%), *Enterobacter* (5.6%) and *Stenotrophomonas maltophilia* (5.6%).

Conclusions: Fungi and Gram-negative organisms were more often related to late neonatal sepsis, which is a particular concern because many authors demonstrated increased mortality associated with infections caused by these germs. Several studies have identified a predominance of coagulase negative *Staphylococcus*, which was not observed in this study, emphasizing the importance of understanding the microbiological profile of each service.

Key- words: neonatal sepsis; late sepsis; etiologic agents

Introdução

A sepse é uma causa importante de morte no período neonatal e, portanto, um dos principais fatores que contribuem para a elevação do índice de mortalidade nessa faixa etária⁽¹⁾. A sepse neonatal tardia é definida quando se manifesta após 72 horas de vida e está relacionada a infecções adquiridas em ambiente hospitalar ou na comunidade⁽²⁾.

De acordo com manual da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que define critérios de infecção relacionada à assistência à saúde em neonatologia, será considerada infecção neonatal tardia de origem hospitalar aquela diagnosticada enquanto o recém-nascido (RN) estiver internado em unidade assistencial neonatal⁽³⁾.

O diagnóstico de sepse representa um desafio para os profissionais de saúde, uma vez que as manifestações clínicas são muito variáveis e inespecíficas, incluindo até mesmo a impressão de que “o RN não parece estar bem”⁽⁴⁾. Exames laboratoriais como hemograma e marcadores séricos de atividade inflamatória podem auxiliar no diagnóstico, quando associados à avaliação clínica, mas também são inespecíficos⁽⁵⁾.

A hemocultura é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de sepse neonatal, entretanto apresenta baixa sensibilidade e os resultados somente estão disponíveis de 24-72 horas após a coleta, atrasando o diagnóstico⁽⁶⁾. Por outro lado, os neonatos acometidos por sepse podem evoluir rapidamente para óbito caso o tratamento não seja instituído precocemente⁽⁷⁾. Por isso, muitas vezes não é possível aguardar o resultado da hemocultura, sendo iniciada a antibioticoterapia empírica diante de um quadro clínico sugestivo⁽⁸⁾.

Os agentes etiológicos mais frequentemente relacionados à sepse tardia são *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, bacilos Gram- negativos (*Klebsiella sp.*, *E. coli*, *Pseudomonas sp.*) e fungos⁽⁹⁾. No entanto, esses dados variam ao longo do tempo e de acordo com o local estudado. Por isso, a identificação dos patógenos mais comuns em cada ambiente, assim como sua sensibilidade aos antimicrobianos, é necessária para o estabelecimento da antibioticoterapia empírica apropriada⁽¹⁰⁾.

Não existe trabalho recente mostrando quais os agentes etiológicos responsáveis pela sepse neonatal tardia na UTIN do HULW.

O presente trabalho tem como objetivo determinar a incidência de sepse neonatal tardia comprovada por hemoculturas, bem como os agentes etiológicos identificados nessas hemoculturas (perfil microbiológico) na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), durante o período de maio de 2010 a dezembro de 2011.

Metodologia

Foi realizado um estudo do tipo transversal e descritivo. O local do estudo foi a UTIN do HULW, da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), localizado na cidade de João Pessoa, Paraíba. A amostra do estudo corresponde aos RN admitidos nessa UTI durante o período de maio de 2010 a dezembro de 2011.

Os dados foram obtidos através da consulta feita em fichas de resumo de alta dos RN admitidos nesse setor durante o período definido para o estudo. Os resumos de alta contêm as principais informações relativas à evolução desses pacientes, incluindo: data de nascimento, data de admissão, peso ao nascer, idade gestacional, diagnósticos finais, procedimentos realizados, medicações administradas, resultados de exames, tempo de permanência e desfecho.

Sepse tardia comprovada foi definida como os casos suspeitos e tratados como infecção, cujo resultado de hemocultura obtida após 72 horas de vida foi positivo. Foram consideradas todas as hemoculturas colhidas após 72 horas de vida e enquanto o RN permanecesse internado na UTIN, independente do tempo de vida, desde que tenha sido admitido ainda no período neonatal. Cada hemocultura positiva foi considerada como um episódio diferente de sepse.

A incidência de sepse tardia comprovada foi calculada dividindo-se o número de hemoculturas positivas pelo número total de RN da amostra. A incidência de cada agente etiológico foi determinada através da relação entre a frequência do agente isolado e o número total de

hemoculturas positivas. Os dados foram descritos sob a forma de percentagens e apresentados em tabela.

Na UTIN do HULW, a coleta de hemocultura é feita pela enfermeira plantonista, que realiza técnica de assepsia primeiramente com clorexidina degermante e depois com álcool a 70%. São utilizadas luvas estéreis para a realização do procedimento. A punção é feita em artéria radial ou braquial, devido à maior dificuldade da punção venosa em RN. Coleta-se uma única amostra de 1 mL de sangue, que é enviado ao laboratório de microbiologia para análise. Quando ocorre crescimento de leveduras, o material é enviado ao laboratório de micologia para identificação do fungo. O método de realização das hemoculturas no serviço de microbiologia do HULW é o sistema automatizado BD BACTEC™.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HULW.

Resultados

A amostra total foi de 127 pacientes, admitidos na UTIN durante o período de maio de 2010 a dezembro de 2011. Um total de 56 (44%) RN teve pelo menos uma hemocultura obtida após 72 horas de vida por suspeita de sepse tardia. Alguns RN foram submetidos a múltiplas coletas de hemocultura, resultando em um total de 83 hemoculturas obtidas após 72 horas de vida, sendo que 22 (26,5%) foram positivas.

Das 22 hemoculturas positivas, quatro foram excluídas: duas por serem consideradas contaminadas (devido à não especificação do agente etiológico e pelo fato de ter ocorrido boa evolução do RN apesar do não uso de antibiótico); e duas porque foram colhidas de pacientes admitidos na UTI com mais de 28 dias de vida e, portanto, fora do período neonatal. A taxa de positividade das hemoculturas foi de 22,8% (18/79).

A incidência de sepse tardia comprovada foi de 14,2% (18/127). A incidência de cada agente etiológico está descrita na tabela 1 e as características dos RN com sepse tardia comprovada estão na tabela 2.

Discussão

A incidência de sepse tardia comprovada neste estudo foi de 14,2%. Entre os trabalhos encontrados na literatura, o que apresentou taxa mais próxima de sepse tardia comprovada foi o de Herrmann et al., que avaliou 100 RN, sem distinção quanto ao peso ou idade gestacional, dos quais apenas 10 apresentaram hemocultura positiva (incidência de 10%)⁽¹¹⁾. Os demais estudos avaliaram RN prematuros ou de baixo peso, obtendo índices mais elevados, de 21 a 41%^(12,13), o que é justificado pelo fato de que tanto o risco de sepse tardia quanto a positividade da hemocultura são maiores nesses neonatos^(13,14). A taxa de positividade de hemoculturas em RN varia de 25 a 54%⁽¹⁵⁾; a taxa obtida neste estudo correspondeu a 22,8% após a exclusão de quatro hemoculturas. O fato de alguns RN já se encontrarem em uso de antibióticos pode ter sido responsável pela menor positividade das hemoculturas.

Os agentes etiológicos relacionados à sepse neonatal tardia variam de acordo com o local estudado: nos países desenvolvidos predominam as infecções por bactérias Gram-positivas, principalmente *Staphylococcus coagulase negativo* (SCN), enquanto que nos países em desenvolvimento as bactérias Gram-negativas e *Staphylococcus aureus* são os microorganismos mais prevalentes⁽¹⁶⁾.

Entretanto, estudos recentes realizados em hospitais de países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, têm demonstrado uma tendência à mudança desse perfil nos últimos anos, com predomínio de SCN, semelhante ao que ocorre nos países desenvolvidos^(12,17). Além disso, os fungos vêm assumindo importância crescente na etiologia da sepse neonatal⁽¹⁸⁾.

O presente estudo detectou como patógenos mais frequentemente relacionados à sepse neonatal tardia comprovada, os fungos (44,3%), isolados em oito hemoculturas, sendo que em cinco delas (27,6%) não foi encontrada a especificação do fungo nos registros do paciente nem do laboratório de micologia, sendo identificadas apenas como leveduras. Nas outras três (16,7%), houve crescimento de *Candida sp.* A incidência de sepse tardia por fungos na literatura varia de 0 a 18%, demonstrando que a taxa de sepse fúngica encontrada neste estudo foi superior em relação a outros centros de cuidados neonatais^(12, 13,14,19,20).

Ceccon et al. realizaram uma análise comparativa entre duas décadas com relação aos agentes etiológicos da sepse neonatal em uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais de um Hospital Universitário, e atribuiu o aumento da ocorrência de sepse fúngica ao fato de ter havido melhora da sobrevivência de RN de muito baixo peso e prematuros. Esses neonatos geralmente necessitam de tempo prolongado de permanência em UTIN e utilização de procedimentos invasivos que, somados com a baixa imunidade e ao uso de antibioticoterapia de amplo espectro, favoreceriam o crescimento de fungos, principalmente *Candida albicans*⁽²¹⁾.

O presente trabalho incluiu RN de quaisquer peso e idade gestacional, não podendo, portanto, atribuir o aumento da incidência de sepse fúngica às essas características. Entretanto, os três RN que apresentaram hemocultura positiva para *Candida sp*, tiveram episódio anterior de sepse bacteriana comprovada, o que nos faz levantar a hipótese de que a antibioticoterapia utilizada para o episódio bacteriano proporcionou o crescimento e invasão do fungo em RN previamente colonizados. Como o estudo não teve entre os objetivos avaliar fatores e risco para sepse neonatal tardia, não foi possível explicar a taxa de infecção por fungos detectada nas hemoculturas.

Outra possível hipótese para o elevado índice de sepse fúngica neste trabalho é que das cinco hemoculturas em que foram identificadas leveduras, três foram obtidas de um mesmo RN com intervalos de 4 e 7 dias, e as outras duas foram coletadas de outro neonato, com intervalo de 12 dias entre as coletas de sangue, podendo tratar-se do mesmo episódio, principalmente no primeiro caso. O que pode ter superestimado a real taxa de sepse fúngica. Entretanto, por não ter ocorrido a identificação da espécie, não podemos afirmar que se trata do mesmo fungo, apesar do intervalo de tempo curto entre as hemoculturas. Mesmo que fossem excluídas essas cinco hemoculturas, os fungos, representados por *Candida sp*, ainda seriam os principais agentes etiológicos da nossa unidade, juntamente com *Klebsiella sp*, ambos com frequência de 16,7% dos casos.

Depois dos fungos, as bactérias Gram- negativas foram os microorganismos mais frequentes no nosso estudo, com incidência de 33,5%, sendo *Klebsiella sp* (16,7%) o mais encontrado nas hemoculturas. Outros Gram- negativos identificados foram *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp* e *Stenotrophomonas maltophilia*, cada um com incidência de 5,6%. A taxa de sepse tardia por Gram-negativos do estudo está em concordância com os dados da literatura, onde se descreve esse índice

variando entre 18 a 61%^(12,13,19), assim como a incidência de *Klebsiella sp*, que varia entre quatro a 30%^(11,12,13,19).

A maior participação de *Klebsiella sp* dentre os Gram- negativos também foi verificada nos estudos de Freitas et al. e AlFaleh. No entanto, esses trabalhos apresentaram algumas diferenças em relação ao nosso: no primeiro, os Gram- negativos foram os agentes etiológicos predominantes na sepse neonatal tardia; enquanto no relato de AlFaleh, os microorganismos predominantes foram os Gram-positivos, notadamente o SCN e os Gram- negativos foram os segundos mais prevalentes, como o encontrado neste estudo^(12,19).

Estudos sobre mortalidade neonatal e agentes etiológicos da sepse neonatal tardia, como Stoll et al., ao analisarem a mortalidade relacionada à sepse neonatal tardia em RN de muito baixo peso, demonstraram que os neonatos com sepse por Gram- negativos tiveram maior risco de morte quando comparados aos infectados pelos demais microorganismos. Além disso, a presença de Gram- negativos aumentou o risco de morte relacionada à própria infecção e a probabilidade de morrer agudamente, ou seja, dentro de três dias após a obtenção da hemocultura. Dentro desse grupo de alto risco, RN com infecção por *Pseudomonas* tiveram maior chance de morrer (74% de mortalidade). Nesse mesmo estudo, os pesquisadores ainda demonstraram que neonatos com sepse tardia fúngica também apresentaram maior risco de morte⁽¹³⁾.

Outros estudos também demonstraram uma maior mortalidade associada à sepse por Gram- negativos e por fungos, sendo que a maioria deles incluiu apenas RN prematuros ou de baixo peso^(20,22,23,24,25). Este estudo não analisou a mortalidade relacionada à sepse neonatal, mas como os fungos e as bactérias Gram- negativas foram os principais germes encontrados, e diante de tais dados da literatura, é fundamental a realização de uma pesquisa que avalie o impacto desses agentes etiológicos sobre a mortalidade neonatal na UTIN do HULW.

As bactérias Gram- positivas ocuparam o terceiro lugar na incidência de sepse tardia na UTIN do HULW, correspondendo a 22,2% dos casos, com SCN e *Staphylococcus aureus* apresentando a mesma frequência, de 11,1%. Muitos estudos demonstraram predomínio de Gram- positivos na etiologia da sepse neonatal tardia, com incidência de 59-70%, geralmente devido ao SCN que apresentou em torno de 35-55% de incidência nos trabalhos da literatura, superior à taxa encontrada

neste estudo^(12,13,14,15,20). Entretanto, um estudo realizado na UTIN do Hospital Universitário Prof. Dr. Alberto Antunes, da Universidade Federal de Alagoas, encontrou uma incidência de 10% para o SCN, semelhante ao encontrado em nosso serviço⁽¹¹⁾. Já a incidência de *Staphylococcus aureus* encontrada no presente estudo está de acordo com os dados da literatura, onde esse índice variou de seis a 30%^(11,12,13). Os Gram- positivos, por sua vez, não estiveram relacionados ao aumento da mortalidade nos estudos que analisaram essa relação^(13,24).

O caráter transversal e descritivo deste estudo é uma limitação que impossibilita estabelecer uma relação causal entre os fatos, permitindo apenas o levantamento de dados e a formulação de hipóteses a partir dos resultados encontrados, assim como se encontra sujeito a vieses de informação.

Como conclusão foi evidenciado que os fungos e Gram- negativos foram os agentes etiológicos mais frequentemente relacionados à sepse neonatal tardia na UTIN do HULW, o que constitui um dado preocupante, pois esses organismos foram relacionados a uma maior mortalidade por muitos autores, sendo fundamental que se realize um novo estudo avaliando fatores de risco relacionados a esses agentes, bem como o impacto dos mesmos sobre a mortalidade no serviço. Embora vários trabalhos tenham demonstrado predomínio de Gram- positivos, estes foram menos incidentes neste estudo, o que enfatiza a importância de se conhecer o perfil etiológico de cada serviço.

Tabela 1. Agentes etiológicos da sepse neonatal tardia na UTIN do HULW, no período de maio de 2010 a dezembro de 2011

Organismo	N	%
Gram positivos	4	22,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	11,1
<i>Staphylococcus</i> Coagulase Negativo	2	11,1
Gram negativos	6	33,5
<i>Klebsiella</i>	3	16,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	5,6
<i>Enterobacter</i>	1	5,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	5,6
Fungos	8	44,3
<i>Candida sp.</i>	3	16,7
Leveduras	5	27,6
Total	18	100

n = número; % = porcentagem

Tabela 2. Características dos recém-nascidos com sepse tardia comprovada

Peso (g)	n	%
2500 – 3999	7	58,3
1500 – 2499	1	8,3
1000 – 1499	1	8,3
< 1000	3	25
Total	12	100

IG (Capurro)	n	%
≤ 36s e 6d	8	66,7
37s - 41s e 6d	3	25
≥ 42s	1	8,3
Total	12	100

Sexo	n	%
Feminino	5	41,6
Masculino	7	58,4
Total	12	100

n= número; %= porcentagem; IG= idade gestacional; g= gramas; s=semanas; d= dias

Referências bibliográficas

1. Hernández ME, Ramos MJC, Hernández NR, Ferrer NF, Crespo MT. Análisis de episodios de sepsis en una unidad de cuidados intensivos neonatal. *Rev Panam Infect* 2005; 7: 22-28.
2. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 261-266.
3. Anvisa. Definição dos critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia. Consulta Pública n 13, 2008.
4. Miura E, Silveira RC, Procianoy RS. Sepse neonatal: diagnóstico e tratamento. *J Pediatr* 1999; 75: 57-62.
5. Caldas JPS, Marba STM, Blotta MHSL, Calil R, Morais SS, Oliveira RTD. Acurácia diagnóstica do leucograma, proteína C-reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa na sepse neonatal tardia. *J Pediatr* 2008; 84: 536-542.
6. Paolucci M, Landini MP, Sambri V. How Can the Microbiologist Help in Diagnosing Neonatal Sepsis? *Inter J Pediatr* 2012; 2012:1-14.
7. Ceccon MEJR, Vaz FAC, Diniz EMA, Okay TS. Interleucina 6 e proteína C reativa no diagnóstico de sepse tardia no recém-nascido. *Rev Assos Med Bras* 2006; 52: 79-85.
8. Zakariya BP, Bhat BV, Harish BN, Arun Babu T, Joseph NM. Risk Factors and Predictors of Mortality in Culture Proven Neonatal Sepsis. *Indian J Pediatr* 2011; 79: 358-61.
9. Ponciano LHP, Guerra AQS. Sepse neonatal. In: Medeiros Filho JG, org. *Neonatologia: guia prático*. João Pessoa: Idéia; 2008. p. 195-200.
10. Sivanandan S, Soraisham A, Swarnam K. Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis. *Inter J Pediatr* 2011; 2011: 1-9.
11. Herrmann DMML, Amaral LMB, Almeida SC. Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Sepse Neonatal Tardia em uma Unidade de Terapia Intensiva. *Pediatrics (São Paulo)* 2008; 30: 228-36.
12. AlFaleh KM. Incidence of Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birth Weight Infants in a Tertiary Hospital. *Squ Med J* 2010; 10: 227- 30.

13. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlos WA, Ehrenkranz RA *et al.* Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285-91.
14. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten M, Clark RH, Benjamin Jr DK *et al.* Early and Late Onset Sepsis in Late Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1052-56.
15. Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya DL, Jeremiah S, Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania 2010; 10:39.
16. Brasil- Ministério da Saúde. *Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar*. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
17. Pinheiro MSB, Nicoletti C, Boszczowsk I, Puccini DMT, Ramos SRTS. Infecção hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: há influência do local de nascimento? *Rev Paul Pediatr* 2009; 27: 6-14.
18. Moreira MEL. Controvérsias a respeito da sepse fúngica no pré-termo extremo: profilaxia e esquemas terapêuticos. *J Pediatr* 2005; 81: 52-58.
19. Freitas BAC, Peloso M, Manella LD, Franceschini SCC, Longo GZ, Gomes AP *et al.* Sepse tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal: análise de três anos. *Ver Bras Ter Intensiva* 2012; 24: 79-85.
20. Downey LC, Smith PB, Benjamin Jr DK. Risk Factors and Prevention of Late Onset Sepsis in Premature Infants. *Early Hum Dev* 2010; 86: 7-12.
21. Ceccon MEJ, Feferbaum R, Giolo CR, Vieira RA, Diniz EMA, Krebs VJ *et al.* Sepse neonatal-análise comparativa entre duas décadas (1977-1987 e 1988-1998) em relação à incidência dos agentes etiológicos e da morbimortalidade. *Pediatria (São Paulo)* 1999; 21: 288-97.
22. Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, Kao HÁ, Hsu CH, Hung HY *et al.* Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 301-6.

23. Tseng YC, Chiu YC, Wang JH, Lin HC, Su BH, Chiu HH. Nosocomial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit of a medical center: a three-years review. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35: 168-72.
24. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH. Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol* 2004; 24: 175-80.
25. Manzoni P, Stolfi I, Pagni M, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G. A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates. *N Engl J Med* 2007; 356: 2483-95.