

ARTIGO ORIGINAL

Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial das infecções de corrente sanguínea em neonatos

Clinical, epidemiological and laboratory profile of bloodstream infection in newborns

Thainá Rocha Sossolote¹, Isabela de Souza Colombo², Márcia Wakai Catelan², Tatiana Elias Colombo¹

Resumo

Introdução: A taxa de mortalidade neonatal por sepse é elevada, atingindo 68% no Brasil de 2000 a 2008, indicando a necessidade de priorizar ações preventivas de infecções relacionadas à assistência à saúde nessa faixa etária. **Objetivo:** Identificar as infecções de corrente sanguínea laboratorialmente confirmadas, o perfil de suscetibilidade antimicrobiana, assim como os fatores associados ao óbito na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital de referência do interior de São Paulo. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e descritivo que foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital do interior de São Paulo. Foram analisadas as prescrições médicas de antimicrobianos e os prontuários dos pacientes identificados com infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmadas a partir de relatórios de infecção relacionada à assistência à saúde da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar no período de janeiro de 2014 a janeiro de 2016. **Resultados:** Durante o período do estudo, foram internados 852 pacientes na Unidade de Terapia Intensiva, sendo 40 (4,69%) pacientes notificados com infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada. Destes, 14 (35%) eram recém-nascidos com peso entre 751 a 999 g. As bactérias mais prevalentes nas unidades foram *Escherichia coli* (4/14) e *Staphylococcus epidermidis* (9/15) com letalidade de 50 e 11,11%, respectivamente. Dentre os fungos, as leveduras *Candida parapsilosis* (5/11) e *Candida albicans* (4/11), com letalidade de 60 e 25%, respectivamente. Com relação ao perfil de suscetibilidade antimicrobiana, foi observada resistência às cefalosporinas de terceira e quarta geração, além do perfil de sensibilidade aos carbapenêmicos (imipenem, meropenem) e glicopeptídeos (vancomicina). **Conclusão:** Com a identificação dos microrganismos isolados e o padrão de resistência, mostramos o perfil de suscetibilidade antimicrobiana, assim como os fatores associados ao óbito, conforme relatado nos resultados.

Descritores: Infecção; Recém-Nascidos Prematuro; Suscetibilidade a Doenças.

Abstract

Introduction: The neonatal mortality rate for sepsis is very high. In Brazil, it reached 68% in 2000-2008, which indicated the need to prioritize preventive measures of infections related to health care in this age group. **Objective:** Identify laboratory-confirmed bloodstream infections, its antimicrobial susceptibility profile, as well as factors associated with death in the Neonatal Intensive Care Unit of a reference hospital in the interior of São Paulo. **Material and Methods:** This was an observational, retrospective, and descriptive study conducted in the Neonatal Intensive Care Unit of a hospital in the interior of São Paulo. Antimicrobial medical prescriptions and medical records of patients identified with laboratory-confirmed bloodstream infection from infection reports related to health care of the Hospital Infection Control Committee from January 2014 to January 2016 were analyzed. **Results:** During the study period, 852 patients were admitted to the Intensive Care Unit, 40 (4.69%) reported with laboratory-confirmed bloodstream infection. Of these, 14 (35%) were newborns with birth weight ranging from 751 to 999 g. The most prevalent bacteria in the units were: *Escherichia coli* (4/14) and *Staphylococcus epidermidis* (9/15) with a mortality rate of 50% and 11.11%, respectively. Among the fungi, yeasts *Candida parapsilosis* (5/11) and *Candida albicans* (4/11) showed mortality of 60% and 25%, respectively. Regarding the antimicrobial susceptibility profile, resistance to third and fourth-generation cephalosporins was observed, as well as the sensitivity profile of carbapenems (imipenem, meropenem) and glycopeptides (vancomycin). **Conclusions:** With the identification of the isolated microorganisms and their resistance pattern, we showed the profile of antimicrobial susceptibility, as well as the factors associated with death as reported in the results.

Descriptors: Infection; Premature Newborns; Susceptibility to Diseases.

¹Universidade Paulista (UNIP)-São José do Rio Preto-SP-Brasil

²Hospital de Base de São José do Rio Preto-SP-Brasil.

Conflito de interesses: Não

Contribuição dos autores:

TRS coleta, tabulação, delineamento do estudo e redação do manuscrito. ISC coleta e tabulação dos dados. MWC coleta e tabulação dos dados. TEC orientação do projeto, delineamento do estudo e elaboração do manuscrito.

Contato para correspondência: Thainá Rocha Sossolote

E-mail: thainasossolote@hotmail.com

Recebido: 02/12/2016; **Aprovado:** 11/04/2017

Introdução

A incidência de sepse neonatal é altamente variável em diferentes hospitais. Uma comparação entre países também revela uma grande variação, com incidência entre 3,6 a 18,1 infecções por 1.000 pacientes por dia nos Estados Unidos⁽¹⁻²⁾, entre 6,9 a 7,8 na Itália⁽³⁻⁴⁾ de 10,9 a 17,3 na Turquia⁽⁵⁾ e 5 a 28,6 na Alemanha⁽⁶⁾. A incidência de infecções hospitalares é descrita na literatura com variações entre 18 e 34%, podendo chegar a 40% de todos os óbitos neonatais nos países em desenvolvimento⁽⁷⁾. A taxa de mortalidade neonatal por sepse vem se mostrando elevada no Brasil, indicando a necessidade de priorizar ações preventivas contra infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) principalmente nessa faixa etária⁽⁷⁻⁸⁾. As IRAS em recém-nascidos devem ser consideradas um evento grave nessa população, pois a sepse é uma das principais causas de morte neonatal e é um dos focos da vigilância epidemiológica⁽⁸⁾.

A sepse precoce, que ocorre até 48 a 72 horas de vida, se relaciona a fatores maternos e de assistência pré-natal, tais como tempo de amniorexe prolongado (acima de 18 horas), febre materna nas últimas 48 horas, corioamnionite, cerclagem de colo uterino, trabalho de parto menor que 37 semanas, procedimentos de medicina fetal nas últimas 72 horas e colonização pelo *Streptococcus* do tipo B sem quimioprofilaxia intra-parto adequada⁽⁹⁾. Já a sepse tardia se relaciona com fatores pós-natais, principalmente os relacionados à assistência ao neonato, que geralmente ocorre após 72 horas de vida. No entanto, de acordo com alguns autores, a literatura define sua notificação após 48 horas de vida⁽⁹⁾.

A sepse também pode ser caracterizada como sepse clínica (quando há sinais e sintomas clínicos associados a alterações laboratoriais, mas sem identificação do microrganismo em culturas de sangue), sepse com confirmação microbiológica ou infecção de corrente sanguínea laboratorialmente comprovada (ICSLC - quando uma ou mais hemoculturas são positivas por microrganismo não contaminante de pele, ou hemocultura positiva para *Staphylococcus coagulase negativa* em paciente com cateter venoso central)⁽⁹⁾.

A doença de base, a deficiência na imunidade, a microbiota na unidade de terapia intensiva neonatal e os procedimentos invasivos necessários para auxiliar recém-nascidos favorecem infecções nosocomiais em recém-nascidos. Rupturas das barreiras naturais da pele e dos intestinos permitem que microrganismos oportunistas afetem o recém-nascido com disseminação na corrente sanguínea, fato que ocorre principalmente em bebês prematuros em virtude da imaturidade do sistema imunológico⁽¹⁰⁾. O uso de dispositivos invasivos, como cateter venoso central e tubo endotraqueal, causam rompimento da barreira cutânea favorecendo a contaminação da túnica mucosa do sistema respiratório, sendo dessa forma considerados fatores de risco associados à sepse neonatal⁽⁹⁾.

Baseando-se neste princípio o presente estudo apresentou como objetivo, identificar as infecções de corrente sanguínea laboratorialmente confirmadas, seu perfil de suscetibilidade antimicrobiana, assim como os fatores associados ao óbito em neonatos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital do interior de São Paulo.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo descritivo e transversal realizado com dados de recém-nascidos internados, entre janeiro de 2014 a janeiro de 2016, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital de referência do interior de São Paulo. A coleta dos dados ocorreu a partir de dados secundários em prontuário dos recém-nascidos que se enquadraram nos critérios de inclusão, após a autorização da instituição e aprovação do Comitê de ética (CAAE: 53466016.0000.5512).

Foram incluídos prontuários de todos os recém-nascidos notificados pelos critérios definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária⁽¹¹⁾ com infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do hospital de referência do interior de São Paulo.

Foram excluídos prontuários dos recém-nascidos sem informações necessárias adequadamente registradas na ficha de busca ativa (como peso de nascimento, data da infecção ou microrganismo causador da infecção), assim como os prontuários procedentes de outras instituições com manifestação clínica até 48 horas de internação, nesta situação, o caso de infecção foi notificado ao serviço de origem.

As variáveis estudadas foram peso e gênero dos recém-nascidos, assim como, uso prévio de cateter venoso central (CVC), cirurgia prévia, contagem de leucócitos, plaquetas e proteína C reativa.

Resultados

Durante o período do estudo, foram internados 852 pacientes na Unidade de Terapia Intensiva, sendo 40 (4,69%) notificados com infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada. Destes, 14 (35%) eram recém-nascidos com peso de nascimento entre 751 a 999 gramas (g) (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição de neonatos de acordo com a faixa de peso em um hospital de referência. São José do Rio Preto/SP, de janeiro de 2014 a janeiro de 2016

Faixa de peso (gramas)	Casos	
	N	%
Até 750	12	30
751 a 999	14	35
1000 a 1499	2	5
1500 a 2499	5	12,5
Acima de 2500	7	17,5
Total	40	100

A maioria dos pacientes pertencia ao gênero masculino (N=27; 67,50%), mostrando uma maior proporção de pacientes que passaram pelo uso prévio de CVC (N=35; 87,50%) e procedimentos cirúrgicos (N=26; 65,00%). Os leucócitos mostraram maior proporção (57,50%, 23/40) na faixa de 5.000 a 21.000mm³, plaquetas na faixa inferior a 150 mil/mm³ (52,50%, 21/40) e proteína C reativa na faixa superior a 0.50 (80%, 32/40) (Tabela 2).

Tabela 2. Fatores de risco para infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada em um hospital de referência. São José do Rio Preto/SP, de janeiro de 2014 a janeiro de 2016

	Casos	
	N	%
Gênero		
Masculino	27	67,5
Feminino	13	32,5
Cirurgia prévia		
Sim	26	65
Não	14	35
Uso prévio de CVC		
Sim	35	87,5
Não	5	12,5
Leucócitos		
< 5.000 / mm ³	7	17,5
5.000 a 21.000 / mm ³	23	57,5
> 21.000 / mm ³	10	25
Plaquetas		
<150 mil/mm ³	21	52,5
150 a 450 mil/mm ³	16	40
>450 mil/mm ³	3	7,5
Proteína C Reativa		
0.00 a 0.50	8	20
>0.50	32	80

Com relação à distribuição dos microrganismos isolados, as bactérias gram-negativas mais prevalentes foram *Enterobacter cloacae* (4/14) e *Escherichia coli* (4/14), com letalidade de 25% e 50%, respectivamente. Com relação às bactérias gram-positivas, *Staphylococcus epidermidis* (9/15) e *Staphylococcus aureus* (3/15) foram as mais prevalentes, com letalidade de 11,11% e 33,33%, respectivamente. Dentre os fungos, as leveduras *Candida parapsilosis* (5/11) e *Candida albicans* (4/11) apresentaram letalidade de 60% e 25%, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos microrganismos isolados de neonatos com infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada de início tardio e óbitos relacionados em um hospital de referência. São José do Rio Preto/SP, de janeiro de 2014 a janeiro de 2016

Microrganismos	Episódios		Óbitos
	N	N	%
Bactérias Gram-negativas			
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	2	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	1	25
<i>Escherichia coli</i>	4	2	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	-	-
Bactérias Gram-positivas			
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	33,33
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	1	11,11
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	-	-
Fungos			
<i>Candida albicans</i>	4	1	25
<i>Candida famata</i>	1	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	5	3	60
<i>Candida pelliculosa</i>	1	-	-

Com relação a frequência dos microrganismos e o padrão de resistência, os quatro isolados de *Enterobacter cloacae* apresentaram resistência significativa quando testados com ampicilina (4), cefepime (3), ceftazidima (3), ceftriaxona (3) e gentamicina (4). Os quatro gentamicina (4). Os isolados de *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella oxytoca* apresentaram resistência frente à ampicilina (2). Dois dos três isolados de *Staphylococcus aureus* foram resistentes a azitromicina e clindamicina. Os nove isolados de *Staphylococcus epidermidis* apresentaram resistência frente a azitromicina (7), oxacilina (9), ciprofloxacina (7), clindamicina (5), gentamicina (5), levofloxacina (7) e sulfametoxazol/trimetoprim (5). O único isolado de *Staphylococcus hominis* apresentou resistência a azitromicina, ciprofloxacina e gentamicina. Todas as leveduras isoladas foram sensíveis aos antifúngicos testados (Tabela 4).

Tabela 4. Frequência de microrganismos e padrões de resistência em um hospital de referência. São José do Rio Preto/SP, de janeiro de 2014 a janeiro de 2016

Microrganismos	Resistentes/Total de isolados
Burkholderia cepacia	0/2
Enterobacter cloacae	
Ampicilina	4/4
Cefepime	3/4
Ceftazidima	3/4
Ceftriaxona	3/4
Gentamicina	4/4
Piperacilina/Tazobactam	2/4
Ciprofloxacina	1/4
Escherichia coli	
Ampicilina	4/4
Gentamicina	4/4
Klebsiella pneumoniae	
Ampicilina	2/2
Klebsiella oxytoca	
Ampicilina	1/1
Pseudomonas aeruginosa	0/1
Enterococcus faecalis	0/1
Staphylococcus aureus	
Azitromicina	2/3
Clindamicina	3/3
Staphylococcus capitis	
Azitromicina	1/1
Clindamicina	1/1
Gentamicina	1/1
Oxacilina	1/1
Staphylococcus epidermidis	
Azitromicina	7/9
Oxacilina	9/9
Ciprofloxacina	7/9
Clindamicina	5/9
Gentamicina	5/9
Levofloxacina	7/9
Sulfametoxazol / Trimetoprim	5/9
Rifampicina	1/9
Staphylococcus hominis	
Azitromicina	1/1
Ciprofloxacina	1/1
Gentamicina	1/1
Candida albicans	
Anfotericina B	0/4
Caspofungina	0/4
Fluconazol	0/4

Tabela 4. Continuação

Micafungina	0/4
Voriconazol	0/4
Candida famata	
Anfotericina B	0/1
Caspofungina	0/1
Fluconazol	0/1
Micafungina	0/1
Voriconazol	0/1
Candida parapsilosis	
Anfotericina B	0/5
Caspofungina	0/5
Fluconazol	0/5
Micafungina	0/5
Voriconazol	0/5
Candida pelliculosa	
Anfotericina B	0/1
Caspofungina	0/1
Fluconazol	0/1
Micafungina	0/1
Voriconazol	0/1

Discussão

O baixo peso ao nascer é configurado como um fator de risco para a mortalidade infantil, principalmente, nos primeiros meses de vida⁽¹²⁾. Segundo dados do Ministério da Saúde⁽¹³⁾, crianças com menos de 2.500 g são consideradas baixo peso, aumentando o risco para morbimortalidade. Comparando-se com outro estudo⁽¹⁴⁾, também realizado na região sul do Brasil, em 2012, o perfil encontrado apresenta-se semelhante, sendo 35% dos recém-nascidos com peso de nascimento entre 751 a 999 g.

Em relação ao gênero, assim como no estudo realizado em 2013 no Rio Grande do Sul⁽¹⁵⁾, houve predominância do gênero masculino, correspondendo a 67,50%. O gênero masculino apresenta o processo de maturidade pulmonar mais lento, contribuindo para um nascimento prematuro; já com relação ao gênero feminino, é considerado um fator protetor para o amadurecimento mais rápido do pulmão⁽¹²⁾.

Neste estudo, foi observada proporção significativamente maior de pacientes que passaram por procedimentos cirúrgicos anteriores e pelo uso prévio de cateter venoso central, assim como no estudo prospectivo conduzido em um centro de referência terciário do estado de Minas Gerais⁽¹⁰⁾, constituindo desta forma fatores de risco significativos para ICSLC.

A literatura demonstra que há microrganismos mais prevalentes na sepse tardia relacionada ao cateter⁽¹⁶⁾. Dentre as bactérias gram-positivas, Staphylococcus coagulase negativos e Staphylococcus aureus vem sendo responsáveis por aproximadamente 60% das infecções, prevalência semelhante demonstrada no presente estudo^(7,16).

Com relação ao diagnóstico laboratorial, o presente estudo obteve uma contagem normal de leucócitos na maioria (57,5%) dos pacientes analisados. A liberação dos leucócitos é dinâmica.

Mesmo em condições normais existe uma leucocitose nas primeiras 12 a 18 horas de vida. Considera-se como leucocitose no período neonatal, o número total de leucócitos superior a 25.000. Há inúmeras outras condições em que leucocitose está presente, como asfixia perinatal, febre materna, condições associadas ao estresse do trabalho de parto. A leucopenia (número inferior a 5.000 leucócitos) também está associada à asfixia, além de hipertensão materna, hemorragia peri-intraventricular e hemólise. Portanto, o leucograma é muito limitado para o diagnóstico de seps neonatal, especialmente na seps neonatal precoce⁽¹⁷⁾.

Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm³) é encontrada em até 50% dos recém-nascidos com sinais de seps neonatal, achado laboratorial encontrado na maioria dos pacientes analisados no presente estudo. Pode estar associada à Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) e maior gravidade do quadro. Apresenta valor limitado no diagnóstico inicial de seps e a redução das plaquetas pode ocorrer com a progressão da doença e está relacionada com infecção fúngica e seps tardia⁽¹⁷⁾.

A proteína C-reativa (PCR) tem sido utilizada como marcador, muito embora sua sensibilidade e valor preditivo negativo não sejam suficientemente e levados para aplicá-la isoladamente como teste diagnóstico da seps neonatal. Os valores de PCR considerados anormais diferem entre laboratórios, de forma geral, são aqueles superiores a 10 mg/L⁽¹⁷⁾. Níveis séricos podem aumentar 100 a 1000 vezes em resposta à infecção bacteriana ou outras condições inflamatórias, fato observado no presente estudo. Atualmente a proteína C-reativa tem sido mais utilizada de forma seriada para acompanhamento da evolução do recém-nascido e possibilidade de suspender a antibioticoterapia, quando ocorre rápida redução de seus níveis, em média em 24 horas⁽¹⁷⁾.

A escolha do esquema empírico de tratamento das infecções relacionadas à assistência em neonatologia depende do tempo de aparecimento da clínica (precoce ou tardia), realização prévia de procedimentos invasivos, conhecimento da flora prevalente e o padrão de resistência de cada hospital; fatores considerados importantes para reduzir a interferência no microbioma, na seleção de microrganismos resistentes e em manifestações atópicas e outras complicações em neonatos prematuros, como enterocolite e óbito⁽¹⁸⁾.

Baseados nestes princípios a Sociedade Brasileira de Pediatria apresenta algumas sugestões de esquemas empíricos, tais como, oxacilina e amicacina, assim como, vancomicina associada a cefotaxima ou cefepima⁽¹⁹⁾.

A primeira opção do tratamento empírico de infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada em neonatos, fornecida pela Comissão de Controle de Infecção hospitalar do hospital estudado engloba as associações de gentamicina e cefazolina, assim como, vancomicina e cefepime. Gentamicina e amicacina pertencem a classe dos antimicrobianos aminoglicosídeos, sendo utilizadas no tratamento de infecções por bacilos gram-negativos, assim como em esquemas combinados com β-lactâmicos para infecções mais graves por enterococos^(15,20). A cefazolina pertence à classe das cefalosporinas de primeira geração, sendo ativa contra cocos gram-positivos, *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *K. pneumoniae*⁽²¹⁾. Não apresenta atividade contra *H. influenzae*,

estafilococos resistentes à oxacilina, pneumococos resistentes à penicilina, *Enterococcus spp.* e anaeróbios⁽²²⁻²³⁾. O presente estudo demonstrou uma alta sensibilidade a cefazolina, porém uma alta resistência a gentamicina com relação às bactérias gram-negativas *Enterobacter cloacae* e *Escherichia coli*. O uso empírico de gentamicina e cefazolina é muito recomendado em virtude da baixa indução de resistência, além da ampla disponibilidade e baixo custo dos fármacos.

A segunda opção do tratamento empírico segue a sugestão da Sociedade Brasileira de Pediatria, sendo Cefepime que pertence à classe das cefalosporinas de quarta geração, que agem sobre bactérias gram-negativas, incluindo atividade antipseudomonas, além de apresentarem atividade contra cocos gram-positivos^(20,23).

A vancomicina que pertence à classe dos glicopeptídeos é usada como alternativa aos beta-lactâmicos em pacientes alérgicos. É uma alternativa no tratamento de infecções por estafilococos resistentes a oxacilina, esta deve ser a droga de escolha pela maior potência e menor toxicidade quando comparada com os glicopeptídeos⁽²⁰⁾.

O hospital em estudo também procura adequar o antibiótico após resultado de hemoculturas e antibiograma, garantindo assim um tratamento empírico.

Conclusão

Este estudo constatou que uma proporção significativamente maior de procedimentos cirúrgicos e a utilização de Cateter Venoso Central foram observadas em pacientes com infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada de início tardio. Além disso, os neonatos que permanecem hospitalizados na unidade neonatal desde o nascimento, incluindo aqueles que necessitam de tratamento cirúrgico, são submetidos a uma quantidade maior de intervenções, são expostos a dispositivos invasivos, como o cateter venoso central, e, possivelmente, são colonizados por mais agentes patogênicos. Portanto, as práticas de prevenção são essenciais para reduzir essas infecções, tais como, vigilância epidemiológica, precaução padrão, medidas de isolamento, materiais e equipamentos adequados, higienização do ambiente, identificação de bactérias multirresistente, antibioticoterapia adequada, treinamento da equipe, e implementação de medidas de controle são fatores importantes e determinantes que podem interferir nos resultados, reduzindo ainda mais as taxas de prevalência de infecção hospitalar.

Referencias

1. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis WR, et al. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. *Am J Infect Control*. 2001;29(3):152-7.
2. Banerjee SN, Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Jarvis WR; National Nosocomial Infections Surveillance System; Pediatric Prevention Network. Incidence of pediatric and neonatal intensive care unit-acquired infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(6):561-70.
3. Orsi GB, D'Ettorre G, Panero A, Chiarini F, Vullo V, Venditti M. Hospital-acquired infection surveillance in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2009;37(3):201-3.

4. Auriti C, Ronchetti MP, Pezzotti P, Marrocco G, Quondamcarlo A, Seganti G, et al. Determinants of nosocomial infection in 6 neonatal intensive care units: an Italian multicenter prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(9):926-33.
 5. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, Narli N, Ozlu F, Sertdemir Y, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(6):337-42.
 6. Van der Zwet WC, Kaiser AM, Van Elburg RM, Berkhof J, Fetter WP, Parlevliet GA, et al. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. *J Hosp Infect*. 2005;61(4):300-11.
 7. Dal-Bó K, Silva RM, Sakae TM. Infecção hospitalar em uma unidade de terapia intensiva neonatal do Sul do Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(4):381-5.
 8. Lansky S, Friche AAL, Silva AAM, Campos D, Bittencourt SDA, Carvalho ML, et al. Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(Supl 1):S192-S207.
 9. Rios JFS, Romanelli RMC. Sepsis tardia laboratorialmente confirmada em neonatos com peso de nascimento menor que 1500g. *Rev Epidemiol Contr Infec*. 2014;4(2):127-31.
 10. 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(2):189-96.
 11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA. Critérios diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde para notificação dos indicadores nacionais. Brasília (DF); ANVISA; 2017.
 12. Souza KCL, Campos NG, Júnior FFUS. Perfil dos recém-nascido submetidos à estimulação precoce de uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Rev Bras Promoc Saúde [periódico na Internet]*. 2013 Out-Dez [acesso em 2016 Jul 3];26(4):523-9. Disponível em: <http://ojs.unifor.br/index.php/RBPS/article/viewFile/3117/pdf>
 13. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde [monografia na Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014 [acesso em 2017 Mar 8]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_v1.pdf
 14. Granzotto JA, Fonseca SS, Lindemann FL. Fatores relacionados com a mortalidade neonatal em uma Unidade de Terapia Intensiva na região Sul do Brasil. *Rev AMRIGS [periódico na Internet]*. 2012 Jan-Mar [acesso em 2016 Out 5];56(1):57-62. Disponível em: http://amrigs.org.br/revista/56-1/0000095683-11_935.pdf
 15. Damian A, Waterkemper R, Paludo CA. Perfil de neonatos internados em unidade de tratamento intensivo neonatal: estudo transversal. *Arq Ciênc Saúde* 2016;23(2):100-5.
 16. Romanelli RMC, Anchieta LM, Silva ACB, 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*. 2016;92(5):472-8.
 17. Silveira RC, Procionoy RS. Uma revisão atual sobre sepsis neonatal. *Bol Científ Pediatr*. 2012;1(1):29-35.
 18. Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):195-206.
 19. Calil R, Caldas JPS. Uso racional e seguro de antibióticos em neonatologia. Sociedade Brasileira de Pediatria; 2012.
 20. Leal DCP, Agostinho HT. Manual de reconstituição, diluição e administração de antimicrobianos injetáveis. Serviço de farmácia. São José do Rio Preto: HC/UFMG; 2015.
 21. Pereira GCB, Lima LS, Pinheiro PNQ, Dolabela MF. Perfil de uso de antimicrobianos em procedimentos de otorrinolaringologia. *Rev Paraense Med*. 2014;28(1):31-9.
 22. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta analysis. *Crit Care*. 2011,15(6):R267.
 23. Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH; 2017.
- Thainá Rocha Sossolote é farmacêutica de distribuição e controle de estoque do Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto. E-mail: thainasossolote@hotmail.com
- Isabela de Souza Colombo é enfermeira responsável pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar CCIH do Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto. E-mail: ccih.hcm@hospitaldebase.com.br
- Márcia Wakai Catelan é médica Infectologista Pediátrica do Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto, médica do Núcleo Hospitalar de Epidemiologia do Hospital de Base e médica Infectologista da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de São José do Rio Preto. E-mail: ccih.hcm@hospitaldebase.com.br
- Tatiana Elias Colombo é biomédica, doutora em Microbiologia, pós doutoranda pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto e professora da Universidade Paulista (UNIP). E-mail: taty_ec@hotmail.com