

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



**Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina**

**TRATAMENTO DAS INFECÇÕES NEONATAIS BACTERIANAS E
FÚNGICAS: FUNDAMENTOS TEÓRICOS PARA UMA APLICAÇÃO
PRÁTICA**

Rute Isabel Fernandes Alves

Porto, Junho de 2011

Tratamento das infeções neonatais bacterianas e fúngicas: fundamentos teóricos para uma aplicação prática

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto.

Autor: Rute Isabel Fernandes Alves¹

Orientadora: Maria Alexandra Mota de Almeida²

Co-orientador: José Manuel de Carvalho Tojal Monteiro¹

¹ Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar –Universidade do Porto/Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

² Serviço de Neonatologia da Maternidade Júlio Dinis – Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

TRATAMENTO DAS INFECÇÕES NEONATAIS BACTERIANAS E FÚNGICAS: FUNDAMENTOS TEÓRICOS PARA UMA APLICAÇÃO PRÁTICA

SUMÁRIO

Introdução: A infecção permanece como a principal determinante de mortalidade no período neonatal. A sépsis é uma complicação devastadora e causa importante de morbimortalidade, evidenciando a necessidade emergente de sistematizar intervenções efectivas.

Objectivo: Efectuar uma revisão do estado da arte do tratamento da sépsis bacteriana e fúngica neonatal, de modo a fundamentar normas de boas práticas no tratamento empírico e dirigido da mesma. **Desenvolvimento:** A sépsis bacteriana e fúngica no recém-nascido é heterogénea, com padrões cronológicos, epidemiológicos e patofisiológicos singulares. Os patógenos mais prováveis na sépsis neonatal de início precoce são o *Streptococcus* do grupo B, *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*; na sépsis de início tardio predominam os *Staphylococcus spp.*. A emergência de resistências a antibióticos de uso comum, de patógenos produtores de β -lactamases de amplo espectro e de sépsis fúngica, num contexto de recém-nascidos cada vez mais prematuros, limita as escolhas terapêuticas.

Conclusão: Não existe um esquema anti-infeccioso "ideal" para o tratamento da sépsis. A terapia empírica deve ser eficaz contra os patógenos mais prováveis no contexto clínico apropriado, baseada na epidemiologia local, promovendo-se o uso racional de anti-infecciosos, de menor espectro quando possível, de modo a limitar a emergência de resistências e de patógenos mais virulentos. A vigilância epidemiológica é fundamental para a redução da sépsis neonatal uma vez que disponibiliza um conhecimento dos níveis basais de uma unidade, permitindo o reconhecimento imediato de desvios, assim como o conhecimento dos agentes mais frequentes e sua sensibilidade. Contudo, a maioria dos estudos disponíveis apresenta limitações significativas que dificultam a sistematização de directrizes.

ABSTRACT

Introduction: Infection remains the main determinant of neonatal mortality. Sepsis represents a devastating complication and important cause of morbidity and mortality, highlighting the emerging need to systematize effective interventions. **Purpose:** The aim of this paperwork is to undertake a review of the state of the art of antimicrobial treatment of neonatal bacterial and fungal sepsis, in order to support standards of good practice in the empirical and pathogen-specific treatment of those. **Development:** Bacterial and fungal sepsis in the newborn are heterogeneous, with unique chronological, epidemiological and pathophysiological patterns. The most likely pathogens in early-onset neonatal sepsis are Group B *Streptococcus*, *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes*; in late-onset neonatal sepsis *Staphylococcus spp.* predominate. The emergence of resistance to commonly used antibiotics, extended spectrum β -lactamases producing organisms and fungal sepsis in the context of increasingly small newborns, limits the therapeutic choices. **Conclusion:** There is no ideal treatment for neonatal sepsis. The empiric therapy should be effective against the most likely pathogens in the appropriate clinical context, based on local epidemiology, promoting the rational use of anti-infectives, low-range when possible, to limit the emergence of drug resistant and more virulent pathogens. Epidemiological surveillance is crucial for the reduction of neonatal sepsis as it provides a baseline understanding of the unit, allowing an immediate recognition of deviations, as well as knowledge of the most frequent agents and their sensitivity. However, most available studies have significant limitations that hinder the systematization of guidelines.

Palavras-chave: antibióticos; anti-fúngicos; neonatal; sépsis; tratamento.

Key-words: antibiotics; antifungal; neonatal; sepsis; treatment.

Introdução

De acordo com estimativas da Organização Mundial de Saúde a cada ano ocorrem cerca de 4 milhões de mortes no período neonatal (desde o nascimento até aos 28 dias de vida). Noventa e oito por cento destas mortes ocorrem nos países em desenvolvimento. No que respeita aos países desenvolvidos, a mortalidade neonatal apresenta uma incidência de 5/1000 nados-vivos. As principais determinantes de morte a nível global são a infecção (32%), prematuridade (24%) e asfixia intra-parto e traumatismos (29%), sendo a infecção, a nível global, a principal causa isolada de morte.¹

Relativamente aos diferentes tipos de infecções sistémicas no período neonatal, (septicémia, pneumonia, meningite, artrite, osteomielite, infecção do tracto urinário) esta revisão será limitada aos casos de sépsis, pela sua complexidade e representatividade, nomeadamente numa população cada vez mais marcada pela presença de recém-nascidos (RN) pré-termo e imunocomprometidos, o que implica que todas as infecções sejam inicialmente abordadas como sistémicas.

A sépsis neonatal pode ser definida tanto microbiologicamente, por hemoculturas (HC) positivas (septicémia), como clinicamente², como um síndrome caracterizado por sinais e sintomas de infecção, com ou sem bacteriémia detectada por HC, nos primeiros 28 dias de vida.³ A definição de sépsis neonatal clínica é variável entre diferentes instituições e estudos publicados; a nível nacional, utilizam-se os critérios alemães do *Nosocomial Infection Surveillance System for Preterm Infants on Neonatology Departments and ICUs* (NEO-KISS), definindo a sépsis clínica como um “*síndrome que deve incluir os três seguintes parâmetros: sem detecção de patógenos na HC ou HC não realizada; ausência de infecção focal aparente; o médico assistente institui terapia antimicrobiana apropriada pelo menos por 5 dias; associados a pelo menos dois dos seguintes critérios (sem outra causa reconhecida): febre (>38 °C) ou instabilidade térmica ou hipotermia (<36.5 °C); acidose metabólica (base excess <-10 mEq/l); taquicardia (> 200/min) ou bradicardia de*

novo/mais frequente (<80/min); hiperglicemia de novo (>140mg/dl); preenchimento capilar prolongado (>2s); apneia de novo/mais frequente (>20s); outros sinais de sépsis: cor da pele (quando não se utiliza o preenchimento capilar), evidência laboratorial – proteína C reactiva(PCR), interleucinas, aumento das necessidades de oxigénio, instabilidade, apatia”.

A incidência de sépsis neonatal e a mortalidade associada são inversamente proporcionais à idade gestacional (IG) e ao peso ao nascimento (PN).^{4,5} Os RN de muito baixo peso (RNMBP, PN <1500g) (representando, 1.4% dos nascimentos nos EUA³), encontram-se sob maior risco de infecção por factores endógenos intrínsecos (imaturidade do sistema imunitário; níveis reduzidos de anticorpos adquiridos transplacentariamente), e factores exógenos (maior necessidade de cuidados prolongados em unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN) e consequente exposição a patógenos oportunistas e dispositivos invasivos, implicando agressões frequentes—manipulação pelos profissionais de saúde, catéter venoso central (CVC), tubo endotraqueal (TET) na ventilação mecânica (VM), sonda nasogástrica, intervenções cirúrgicas abdominais, sistemas de ventilação e humidificação e soluções de nutrição parentérica lipídicas).^{3,4,6-10} Ainda, os RNMBP apresentam maior susceptibilidade a múltiplos episódios infecciosos⁴. A incidência global de sépsis varia de 1-10/1000 nados-vivos mundialmente.¹¹⁻¹⁶ A septicémia atinge 0.1% dos RN de termo e até 20% dos RNMBP, sendo de 10% em RN com PN entre 1000-1500g, 35% em RN com peso inferior a 1000g e 50% se peso inferior a 750g.^{4,9,17}

A mortalidade associada à septicémia permanece globalmente elevada, apesar do tratamento anti-infeccioso apropriado (entre 2-50%, dependendo do PN e IG¹⁷⁻²²); tendo sido demonstrado por Stoll et al. ser significativamente superior comparativamente àqueles sem infecção (35% vs 11%, p<0.0001).⁴ Ainda, a mortalidade é influenciada pelo patógeno em causa, sendo substancialmente superior nos casos de infecção por bactérias gram-negativas e fungos.^{17,22-26}

Os dados nacionais referidos neste trabalho, referentes ao período de 2008-2009, são fornecidos pelo *Programa de Vigilância Epidemiológica da Infecção nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais*, inserido no *Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção* (PNCI), sob a coordenação da Direcção Geral de Saúde (tabelas I-IV). Embora ainda não publicados, foram apresentados na Reunião de Coordenação do PNCI de Dezembro de 2010.

O reconhecimento dos agentes etiológicos mais prováveis é um elemento fulcral na escolha correcta do tratamento empírico precoce, associada ao conhecimento actualizado dos padrões locais de incidência e susceptibilidade dos agentes microbianos.²⁷ A resistência dos microrganismos à terapia anti-infecciosa é um problema global emergente, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, particularmente no contexto de UCIN; contudo, RN admitidos da comunidade podem também transportar patógenos resistentes. A necessidade de utilizar antibióticos de amplo espectro, justificada pela etiologia inicialmente desconhecida da sépsis, é uma situação obviamente comum no contexto neonatal, onde a rapidez de instalação da infecção normalmente obriga ao início precoce de antibioterapia empírica. O seu uso é uma espada de dois gumes: a curto prazo permite cobrir vários organismos suspeitos, mas o seu uso prolongado e excessivo pode ser visto como uma “selecção não natural” de resistências. É difícil comparar índices de resistência anti-microbiana entre diferentes países dada a extrema variabilidade epidemiológica da septicémia neonatal. Poucos são os estudos que comparam a susceptibilidade anti-microbiana ao longo do tempo na mesma unidade, mas os dados disponíveis indicam o aumento da resistência a fármacos de uso comum.³

Proponho efectuar uma revisão do estado da arte do tratamento da sépsis bacteriana e fúngica neonatal, de modo a fundamentar normas de boas práticas no tratamento empírico e dirigido da mesma.

Desenvolvimento

Definições

A sépsis no RN é heterogénea, com padrões cronológicos, epidemiológicos e patofisiológicos singulares.²⁸ É classificada em duas categorias cronológicas, clinicamente relevantes, com etiologias e prognósticos distintos, não apresentando, contudo, limites claros e consensuais na literatura.^{3,9}

A sépsis neonatal de início precoce (SNIp) é evidente nas primeiras 48h de vida^{6,27,29,30}, sendo que 89% das infecções materno-fetais se manifestam neste período.³¹ A incidência de septicémia é de 1.5-3.5/1000 RN¹¹, atingindo até 1,5% dos RNMBP.²⁴ Deriva essencialmente de transmissão materno-fetal, maioritariamente por infecção ascendente do líquido amniótico; sendo a transmissão hematogénea e transplacentar incomum, mais associada a infecção por *Listeria monocytogenes*.^{3,6,28,32} Os factores de risco predominantemente identificados são ruptura prematura de membranas (RPM) (46%), parto pré-termo (PPT) (43%), febre peri-parto (26%) e corioamnionite (20%).³³ As bactérias são a causa major de RPM e, consequentemente, de ameaça de PPT e PPT³⁴, o que contribui notoriamente para o seu prognóstico adverso, manifestando-se por norma, como infecções graves e fatais.³⁵ Os patógenos mais frequentes são o *Streptococcus* do grupo B (SGB) e a *Escherichia coli*.^{28,33,35,36}

A sépsis neonatal de início tardio (SNIt) torna-se clinicamente evidente após as primeiras 72h de vida^{27,29}. A incidência de septicémia neste período, nos EUA, é de 6/1000 RN.³⁶ O aumento da sobrevivência dos RN mais prematuros e pequenos levou ao aumento da incidência de infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS).²⁵ No que respeita a RNMBP, estas são dez vezes mais frequentes que as SNIp.⁴ São maioritariamente infecções de transmissão horizontal, IACS e infecções da comunidade, pontualmente advindo de transmissão vertical de início tardio.^{3,25,28,32} A morbi-mortalidade associada é francamente menor que nas SNIp³⁵; ainda assim, a mortalidade permanece significativa, entre 7-10%.⁴ Os patógenos predominantes são os *Staphylococcus* coagulase-negativos (SCN),

sendo também frequentes o *Staphylococcus aureus* e a *Candida albicans*.^{28,33,35,36}

Etiologia

No início do século XX, antes da introdução da penicilina e das sulfonamidas, os *Streptococcus* do grupo A eram a causa principal de SNIp.³⁷ Após a introdução dos agentes antimicrobianos, as bactérias gram-negativas, principalmente a *E. coli*, tornaram-se a causa principal de septicemia bacteriana grave no RN. Nos anos 1970, juntamente com a *E. coli*, os SGB emergiram como principais agentes causais.^{10,37,38} Os patógenos responsáveis pela sépsis neonatal têm mudado ao longo do tempo, tanto pelo uso de antibioterapia intra-parto como pelo advento dos cuidados intensivos neonatais e a maior sobrevivência de RN pré-termo e RNMBP.²⁵

Segundo uma revisão epidemiológica de uma UCIN no Reino Unido³³, ao longo de 75 anos (1928-2003), os patógenos predominantemente isolados em RN com SNIp (n=105) foram os SGB (47%), a *E. coli* (23%), *Staphylococcus spp.* (13%) e bacilos gram-negativos distintos da *E. coli* (8%).

Nas últimas décadas, foi demonstrado uma incidência global estável de SNIp^{4,17,29,33,39,40}, de cerca de 15-19/1000 nados-vivos (septicemia).¹⁷ Dois estudos populacionais americanos evidenciaram também tendências estabilizadoras de sépsis por microrganismos não-SGB na segunda metade do século XX.^{11,41}

Contudo, ocorreram alterações no que respeita à etiologia da septicemia entre os RN pré-termo e RNMBP, bem descritas na Europa⁴² e nos EUA^{17,29}, de microrganismos predominantemente gram-positivos para *Enterobacteriaceae*, particularmente a *E. coli*^{17,23-25,40,43-45}, cuja incidência aumentou significativamente (3.2 para 6.8 casos/1000 nados-vivos)^{11,41} sendo que 85% dos casos se devem a *E. coli* resistente a ampicilina (EcRA)^{17,24}; estas tendências foram também corroboradas num estudo espanhol⁴⁶. São responsáveis actualmente por mais de metade dos casos de SNIp em RNMBP e por uma mortalidade duas a dez vezes superior à associada a SGB.^{4,19,23-25,39,40}

Paralelamente a esta alteração na etiologia das SNIp vários estudos evidenciaram

aumento estatisticamente significativo no número de gestantes a receber quimioprofilaxia intra-parto^{17,29,46-48} concomitantemente à implementação disseminada do rastreio de SGB e quimioprofilaxia antibiótica intra-parto, implementado pelo Center of Disease Control and Prevention (CDC) na década de 1990.^{17,49,50} A adesão a estas directrizes reduziu dramaticamente a taxa de septicemia precoce por SGB em até 80%.^{17,24,25,50-52} Apesar disso, surgiram preocupações relativas à potencial selecção de estirpes gram-negativas virulentas e resistentes ao tratamento, principalmente pelo uso da ampicilina, para além da penicilina, como agente de primeira linha na profilaxia intra-parto, embora nenhum estudo controlado tenha demonstrado benefícios desta abordagem de espectro alargado.^{40,47,53,54} Embora os isolados de SGB permaneçam 100% susceptíveis à penicilina, a resistência à ampicilina emergiu entre isolados patogénicos de *E. coli* e outras *Enterobacteriaceae*.^{17,24,40,47} Contudo, visto que a flora vaginal materna é influenciada por diversos factores, (idade, etnia, comorbilidades subjacentes, tratamentos antimicrobianos pré-parto e intra-parto), a razão desta alteração epidemiológica é incerta.^{17,27,49} Estudos recentes demonstraram que a origem do incremento de resistência antibiótica entre os RN pré-termo pode advir da tendência global de aumento das resistências nas infecções por *E. coli* da comunidade.⁵⁵ Os dados de vigilância epidemiológica não são significativos para estabelecer relações causais entre a profilaxia e o risco de sépsis por *E. coli*. O *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network* (NICHD) concluiu que a exposição a antibióticos intra-parto não está associada a aumento da probabilidade de SNIp por microrganismos não-SGB.²⁴ Schrag et al. estudando factores de risco associados a infecção por *E. coli*, também concluíram não haver associação entre exposição a antibióticos intra-parto e a probabilidade global de isolamento de EcRA.⁵⁶ Assim, a maioria da evidência tem sugerido que a profilaxia antibiótica intraparto levou a uma diminuição significativa da SNIp por SGB, sem impacto adverso concomitante na sépsis por *E. coli* ou outros agentes.

As SNI^T são incomuns em RN de termo saudáveis, nos quais o SGB e a *E. coli* permanecem como agentes etiológicos fulcrais, de modo semelhante ao observado nas SNI^P.^{10,57}

A sépsis e a septicémia continuam a ser as formas mais frequentes e graves de IACS em UCIN^{8,31,58,59}, predominando em RNMBP (a população major destas unidades).⁵⁷ Sohn et al.⁸, num estudo multicêntrico de 29 UCIN, relatam uma incidência de IACS de 11.4%. Em contraste, a incidência de IACS em contexto de enfermaria é significativamente inferior, entre 0.3-1.7%.⁶⁰

Bizarro et al.³³ identificaram um aumento significativo nos casos de SNI^T entre 1979-2003, sendo que as espécies comensais representavam 75% dos organismos isolados nas HC, com os SCN como patógenos mais frequentes, o que tem sido consistentemente demonstrado por outros autores.^{4,8-10,27,58,61}

Nos últimos 15 anos os SCN (39%), a *C. albicans* (9%) e a *E. coli* (9%) foram os patógenos mais frequentemente isolados (n=239).³³ As septicémias por SCN e associadas a CVC têm sido descritas como as IACS mais comuns nas UCIN.^{8,31,58}

Muller-Pebody et al.²⁷ avaliaram 3482 isolados em HC, confirmando novamente um predomínio de bactérias gram-positivas (81%); os SCN (45%) foram os principais agentes, seguidos de *S. aureus* (13%), *E. coli* (9%) e *Enterococcus spp.* (7%).

Em Portugal, os agentes causais mais frequentemente identificados (taxas de isolamento em HC de 59% (n=270) e 61% (n=309), respectivamente) foram os SCN (51/58%), nomeadamente o *S. epidermidis* (43%), seguidos por *S. aureus* (12.6%) e *E. coli* (5%).

Nos EUA a incidência cumulativa de septicémia associada aos cuidados de saúde é de 6-8.9/1000 doentes-dias de internamento.⁶² Em Portugal, a incidência cumulativa de IACS (sépsis e septicémia) no período 2008-2009 foi de 6.6-7.3/1000 dias de internamento.

A sépsis fúngica atinge predominantemente indivíduos imunocomprometidos (diabéticos, vítimas de traumatismo, doentes cirúrgicos em pós-operatório e RN pré-termo).³⁷ Previamente considerada uma complicação rara, tem adquirido importância crescente

predominantemente como IACS.^{4,6,37,39} É actualmente causa emergente de morbimortalidade, pelo advento das UCIN e as consequentes abordagens terapêuticas mais agressivas e invasivas a RN pré-termo, principalmente RNMBP, nomeadamente o uso de CVC e de ciclos múltiplos de antibioterapia de amplo espectro.^{4,37,63,64} A esmagadora maioria das fungémias neonatais são devidas a *Candida spp.*, particularmente *Candida albicans*^{37,39,64}, um patógeno comensal oportunista, havendo descrição de casos pontuais de infecções por *Malassezia* e outros fungos raros⁶. Ainda, a infecção por outras espécies de *Candida*, como *C. parapsilosis*, *C. glabrata*³⁷ e *C. tropicalis*⁶⁴ tem aumentado exponencialmente nos últimos anos. A importância da *Candida spp.* como patógeno emergente reflecte-se fortemente neste grupo etário frágil marcado pela imunossupressão, chegando a atingir uma mortalidade de 30%, mesmo em casos em que a terapia anti-fúngica foi instituída apropriadamente. Entre os sobreviventes, a morbidade é também significativa.⁶⁵

Tratamento

O tratamento bem sucedido da sépsis depende de um elevado índice de suspeição, baseado na anamnese materna e nos sinais clínicos do RN.³⁷ Nos RN, os sinais e sintomas precoces são frequentemente escassos, mas a evolução clínica pode ser fulminante. O tratamento atempado depende do conhecimento dos factores de risco e do levantamento de sinais precoces de infecção (tabela V). O agente patogénico mais provável depende também da IG e do momento de apresentação da infecção (SNI^P vs. SNI^T), da presença de dispositivos invasivos, co-morbilidades e clínica presente.⁵³

A apresentação clínica da sépsis fúngica é semelhante à da sépsis bacteriana, o que pode causar um atraso significativo no seu correcto diagnóstico e tratamento, assim como a sensibilidade inferior das HC na detecção do patógeno.⁶⁶ Um elevado índice de suspeita é necessário, assim como a utilização de outros exames complementares de diagnóstico. A infecção invasiva por *Candida spp.* representa cerca de 10% das SNI^T nos RN pré-termo.⁹ Os factores de risco

nesta subpopulação para sépsis fúngica são: colonização fúngica; doença grave ao nascimento; administração de múltiplos ciclos de antibioterapia, nomeadamente cefalosporinas de terceira geração (C3G); nutrição parentérica; presença de CVC e uso de antagonistas dos receptores-H₂.^{9,66}

Deste modo, o tratamento anti-infeccioso dos RN com suspeita de sépsis deve ser iniciado o mais precocemente possível.^{53,67,68} Como os resultados microbiológicos e de susceptibilidade microbiana não estão disponíveis no imediato^{4,6}, o tratamento antimicrobiano inicial é habitualmente (80%²⁷) empírico, com o objectivo de ser efectivo contra os patógenos mais prováveis, tendo em conta os padrões de susceptibilidade locais, toxicidades associadas e função hepato-renal intrínseca do RN.⁵³

Contudo, não existem estudos randomizados com poder estatístico suficiente de modo a orientar adequadamente a terapia empírica. Ainda, o uso de antibióticos de amplo espectro vs. espectro reduzido varia substancialmente entre UCIN.^{52,69}

Duas revisões recentes da Cochrane^{25,52} identificaram apenas 2 estudos^{70,71} que comparam especificamente esquemas terapêuticos (monoterapia vs. terapia combinada) para a suspeita de SNI_P, e um estudo relativo a SNI_T (monoterapia vs. terapia combinada)⁷⁰, todos realizados há mais de 20 anos, com amostra reduzida, incluindo certos antibióticos já não utilizados na prática clínica rotineira, e não demonstrando diferenças significativas passíveis de orientar a escolha terapêutica.

Tratamento empírico na SNI_P

A terapia inicial deve ser constituída por agentes activos contra cocos gram-positivos e bacilos gram-negativos.^{6,20,28,52}

β-lactâmico/Aminoglicosídeo

A terapia empírica mais recomendada é um esquema combinado^{9,21,28} constituído por um β-lactâmico e um aminoglicosídeo.^{6,28,53,72,73}

Embora esta recomendação não tenha sido avaliada em ensaios clínicos com poder estatístico, a combinação de penicilina G ou aminopenicilina/aminoglicosídeo tem-se

mantido como o esquema terapêutico de eleição na terapia empírica da SNI_P por todo o mundo.^{52,69} A tendência crescente de alteração dos patógenos responsáveis pela SNI_P, discutida anteriormente, despoletou tentativas de identificar potenciais diferenças entre as duas associações.

Alguns estudos sugerem associação entre a administração de aminopenicilina e a disseminação de bacilos gram-negativos produtores de βLAE (como *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*) entre estirpes colonizadoras e invasoras em RN em UCIN.⁷⁴ Paralelamente, a penicilina G foi relacionada com menor impacto na colonização intestinal do RN por patógenos resistentes⁷⁵ o que deve ser tido em conta perante a quantidade de RN a receber antibióticos sob as directrizes actuais e a elevada probabilidade de translocação bacteriana através do sistema gastrointestinal imaturo.⁷⁶

As aminopenicilinas, comparativamente à penicilina G, apresentam maior eficácia *in vitro* contra *Enterococcus spp.* e *L. monocytogenes*, assim como contra alguns patógenos gram-negativos (alguns *Haemophilus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Salmonella spp.*).²¹ Contudo, recentemente têm sido descritas resistências em bacilos gram-negativos.^{29,46} Na vigilância epidemiológica nacional detectaram 15 EcRA (58%) entre 26 isolados.

Ampicilina/Gentamicina

A associação ampicilina/gentamicina é a abordagem terapêutica inicial mais utilizada pois possui ampla actividade anti-microbiana e sinergia contra a maioria dos SGB, *L. monocytogenes* e *Enterococcus*^{6,20,28,33,37-39,72}, patógenos contra os quais, os aminoglicosídeos em monoterapia são pouco eficazes²¹. A eficácia deste esquema foi comprovada num estudo retrospectivo de 10 anos de casos de septicémia⁷⁷, tanto para RN de termo como em RN pré-termo, nos quais predominam os bacilos gram-negativos.

Sadow et al.⁷⁸, reavaliando o uso empírico de ampicilina na suspeita de infecção invasiva em crianças com menos de 60 dias de vida, defenderam que a ampicilina não era um componente fulcral do tratamento empírico, visto que a *Listeria* é actualmente um patógeno de menor importância nesta faixa etária e as infecções por *Enterococcus* são

normalmente limitadas ao tracto urinário. Sugeriram que o esquema empírico inicial deveria ser alterado para C3G/gentamicina. Contudo, Brown et al.⁷⁹ corroboraram a prática actual, justificando o uso de ampicilina no período neonatal com o intuito de cobrir a *Listeria* e *Enterococcus*, pelo facto que 1RN em cada 439 em ambulatório apresentava infecção por *Listeria spp.*, que causa elevada morbi-mortalidade (3-50%)^{79,80}, havendo assim um benefício da instituição precoce de ampicilina; ainda, 1RN em cada 585 e 345, respectivamente, tinham septicémia e sépsis grave por *Enterococcus*. De notar ainda que nenhum destes microrganismos é susceptível a cefalosporinas.

A maioria dos estudos aponta a ampicilina (aminopenicilina, penicilina semi-sintética de espectro alargado) como um fármaco seguro e efectivo para a terapêutica de sépsis neonatal bacteriana.^{21,72}

Os aminoglicosídeos mantêm-se igualmente como fármacos de primeira linha, há mais de 3 décadas, pelo seu amplo espectro contra bacilos gram-negativos. Actualmente, gentamicina, tobramicina, netilmicina e ampicilina são os agentes de eleição nas UCIN a nível global.²¹ Relativamente à escolha do aminoglicosídeo, esta depende do padrão de susceptibilidade antibiótica local.⁶ A resistência à gentamicina tem adquirido proporções na Europa e nos EUA que levaram ao uso da ampicilina como agente de primeira linha na sépsis grave por bacilos gram-negativos e o seu uso rotineiro não levou ao desenvolvimento de resistências.²¹ Em Portugal, 43% das *E. coli* isoladas são resistentes a gentamicina.

Os efeitos adversos principais são a nefrotoxicidade e a ototoxicidade.²¹ A semi-vida sérica da gentamicina está inversamente correlacionada com a clearance de creatinina, a IG, o PN e a idade do RN.^{21,81} A toxicidade dos aminoglicosídeos é mediada por vários factores. Existem diferenças intrínsecas na toxicidade entre os diferentes agentes desta classe (gentamicina > tobramicina > ampicilina > netilmicina), como evidenciado em estudos em adultos.⁸² Outros factores que potenciam a nefrotoxicidade são a sépsis por bactérias gram-negativas, anóxia, hiperbilirrubinémia, insuficiência renal ou hepática pré-existente e a co-administração de outros fármacos nefrotóxicos, como a

vancomicina.²⁸ O risco de toxicidade por aminoglicosídeos é mínimo se administrados na dose apropriada e se as concentrações séricas forem monitorizadas apropriadamente.^{21,82}

Numa revisão da Cochrane, relativa à administração de gentamicina em dose única diária ou doses múltiplas, não se encontrou evidência para concluir superioridade de nenhum dos esquemas de administração no sucesso do tratamento de septicémia neonatal; contudo, a abordagem de uma dose única diária é mais custo-efectiva, sendo as suas propriedades farmacocinéticas mais favoráveis no sentido que se atingem níveis séricos superiores sem diferença na oto e nefrotoxicidade, em RN com IG > 32 semanas.⁷³

Ampicilina/Gentamicina vs. Penicilina G/ Gentamicina

Metshvaht et al.⁸³, num estudo prospectivo randomizado, compararam a eficácia clínica da penicilina G vs. ampicilina, ambas combinadas com gentamicina, no tratamento empírico de SNiP (sépsis e septicémia) em 283 RN. Os dois regimes não apresentaram diferenças no que respeita a necessidade de alterar o tratamento nas primeiras 72h, mortalidade aos 7 dias e falência global do tratamento. Nenhum dos regimes foi associado a taxas superiores de colonização intestinal por *Enterobacteriaceae* resistentes a ampicilina ou *Candida spp.* Este facto pode ser explicado pelo facto de que a maioria das *Enterobacteriaceae* que não a *E. coli* são duplamente resistentes a penicilina e ampicilina, pelo que ambas podem ter um efeito semelhante na colonização por gram-negativos. Contudo, a penicilina G não é activa contra *L. monocytogenes*.

Cefotaxime ou Aminopenicilina/Cefotaxime vs. Penicilina G/Aminoglicosídeo

Um estudo controlado randomizado⁸⁴ de 1984 (n=68) que comparava a eficácia de cefotaxime vs. penicilina/gentamicina em crianças, constatou uma diferença estatisticamente significativa na taxa de esterilização de HC entre o grupo tratado com cefotaxime e o grupo tratado com penicilina G/gentamicina. Este estudo incluía doentes com idade compreendida entre os 0-10 anos, com 43% de RN. Contudo, assim como noutro estudo randomizado controlado⁸⁵ de

1988 (n=236), que comparava a eficácia de cefotaxime vs. penicilina/netilmicina, não se encontraram diferenças significativas na mortalidade, toxicidade e efeitos adversos entre os grupos; ainda, todos os organismos isolados eram susceptíveis aos antibióticos em causa.

Ampicilina/Cefotaxime vs. Ampicilina/Gentamicina

Um regime alternativo de ampicilina/cefotaxime não é mais efectivo que o esquema ampicilina/gentamicina, sendo que um estudo recente demonstrou uma associação estatisticamente significativa entre o uso de ampicilina/cefotaxime e aumento do risco de mortalidade (1.5 vezes), vs. uso de ampicilina/gentamicina.⁶⁹ Ainda, a emergência de resistência a C3G (como *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae* e *Serratia spp.*) pode ocorrer com o seu uso rotineiro.

Ceftazidime ou Ampicilina/Ceftazidime vs. Ampicilina/Gentamicina

Um estudo randomizado controlado⁸⁶ comparou a eficácia da monoterapia com ceftazidime ou a combinação ampicilina/ceftazidime vs. o esquema clássico ampicilina/gentamicina, no tratamento da SNIIP em diferentes UCIN. Avaliaram separadamente casos de septicémia e sépsis clínica. Estes dois grupos, comparando a monoterapia vs. ampicilina/gentamicina, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na mortalidade, taxa de cura e efeitos laterais. Contudo o seu uso em monoterapia empírica não é recomendado pela ausência de actividade contra *L. monocytogenes*.^{21,87}

Comparando as duas associações, a mortalidade foi semelhante nos dois grupos. Contudo, entre os RN com septicémia foi encontrada uma taxa de cura de 97% no grupo ceftazidime/gentamicina, vs. 66% no grupo ampicilina/gentamicina.

Ao avaliar a susceptibilidade antimicrobiana in vitro de todos os isolados deste estudo, encontraram-se diferenças significativas: 77% eram sensíveis a monoterapia com ceftazidime, 93% sensíveis a ceftazidime/ampicilina e 94% sensíveis a ampicilina/gentamicina.

Tratamento empírico na SNIIP

O espectro de agentes patogénicos abrange bactérias gram-positivas, gram-negativas e fungos.^{25,72} O tratamento deve incluir agentes activos contra microrganismos adquiridos em ambiente hospitalar, como *S. aureus*, bacilos gram-negativos, SCN (especialmente no RNMBP), assim como agentes eficazes contra patogénicos de transmissão materno-fetal.^{10,20,25} Quando se escolhe o tratamento inicial deve considerar-se também a probabilidade de infecção por etiologias não bacterianas como a *Candida spp.*, pois estas infecções têm se tornado cada vez mais prevalentes entre os RN pré-termo, e estão associadas a elevada morbi-mortalidade.⁶

Penicilina anti-estafilocócica/gentamicina vs. cefotaxime e amoxicilina/cefotaxime

A susceptibilidade global dos isolados em HC (excluindo SCN) aos antibióticos de uso comum no Reino Unido demonstrou baixas resistências à maioria dos esquemas terapêuticos; no caso de SNIIP, mais de 95% dos microrganismos eram susceptíveis ao esquema flucloxacilina ou amoxicilina/gentamicina e ao esquema amoxicilina/cefotaxime; contudo a susceptibilidade ao cefotaxime em monoterapia era apenas de 79%.²⁷ Apesar de uma susceptibilidade geral superior a 93% para o regime amoxicilina/cefotaxime, apenas 75% das *Enterobacteriaceae* que não a *E. coli* e 46% das *Pseudomonas spp.* isoladas eram sensíveis a esta combinação de fármacos. Este facto é preocupante, visto que estes agentes bacterianos são responsáveis por morbi-mortalidade significativa nos RN e representaram, neste estudo, 11% das SNIIP.²⁷ Ainda, o cefotaxime não é geralmente considerado eficaz contra *Enterococcus*, *Acinetobacter spp.*, e *L. monocytogenes*, que fazem parte dos 20 patogénicos mais frequentes.⁸⁸

Foi também demonstrado que o uso frequente de C3G leva ao desenvolvimento de patogénicos bacterianos resistentes nas UCIN e foi associado a surtos infecciosos por bactérias produtoras de β -lactamases de amplo espectro (β LAE).^{75,89} Le et al.⁹⁰ assim como outros autores⁷⁵ demonstraram evidências que um regime sem cefotaxime diminui a incidência de bactérias gram-negativas resistentes nas UCIN.

Minimizar a resistência antibiótica é particularmente importante no contexto de UCIN, no qual o RN apresenta baixa flora endógena e será inevitavelmente colonizado por estirpes nosocomiais potencialmente mais agressivas.²⁷

Penicilina anti-estafilocócica/aminoglicosídeo vs. vancomicina/aminoglicosídeo

A esmagadora maioria dos SCN isolados são resistentes aos antibióticos de uso comum (ampicilina, cefotaxime, penicilinas anti-estafilocócicas, aminoglicosídeos), pelo que a vancomicina é frequentemente utilizada perante IACS.^{4-6,9,26,91-94} Foram demonstradas taxas elevadas de *Staphylococcus epidermidis* meticilina-resistentes (SeMR), entre 70-92%⁹⁵; nas UCINs portuguesas os dados são semelhantes, com 93% dos *S. epidermidis* (n=127) sendo SeMR.

Ainda, a emergência de *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes (SaMR) é um problema global significativo⁵³ sendo as taxas de colonização e infecção por SaMR nas diferentes UCINs altamente variáveis, apresentando valores de 0.7%⁹⁶ a 21%⁹⁷ e de zero⁹⁸ a 5,5%⁹⁷, respectivamente. Nas UCINs portuguesas, 14% dos *S. aureus* isolados (n=44) são SaMR.

Porém, o uso empírico de primeira linha da vancomicina é geralmente desaconselhado.^{4,6}

A restrição da sua utilização é recomendada formalmente pelo CDC, com o intuito de diminuir a taxa de microrganismos resistentes à vancomicina.⁹⁹

Num estudo comparativo¹⁰⁰ de cloxacilina/gentamicina vs. vancomicina/gentamicina no tratamento de RN com septicémia por SCN, embora não tenham determinado a não-inferioridade do esquema sem vancomicina (potencialmente pela amostra insuficiente), a duração do quadro de septicémia foi semelhante entre os dois grupos, assim como a mortalidade, diminuta, em ambos.

Num estudo retrospectivo¹⁰¹ de uma UCIN após a alteração do esquema empírico inicial de vancomicina/gentamicina para cloxacilina/gentamicina, de modo a concomitantemente otimizar a cobertura do *S. aureus* e restringir o uso de vancomicina, foi demonstrado que todos os RN com SNI^T por SCN apresentaram uma evolução clínica favorável e obtiveram segundas HC estéreis em 89% dos casos (n=27), com o esquema

sem vancomicina, apesar de uma resistência *in vitro* à oxacilina de 80%. Este facto pode ser potencialmente explicado pela elevada taxa de HC falsamente positivas, por contaminação por SCN, assim como pela baixa sensibilidade dos testes de susceptibilidade *in vitro* à oxacilina. Obtiveram uma redução do uso de vancomicina de 38% em 12 meses, principalmente em RN com sépsis clínica. Corroborando esta opção, Karlowitz et al.¹⁰² concluíram na sua experiência de 4 anos que a associação sem vancomicina é uma escolha razoável, pela baixa taxa de septicémia fulminante por SCN.

Embora os SCN sejam os microrganismos mais frequentemente isolados em HC, é difícil definir quais desses isolamentos são verdadeiras infecções e quais são contaminações; ainda, raramente a infecção é fulminante (<1%). A introdução de um glicopeptídeo pode normalmente ser protelada até ao conhecimento das susceptibilidades microbianas sem ter implicações na morbi-mortalidade, mesmo em RN pré-termo.^{4,101,102}

De acordo com a evidência actual, a vancomicina não apresenta vantagens aparentes, relativamente a uma penicilina anti-estafilocócica de menor espectro, como a flucloxacilina ou a oxacilina (combinada com um aminoglicosídeo) no tratamento empírico da SNI^T^{101,103}, devendo apenas ser considerada em UCIN cuja vigilância epidemiológica descreva uma taxa elevada de infecção por SaMR.

O uso excessivo potencial da vancomicina tem desvantagens claras – administração desnecessária de um fármaco nefrotóxico, risco de emergência de *Enterococcus* vancomicina-resistentes (EVR)⁹⁹ e colonização com múltiplos microrganismos resistentes e fungos²⁶.

Perante a suspeita de infecção por SCN num RN portador de CVC, é comum a retirada do dispositivo, face à possibilidade de sépsis relacionada com o catéter. Foi demonstrado que o efeito da remoção do dispositivo vs. tratamento local na bacteriémia não demonstrou diferenças significativas, excepto na infecção persistente.¹⁰⁴ Numa elevada percentagem de isolamento de SCN, a sépsis não se confirma e perde-se o acesso venoso. Perante a suspeita de infecção, deve iniciar-se terapêutica antibiótica (a associação

penicilina anti-estafilocócica/aminoglicosídeo é então um esquema empírico aceitável^{9,21,67}) e protelar a retirada do dispositivo, fazendo-o apenas se não houver resposta à terapêutica após 48h, ou após 2 a 3 HC persistentemente positivas em RN clinicamente séptico.^{105,106}

Relativamente a infecção por *S. aureus* (assim como infecção por bactérias gram-negativas e fungos^{107,108}) é consensual que a remoção imediata do catéter é fulcral para o sucesso terapêutico.^{20,39,106}

Ceftazidime vs. carbenicilina/amicacina

Odio et al.¹⁰⁹ compararam a eficácia da monoterapia com ceftazidime vs. a associação carbenicilina/amicacina em 60 RN com septicemia bacteriana. Demonstraram que todos os isolados gram-negativos eram sensíveis ao ceftazidime, enquanto que 10% e 56% desses isolados eram resistentes a amicacina e carbenicilina, respectivamente. Consistentemente, a eficácia clínica foi superior com a monoterapia. Contudo, foi demonstrada maior colonização e superinfecção com patógenos resistentes como *Enterococcus* e *C. albicans* nesse mesmo grupo.

Anfotericina B

O tratamento empírico de infecções por *Candida spp.* continua a ser problemático, especialmente se considerarmos a toxicidade da anfotericina B (AnB). Por outro lado, um atraso na instituição da terapia anti-fúngica leva não só a um aumento no risco de mortalidade mas também a um agravamento das morbidades (hemorragia intraventricular, doença pulmonar crónica, retinopatia da prematuridade e atraso de desenvolvimento).¹¹⁰ O tratamento anti-infeccioso precoce e a remoção de dispositivos invasivos são os factores preditivos mais fortes do sucesso terapêutico.¹⁰⁸

Considerando a demora na obtenção do resultado das HC e na importância do tratamento precoce, o tratamento de eleição é a AnB.^{6,111} Os dados relativos às formulações lipídicas de AnB são limitados a um estudo que comprovou a sua eficácia em RN.¹¹²

Papel das Cefalosporinas

As cefalosporinas de primeira geração (activas apenas contra cocos gram-positivos)

e as cefalosporinas de segunda geração (activas contra alguns gram-negativos) não estão recomendadas no tratamento da sépsis neonatal.²¹

As C3G, cefotaxime e ceftazidime, apresentam características atractivas para o tratamento empírico de sépsis neonatal; apresentam excelente actividade *in vitro* contra a maioria dos patógenos frequentes no RN⁶⁷, assim como uma tolerabilidade e segurança comprovadas, semi-vida sérica longa permitindo uma só administração diária, e actividade bactericida excelente no líquido céfalo-raquidiano (LCR)⁷². A eficácia clínica das C3G foi documentada em vários estudos. Contudo, não devem ser utilizadas como monoterapia empírica pela sua baixa eficácia contra *L. monocytogenes* e *Enterococcus*.^{28,67}

A associação destas com a ampicilina permite a cobertura dos agentes referidos.^{20,67,72} O baixo potencial nefrotóxico e a ausência de obrigatoriedade de monitorização dos níveis séricos de C3G são argumentos major para poder considerar-se o esquema ampicilina/cefotaxime vs. ampicilina/aminoglicosídeo, perante infecções graves em RN com risco elevado de nefrotoxicidade, particularmente por bacilos gram-negativos.^{113,114} É preferível, contudo, optar por uma combinação de fármacos com diferentes mecanismos de acção, de modo a prevenir ou minimizar o desenvolvimento de resistências.⁷²

O uso disseminado de C3G está relacionado com a emergência de resistências, principalmente entre *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella* e *E. coli*.^{89,113} O seu uso disseminado é factor de risco para colonização dos RN por microrganismos produtoras de β LAE¹¹⁵ e para sépsis fúngica subsequente⁶⁹. De Man et al.⁷⁵ num estudo de 1 ano em duas UCIN, compararam um esquema de amplo espectro (amoxicilina/cefotaxime) com um esquema de espectro reduzido (penicilina/tobramicina), demonstrando uma diferença notória entre as abordagens, no que respeita a taxa de colonização dos RN com estirpes resistentes ao tratamento empírico, a qual era 18 vezes superior na associação de amplo espectro. Embora não tenha sido demonstrado que a expressão de β LAE aumente a virulência dos microrganismos, pode levar a um atraso na instituição da terapêutica apropriada e, possivelmente, aumento da morbi-

mortalidade.⁶ Ainda, a erradicação de patogêneos produtores de β LAE requer a administração de antibióticos pouco estudados no que respeita ao uso em RN pré-termo, como o imipenem, e aumenta o risco de desenvolvimento de sépsis fúngica.^{107,116} Devem ser efectuados esforços e restrições nas políticas de administração antibiótica em UCINs, de modo a minimizar o uso empírico de C3G. Um estudo numa UCIN demonstrou que a restrição do uso empírico de C3G, administrando ampicilina/amicacina na SNIp e oxacilina/amicacina na SNIr, está associado a uma redução da colonização com bacilos gram-negativos de 32% para 11%.¹¹⁷

A evidência oriunda de estudos randomizados controlados, escassa e de baixa qualidade, sugere não haver vantagens claras clínicas e/ou microbiológicas na utilização de C3G como monoterapia vs. esquemas de espectro mais reduzido (penicilina/gentamicina ou ampicilina/gentamicina). Ainda, penso ser pertinente ter em conta a relação relatada entre terapia empírica com C3G e o aumento do risco de morte neonatal e rápido desenvolvimento de microrganismos resistentes a estes fármacos. São necessários estudos randomizados controlados de grandes dimensões de modo a estabelecer qual/quais os esquemas mais vantajosos.

Tratamento patogéneo-específico

Quando um agente patogénico é isolado, o tratamento deve focar a sua cobertura empírica. Assim que os testes de susceptibilidade sejam disponibilizados, devem guiar a selecção dos fármacos para manter o tratamento durante o período recomendado, privilegiando o fármaco ou a associação de fármacos mais eficaz, com menor espectro de actividade e menor toxicidade.^{6,118}

SGB

Perante a confirmação de septicémia por SGB, a associação empírica ampicilina/gentamicina pode ser mantida por 10-14 dias, ou o tratamento da infecção pode ser continuado com penicilina G ou ampicilina, em monoterapia. Embora outras

penicilinas apresentem actividade semelhante *in vitro*, a Penicilina G permanece o tratamento de eleição, pelo seu menor espectro de actividade, embora haja variabilidade nas doses recomendadas.³⁸

Escherichia coli

Num estudo retrospectivo⁴⁶, numa UCIN espanhola, de 40 isolados em HC de *E. coli* responsáveis por SNIp, 65% eram EcRA e nenhum apresentava resistência à gentamicina. Nas UCIN nacionais, entre 26 isolados de *E. coli*, 58% eram EcRA; 8% de 25 isolados eram resistentes a gentamicina e 29% de 14 isolados eram resistentes a cefotaxime.

Kim et al¹¹⁹ compararam, num modelo experimental em ratos no período neonatal, a actividade *in vitro* e *in vivo* da gentamicina e da canamicina em monoterapia vs. combinadas com ampicilina contra a *E. coli* em casos de septicémia e meningite. Este estudo sugeriu que a gentamicina é mais eficaz que a canamicina, *in vivo* (HC estéreis mais rapidamente e maior sobrevida). Ainda, a associação com ampicilina melhora a actividade da canamicina, mas não da gentamicina, sugerindo que a contribuição da ampicilina pode depender do aminoglicosídeo utilizado.

Kim e tal¹²⁰ compararam também a actividade *in vitro* e *in vivo* de cefotaxime e imipenem vs. os esquemas terapêuticos comumente utilizados à época (ampicilina/gentamicina e ampicilina/cloranfenicol) no tratamento de *E. coli*. *In vitro*, cefotaxime e o imipenem demonstraram ser 8 a 512 vezes mais activos que os outros fármacos. Contudo, não demonstraram diferenças na efectividade *in vivo*, pelo que não se concluiu a sua superioridade no tratamento da septicémia e meningite neonatais por *E. coli*.

Nos RN com septicémia por *E. coli* sensível a ampicilina que apresentem evolução clínica favorável, pode manter-se a monoterapia com este fármaco. No caso de se isolar EcRA, pode optar-se por um aminoglicosídeo, como a gentamicina, ou uma C3G, nomeadamente o cefotaxime.

Listeria monocytogenes

Não está ainda bem compreendido se existe um esquema terapêutico ideal, ou mesmo satisfatório, para a listeriose, perante a escassez de estudos controlados.⁸⁰ Quatro

factores dificultam a terapêutica da listeriose: a) a susceptibilidade imunitária do RN; b) a sobrevivência e a disseminação intracelular no tecido granulomatoso dificultam a eficácia da terapêutica, mesmo de antibióticos altamente potentes; c) o diagnóstico e o tratamento são frequentemente tardios pelos dois factores anteriores; d) a ampicilina frequentemente atinge apenas concentrações bacteriostáticas *in vivo* e não é eficaz intracelularmente.¹²¹ Embora a maioria das estirpes que provocam sépsis, entre outras manifestações, sejam susceptíveis à maioria dos antibióticos comuns, a cura é apenas atingida em 70% dos casos. A *L. monocytogenes* apresenta susceptibilidade *in vitro* a penicilina G, ampicilina, eritromicina, sulfametoxazol, trimetoprim, cloranfenicol, rifampina, tetraciclina e aminoglicosídeos.⁸⁰ No que respeita aos aminoglicosídeos, estudos indicam que a gentamicina e a tobramicina apresentam maior actividade *in vitro* que os restantes. De notar que este patógeno é uniformemente resistente a cefalosporinas. O cloranfenicol não está indicado pelas taxas inaceitavelmente elevadas de insucesso terapêutico e recidiva. As quinolonas não apresentam boa actividade *in-vitro*.^{122,123}

O esquema considerado mais efectivo é uma combinação de uma aminopenicilina (ampicilina ou amoxicilina) com aminoglicosídeo.^{80,121,123} *In vitro*, esta combinação é bactericida. A duração do tratamento é variável, sendo recomendados 14 dias na SNIp e 10-14 dias na SNI_T (menos comum e frequentemente complicada por meningite).¹²³

Staphylococcus spp.

Os SCN e o *S. aureus* permanecem como os patógenos mais frequentemente isolados nos casos de SNI_T.^{4,26}

A primeira linha no tratamento de SCN é a vancomicina, já que os padrões de susceptibilidade antibiótica demonstram tipicamente resistência a outros fármacos, nomeadamente as penicilinas anti-estafilocócicas.^{4,26,91,94} Ainda, a resistência à meticilina confere resistência cruzada a todos os β -lactâmicos e está associada a resistência múltipla a antibióticos não estruturalmente relacionados, como tetraciclina, macrólidos, quinolonas e aminoglicosídeos.¹²⁴

Aquando dos resultados de susceptibilidade antibiótica deve reavaliar-se a terapêutica: na presença de *S. aureus* meticilina-sensíveis (SaMS) deve utilizar-se meticilina, oxacilina ou nafcilina; a associação com um aminoglicosídeo é benéfica no tratamento de *Staphylococcus spp.*. Se estivermos perante SaMR, a associação vancomicina/aminoglicosídeo é a escolha ideal.³² O mesmo raciocínio é aplicável no que respeita aos SCN.

Pseudomonas aeruginosa

Este patógeno, tipicamente responsável por IACS, está associado a elevada mortalidade, atingindo valores de 40% em vários estudos.^{102,125,126}

As estratégias terapêuticas perante infecção por *Pseudomonas* permanecem controversas, principalmente pela escassez de estudos comparativos controlados com objectivos clinicamente relevantes. Uma das questões mais controversas no tratamento de *Pseudomonas spp.* é referente ao uso de monoterapia vs. terapia combinada. Na suspeita de uma infecção grave por este microorganismo, especialmente em doentes febris neutropénicos, está recomendado utilizar-se uma associação de penicilina anti-pseudomonas/aminoglicosídeo ou ceftazidime/aminoglicosídeo, embora não estejam disponíveis evidências conclusivas que apoiem esta prática. As razões mais frequentemente levantadas para justificar a utilização de terapia combinada são o sinergismo potencial, assim como o benefício potencial de redução da emergência de resistências. Contudo, não há evidência que suporte que o uso de dois fármacos melhora o prognóstico da infecção por *P. aeruginosa*. A abordagem mais correcta é manter a terapia combinada no contexto de risco de infecção por patógenos multi-resistentes. Estudos que avaliaram a eficácia da terapia combinada no tratamento deste patógeno produziram resultados controversos. Um estudo retrospectivo de há mais de 20 anos concluiu que a combinação terapêutica reduzia a mortalidade da infecção por *Pseudomonas spp.*, comparativamente à monoterapia (27 vs. 47%)¹²⁷. Contudo, esta conclusão é fraca por várias limitações metodológicas como a ausência de randomização, a escolha da terapêutica (que pode ter sido influenciada pela gravidade da

doença), e o facto de a monoterapia em muitos doentes ser constituída apenas por aminoglicosídeo, o que está associado a elevada mortalidade, de 70-80%, quando perante bacteriémia por *Pseudomonas*¹²⁸. Alguns estudos observacionais subsequentes, relativos a bacteriémia por *Pseudomonas spp.* ou bacilos gram-negativos no geral, concluíram que a associação de fármacos não se mostrava superior à monoterapia com C3G com actividade in vitro contra a *Pseudomonas spp.* ou, em alguns casos, monoterapia com aminoglicosídeo^{128,129}.

O potencial de resistência antimicrobiana é outra preocupação central no tratamento de infecções por *P. aeruginosa*. No estudo *Tracking Resistance in the United States Today surveillance Study*¹³⁰ os padrões de susceptibilidade antibiótica de 2394 isolados clínicos de *P. Aeruginosa*, entre 2001-2003, demonstraram as seguintes susceptibilidades: piperacilina/tazobactam (86%), imipenem (82%), ceftazidime (80%), ciprofloxacina (68%), levofloxacina (67%) e gentamicina (73%). A taxa de multi-resistência (resistência a ≥ 3 fármacos) aumentou de 7.2-9.9% no mesmo período.

Nas UCIN portuguesas isolaram-se 10 *P. Aeruginosa*; todos os testados (n=6) eram susceptíveis a ceftazidime. O ceftazidime é a única C3G activa contra *Pseudomonas spp.*, pelo que o seu uso deve ser reservado para casos de septicémia confirmada por este patogéneo.^{21,72}

Candida spp.

Múltiplas terapias anti-fúngicas estão disponíveis, mas poucas foram estudadas para determinação de doses, intervalos, segurança e eficácia em RN, particularmente em RNMBP, pela dificuldade de estabelecer estudos controlados nesta faixa etária.³⁷

A AnB permanece como cerne da terapia das infecções fúngicas sistémicas. A *American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases*, a *Pediatric Infectious Disease Society* (PIDS), e a *Infectious Disease Society of America* (IDSA) recomendam a AnB como agente anti-fúngico primário no tratamento de candidémia, candidíase disseminada e qualquer forma de candidíase invasiva em RN.^{108,131}

A maioria dos profissionais inicia a administração de AnB com a dose mínima e a

duplica se não houver evidência de toxicidade significativa. Raramente são necessárias doses superiores às supracitadas, para um tratamento eficaz. O risco de disseminação é tão elevado entre esta população que a administração imediata de doses terapêuticas não deve de forma alguma ser protelada.

A maioria das espécies de *Candida* patogénicas são susceptíveis a AnB. Contudo, alguns estudos sugerem que uma proporção de isolados de *C. glabrata* e *C. krusei* apresentam uma susceptibilidade reduzida e foi descrita resistência em isolados de *C. lusitaniae*.¹³¹⁻¹³³

Embora a resistência à AnB não seja considerada um problema major, o seu uso é por vezes limitado pelas sua toxicidade, incluindo nefro e hepatotoxicidades, hipocaliémia e hipomagnesémia por perdas renais excessivas e supressão da medula óssea com consequente anemia e trombocitopenia.^{37,64} Deste modo, é fundamental monitorizar as concentrações destes iões durante o tratamento, assim como a função renal e hepática.⁶⁴ A nefrotoxicidade é o efeito tóxico mais comum e preocupante; contudo, é frequentemente difícil distinguir a etiologia da insuficiência renal causada pela candidíase sistémica inadequadamente tratada e aquela devida à AnB. A maioria das toxicidades é dose-dependente e reversível com a suspensão da terapia.³⁷

Claramente que a AnB é o fármaco de escolha no tratamento da candidíase sistémica em RN pré-termo. Contudo, questões relativas à sua toxicidade potencial e a necessidade de tratar RN com disfunção renal prévia incitou o desenvolvimento de agentes anti-fúngicos alternativos.¹³⁴⁻¹³⁶ As formulações lipídicas da AnB – AnB lipossómica, complexo lipídico e dispersão coloidal de AnB, são agentes alternativos à AnB igualmente efectivos¹³⁷, tendo um papel no tratamento da candidíase invasiva em RN com doença renal grave pré-existente ou sem resposta às preparações convencionais, por menor nefrotoxicidade aparente mas que que implicam maior custo económico.^{63,64,135}

Duração do tratamento

Num RN com HC positiva, a duração recomendada para o tratamento (incluindo os dias de administração de tratamento empírico) é de 10 dias.^{20,138} Na maioria dos casos, os RN sintomáticos apresentam melhoria do quadro clínico em 24 a 48h. Os leucócitos totais e a razão de leucócitos imaturos/leucócitos totais começa a normalizar após 72h.¹³⁸ A proteína C reactiva (PCR), um reagente de fase aguda inespecífico, é um teste laboratorial útil para monitorizar a efectividade do tratamento; aumenta nas primeiras 24-48h e inicia o seu decréscimo após 48-72h no RN responsivo à terapêutica instituída.¹³⁹

Foi demonstrado que se as HC se mostram negativas ao fim de 48-72 horas, geralmente o tratamento empírico da sépsis neonatal pode ser suspenso, sem que isso leve a recidivas mais frequentes.^{140,141} Se um RN com suspeita de sépsis está a receber anti-infecciosos, esses fármacos não estão a ser usados de modo profilático, mas sim procurando tratar uma sépsis potencial.¹⁴² Assim, devem ser descontinuados perante uma fraca suspeita de sépsis associada a HC negativa.¹⁴¹

Uma das preocupações relativas à instituição de terapia empírica prolongada, para além da utilização de antibioterapia de amplo espectro, é a perturbação da colonização da flora intestinal neonatal.¹⁴³ Esta colonização, pelo menos em modelos animais, parece contribuir para o desenvolvimento fisiológico e imunológico do intestino.¹⁴⁴ Alterações em qualquer um destes processos pode aumentar o risco de enterocolite necrotizante.¹⁴⁵ A exclusão da flora comensal pode facilitar ainda a colonização fúngica, o que está comprovado constituir um importante factor de risco para candidíase neonatal.¹⁴⁶

Cotten et al.¹⁴⁷ num estudo retrospectivo em RN de extremo baixo peso (RNEBP, PN <1000g) em 19 UCIN, sugerem a associação entre antibioterapia prolongada (definida como ≥5dias) apesar de HC negativas e aumento do risco de enterocolite necrotizante (ECN) e morte.

Profilaxia da infecção

A profilaxia das IACS bacterianas e fúngicas é um tema cada vez mais frequente na literatura.⁷ A profilaxia anti-fúngica com fluconazol demonstrou ser efectiva na prevenção de sépsis por *Candida spp.* em RNMBP.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Ainda, o problema potencial da emergência de resistências a azóis não está inteiramente compreendido. Paralelamente a estas considerações teóricas, a instituição de profilaxia anti-fúngica, quer sistémica quer tópica/oral, tornou-se já prática comum em várias UCIN, sendo uma realidade em 28% e 34% das UCIN do Reino Unido e EUA, respectivamente.^{151,152} Avaliando os riscos/benefícios, deve ponderar-se a eficácia e a pertinência da administração de profilaxia em UCIN com baixa incidência de fungémia. Relativamente à profilaxia antibiótica foi demonstrado que o uso de antibióticos para prevenir a infecção da artéria umbilical e da pneumonia associada a TET/VM é ineficaz.^{153,154} A profilaxia de bacteriémia por *Staphylococcus spp.* (*S. epidermidis* e *S. aureus*) com imunoglobulinas endovenosas avaliada num estudo randomizado foi também infrutífera.¹⁵⁵ Só devem ser instituídos antibióticos para tratar a sépsis e não a colonização; o tratamento não reduz a colonização, não previne a sépsis mas pode aumentar a emergência de resistências antibióticas.¹⁵⁶

Conclusões

As manifestações clínicas da sépsis neonatal são inespecíficas. Um elevado índice de suspeita associado ou não a evidência laboratorial é a chave para para o diagnóstico atempado, tendo em conta os factores de risco individuais do RN e do ambiente circundante.

A instituição precoce de tratamento é crucial de modo a garantir o melhor prognóstico dos RN com sépsis. Não existe um esquema anti-infeccioso “ideal”: a terapia empírica deve ser cautelosa, procurando ser eficaz contra os patogéneos mais prováveis no contexto clínico apropriado. Ter conhecimento da epidemiologia local das causas de sépsis é fulcral na estruturação da abordagem inicial. Outros factores que contribuem para a selecção dos fármacos apropriados são o

conhecimento de perfis de susceptibilidade anti-microbiana, espectro de acção, farmacocinética, eficácia clínica e segurança, custos económicos e factores específicos do RN, como PN, co-morbilidades e tratamentos concomitantes. É pertinente reter que a colheita de HC é mandatória perante a suspeita de sépsis neonatal de modo a orientar a terapia anti-infecciosa. “Cocktails” terapêuticos empíricos baseados em preferências pessoais não devem nunca sobrepôr-se aos resultados de HC e pesquisa meticulosa de susceptibilidades antibióticas.

Os profissionais de saúde devem promover o uso racional de anti-infecciosos, incluindo a correcta escolha do tratamento (optando sempre que possível por esquemas de espectro reduzido) e a duração óptima do tratamento (suspendendo às 48-72h em RN com HC negativa e sem sinais clínicos de sépsis), com intuito de minimizar o aparecimento de patogéneos multi-resistentes, toxicidades e gastos hospitalares.

Na SNI_P recomenda-se o uso de ampicilina/gentamicina. Esta associação proporciona ampla cobertura contra as bactérias mais comuns do período neonatal imediato, além do sinergismo observado principalmente contra SGB e *L. monocytogenes*.

Na SNI_T torna-se imperioso considerar a prevalência de patogéneos de cada UCIN, pela sua elevada variabilidade e das resistências associadas. A associação penicilina anti-estafilocócica/aminoglicosídeo deve ser utilizada como primeira linha na suspeita de infecção por *Staphylococcus spp.* em unidades com baixa prevalência de *Staphylococcus spp.* resistentes à meticilina, reservando a vancomicina para UCIN com elevada prevalência. Na suspeita de infecção por *Pseudomonas spp.*, deve optar-se pela utilização de ceftazidime (podendo associar-se um aminoglicosídeo) até ao conhecimento das susceptibilidades individuais.

A AnB permanece como o fármaco de eleição na abordagem empírica e específica da candidémia no período neonatal.

Perante a sépsis por gram-negativos, *S. aureus* e fungos, deve concomitantemente, retirar-se os catéteres vasculares.

As doses, vias de administração e intervalos de administração de anti-microbianos, não foram abordados, pela amplitude do tema aqui discutido. Recomenda-se em Portugal a orientação da administração de fármacos pelo livro Neofax¹⁵⁷, actualizado anualmente.

Actualmente, o potencial benefício da instituição de profilaxia anti-microbiana carece de evidência que o suporte, excepto no caso de fungos, em UCIN com elevada prevalência de colonização/infecção pelos mesmos.

Existe uma grande variabilidade na incidência de sépsis neonatal entre as diferentes UCIN, os diferentes países e mesmo entre os estudos encontrados. A discrepância observada pode dever-se a controvérsias na definição, identificação e documentação dos casos de sépsis. Uma dificuldade observada prende-se com a ambiguidade na definição do limite temporal entre SNI_P e SNI_T. No que respeita a infecção por SGB, o limite para esta distinção é o sexto dia de vida. Para além disso, a inclusão de casos definidos como sépsis é muito variável, pois há estudos que valorizam apenas septicémias e outros que incluem RN com sintomas clínicos de infecção e HC negativas. A semiologia da infecção neonatal é altamente variável e não específica; os casos suspeitos com base unicamente na clínica, geralmente são excluídos das análises dos estudos. Assim ao comparar resultados obtidos em diferentes estudos, é importante verificar se existe uniformização nos critérios utilizados. Estas diferenças e ambiguidades observadas limitam grandemente a comparação dos resultados, no que respeita a incidência de sépsis, morbi-mortalidade e adequação e eficácia dos esquemas terapêuticos.

De ressaltar que a vigilância epidemiológica é um instrumento de importância fundamental para a redução da sépsis neonatal uma vez que disponibiliza um conhecimento dos níveis basais de uma unidade permitindo o reconhecimento imediato de desvios, assim como o conhecimento dos agentes mais frequentes e sua sensibilidade. Contudo, a maioria dos estudos disponíveis apresenta limitações significativas que dificultam a sistematização de directrizes.

Agradecimentos

Agradeço à Dra. Alexandra Almeida pela disponibilidade incondicional e pelo optimismo constante; ao Daniel por cuidar de tudo o resto; ao Filipe por solucionar as infindáveis questões informáticas.

Correspondência

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar. Largo Prof. Abel Salazar, nº 2, 4099-003 Porto.

E-mail: lmed05139@icbas.up.pt

Referências Bibliográficas

1. Neonatal and perinatal mortality : country, regional and global estimates. Geneva :: World Health Organization; 2006.
2. Clinical prediction of serious bacterial infections in young infants in developing countries. The WHO Young Infants Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:S23-31.
3. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F220-4.
4. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
5. Rubin LG, Sanchez PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis WR. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists' practices. *Pediatrics* 2002;110:e42.
6. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638-80, table of contents.
7. Zingg W, Posfay-Barbe KM, Pittet D. Healthcare-associated infections in neonates. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:228-34.
8. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr* 2001;139:821-7.
9. McGuire W, Clerihew L, Fowlie PW. Infection in the preterm infant. *BMJ* 2004;329:1277-80.
10. Klein JO, Baker, C. J., Remington, J. S., Wilson, C. B. Current concepts of infection of the fetus and the newborn infant. In: Remington J KJ, ed. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:3-25.
11. Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, Farley MM, O'Brien KL, Schuchat A. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics* 2002;110:690-5.
12. Isaacs D, Royle JA. Intrapartum antibiotics and early onset neonatal sepsis caused by group B Streptococcus and by other organisms in Australia. Australasian Study Group for Neonatal Infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:524-8.
13. Martinot A, Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V. Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:277-81.
14. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695-701.
15. St Geme JW, 3rd, Polin RA. Neonatal sepsis. Progress in diagnosis and management. *Drugs* 1988;36:784-800.
16. Saez-Llorens X, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:557-61.
17. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635-9.
18. Biedenbach DJ, Stephen JM, Jones RN. Antimicrobial susceptibility profile among beta-haemolytic Streptococcus spp. collected in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program--North America, 2001. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46:291-4.
19. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003;27:293-301.
20. Palazzi DLK, J. O.; Baker, C. J. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington J KJ, ed. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 6th ed.

Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:244-95.

21. Saéz-Llorens XM, G. H. Clinical pharmacology of antibacterial agents. In: Remington J KJ, ed. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:1223-67.

22. Mathur NB, Singh A, Sharma VK, Satyanarayana L. Evaluation of risk factors for fatal neonatal sepsis. *Indian Pediatr* 1996;33:817-22.

23. Menson EN, Gilbert RE, Sharland MR. What is the effect of prepartum antimicrobials on neonatal infection? *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:213-6.

24. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240-7.

25. Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004501.

26. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:63-71.

27. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F4-8.

28. Fanos V, Dall'Agnola A. Antibiotics in neonatal infections: a review. *Drugs* 1999;58:405-27.

29. 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;121:689-96.

30. Shet A, Ferrieri P. Neonatal & maternal group B streptococcal infections: a comprehensive review. *Indian J Med Res* 2004;120:141-50.

31. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996;98:357-61.

32. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Indian J Pediatr* 2008;75:261-6.

33. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005;116:595-602.

34. McGregor JA, French JI, Richter R, et al. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1465-73.

35. Isaacs D. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F89-93.

36. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F173-8.

37. Bendel CM. Candidiasis. In: Remington J KJ, ed. Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:1106-28.

38. Edwards MSN, V.; Baker, C. J. Group B Streptococcal infections. In: Remington J KJ, ed. Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:402-64.

39. Cordero L, Sananes M, Ayers LW. Bloodstream infections in a neonatal intensive-care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:242-6.

40. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Intrapartum antibiotic prophylaxis increases the incidence of gram-negative neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:210-3.

41. 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.

42. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, et al. Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115:e262-8.

43. McDuffie RS, Jr., McGregor JA, Gibbs RS. Adverse perinatal outcome and resistant Enterobacteriaceae after antibiotic usage for premature rupture of the membranes and group B streptococcus carriage. *Obstet Gynecol* 1993;82:487-9.

44. Nambiar S, Singh N. Change in epidemiology of health care-associated

infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:839-42.

45. Gilbert R. Prenatal screening for group B streptococcal infection: gaps in the evidence. *Int J Epidemiol* 2004;33:2-8.

46. Alarcon A, Pena P, Salas S, Sancha M, Omenaca F. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis: trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:295-9.

47. Towers CV, Briggs GG. Antepartum use of antibiotics and early-onset neonatal sepsis: the next 4 years. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:495-500.

48. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;347:233-9.

49. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-36.

50. Early-onset and late-onset neonatal group B streptococcal disease--United States, 1996-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:1205-8.

51. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15-20.

52. Mtitimila EI, Cooke RW. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004495.

53. Sherlock R. Neonatal sepsis and septic shock: current trends in epidemiology and management. *Pediatr Infect Dis J* 2009;153-9.

54. Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:201-13.

55. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999;281:736-8.

56. Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, Martell-Cleary P, Reingold A, Schuchat A. Risk factors for invasive, early-onset *Escherichia coli* infections in the era of

widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics* 2006;118:570-6.

57. Heath JA, Zerr, D. M. Infections acquired in the nursery: epidemiology and control. In: Remington J KJ, ed. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:1179-205.

58. Curtis C, Shetty N. Recent trends and prevention of infection in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:350-6.

59. Neto MTS, M. . Vigilância prospectiva da infecção relacionada com a prestação de cuidados de saúde numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais--uma experiência de seis anos. *Acta Paediatr Port* 2009.

60. Scheckler WE, Brimhall D, Buck AS, et al. Requirements for infrastructure and essential activities of infection control and epidemiology in hospitals: a consensus panel report. Society for Healthcare Epidemiology of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:114-24.

61. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 2007;35:183-9.

62. 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;65:319-25.

63. Leibovitz E. Neonatal candidosis: clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 Suppl 1:69-73.

64. Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *J Postgrad Med* 2005;51 Suppl 1:S27-9.

65. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics* 2001;107:E1.

66. Benjamin DK, Jr., Ross K, McKinney RE, Jr., Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with

- coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000;106:712-8.
67. Stoll BJ. Neonatal infections: a global perspective. In: Remington J KJ, ed. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:26-57.
68. Gardner SL. Sepsis in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009;21:121-41, vii.
69. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 2006;117:67-74.
70. Miall-Allen VM, Whitelaw AG, Darrell JH. Ticarcillin plus clavulanic acid (Timentin) compared with standard antibiotic regimes in the treatment of early and late neonatal infections. *Br J Clin Pract* 1988;42:273-9.
71. Snelling S, Hart CA, Cooke RW. Ceftazidime or gentamicin plus benzylpenicillin in neonates less than forty-eight hours old. *J Antimicrob Chemother* 1983;12 Suppl A:353-6.
72. Gaiind R, Kasana, D., Chellani, H., Salhan, R.N. Antibiotics in Neonatal Intensive Care Units: A Review. *Neonatology* 2007;21.
73. Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005091.
74. Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2007;67:135-41.
75. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000;355:973-8.
76. Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39:219-26.
77. Maayan-Metzger A, Barzilai A, Keller N, Kuint J. Are the "good old" antibiotics still appropriate for early-onset neonatal sepsis? A 10 year survey. *Isr Med Assoc J* 2009;11:138-42.
78. Sadow KB, Derr R, Teach SJ. Bacterial infections in infants 60 days and younger: epidemiology, resistance, and implications for treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:611-4.
79. Brown JC, Burns JL, Cummings P. Ampicillin use in infant fever: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:27-32.
80. Posfay-Barbe KM, Wald ER. Listeriosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:228-33.
81. Hindmarsh KW, Nation RL, Williams GL, John E, French JN. Pharmacokinetics of gentamicin in very low birth weight preterm infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:649-53.
82. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:81-90.
83. Metsvaht T, Ilmoja ML, Parm U, Maipuu L, Merila M, Lutsar I. Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis. *Acta Paediatr* 2010;99:665-72.
84. Haffejee IE. A therapeutic trial of cefotaxime versus penicillin-gentamicin for severe infections in children. *J Antimicrob Chemother* 1984;14 Suppl B:147-52.
85. Hall MA, Ducker DA, Lowes JA, et al. A randomised prospective comparison of cefotaxime versus netilmicin/penicillin for treatment of suspected neonatal sepsis. *Drugs* 1988;35 Suppl 2:169-77.
86. de Louvois J, Dagan R, Tessin I. A comparison of ceftazidime and aminoglycoside based regimens as empirical treatment in 1316 cases of suspected sepsis in the newborn. European Society for Paediatric Infectious Diseases--Neonatal Sepsis Study Group. *Eur J Pediatr* 1992;151:876-84.
87. Low DC, Bissenden JG, Wise R. Ceftazidime in neonatal infections. *Arch Dis Child* 1985;60:360-4.
88. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, al. e. Comparison of antimicrobial spectra. In: *The Sanford Guide to antimicrobial therapy* 2008. Sperryville, Virginia, USA: Antimicrobial Therapy; 2008:65-70.
89. Bryan CS, John JF, Jr., Pai MS, Austin TL. Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. Relationship to drug resistance. *Am J Dis Child* 1985;139:1086-9.

90. Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman JM. Impact of empiric antibiotic use on development of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase bacteria in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:314-8.
91. Craft A, Finer N. Nosocomial coagulase negative staphylococcal (CoNS) catheter-related sepsis in preterm infants: definition, diagnosis, prophylaxis, and prevention. *J Perinatol* 2001;21:186-92.
92. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F198-200.
93. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK, Jr. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006;118:717-22.
94. Venkatesh MP, Placencia F, Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonate and child: an update. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;17:120-7.
95. Krediet TG, Mascini EM, van Rooij E, et al. Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci causing sepsis in a neonatal intensive care unit over an 11-year period. *J Clin Microbiol* 2004;42:992-5.
96. Reusch M, Ghosh P, Ham C, Klotchko A, Singapuri S, Everett G. Prevalence of MRSA colonization in peripartum mothers and their newborn infants. *Scand J Infect Dis* 2008;40:667-71.
97. de Almeida Silva H, Steffen Abdallah VO, Carneiro CL, Gontijo PP. Infection and colonization by *Staphylococcus aureus* in a high risk nursery of a Brazilian teaching hospital. *Braz J Infect Dis* 2003;7:381-6.
98. Andrews WW, Schelonka R, Waites K, Stamm A, Cliver SP, Moser S. Genital tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk of vertical transmission in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2008;111:113-8.
99. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control* 1995;23:87-94.
100. Lawrence SL, Roth V, Slinger R, Toye B, Gaboury I, Lemyre B. Cloxacillin versus vancomycin for presumed late-onset sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit and the impact upon outcome of coagulase negative staphylococcal bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2005;5:49.
101. Blayney MP, Al Madani M. Coagulase-negative staphylococcal infections in a neonatal intensive care unit: In vivo response to cloxacillin. *Paediatr Child Health* 2006;11:659-63.
102. Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics* 2000;106:1387-90.
103. Gordon A, Isaacs D. Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:231-6.
104. Chapman RL, Faix RG. Persistent bacteremia and outcome in late onset infection among infants in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:17-21.
105. Martins L, Fernandes A, Fontes D, Serrano A, Ornelas H. Sépsis associadas aos cateteres venosos centrais. *Acta Paediatr Port* 2010;41:5-7.
106. Benjamin DK, Jr., Miller W, Garges H, et al. Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics* 2001;107:1272-6.
107. Benjamin DK, Jr., DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:543-7.
108. Kicklighter SD. Antifungal Agents and Fungal Prophylaxis in the Neonate. *Neoreviews* 2002:e543-7.
109. Odio CM, Umana MA, Saenz A, Salas JL, McCracken GH, Jr. Comparative efficacy of ceftazidime vs. carbenicillin and amikacin for treatment of neonatal septicemia. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:371-7.
110. Moreira ME. [Controversies about the management of invasive fungal infections in very low birth weight infants]. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:S52-8.
111. Zaoutis T, Walsh TJ. Antifungal therapy for neonatal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:592-7.
112. Wurthwein G, Groll AH, Hempel G, Adler-Shohet FC, Lieberman JM, Walsh TJ. Population pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:5092-8.

113. Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics* 2003;111:964-8.
114. Fanos V, Cataldi L. Antibacterial-induced nephrotoxicity in the newborn. *Drug Saf* 1999;20:245-67.
115. Pessoa-Silva CL, Meurer Moreira B, Camara Almeida V, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *J Hosp Infect* 2003;53:198-206.
116. Gupta A, Ampofo K, Rubenstein D, Saiman L. Extended spectrum beta lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a review of the literature. *J Perinatol* 2003;23:439-43.
117. Calil R, Marba ST, von Nowakowski A, Tresoldi AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control* 2001;29:133-8.
118. Gonzalez Santacruz M, Tarazona Fargueta JL, Ferrandis Rodriguez P, Tapia Collados C, Jimenez Cobo B. [Comparison of two gentamicin dosing schedules in the newborn]. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:581-8.
119. Kim KS. Comparison of gentamicin and kanamycin alone and in combination with ampicillin in experimental *Escherichia coli* bacteremia and meningitis. *Pediatr Res* 1985;19:1152-5.
120. Kim KS. Comparison of cefotaxime, imipenem-cilastatin, ampicillin-gentamicin, and ampicillin-chloramphenicol in the treatment of experimental *Escherichia coli* bacteremia and meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:433-6.
121. Marget W, Seeliger HP. *Listeria monocytogenes* infections--therapeutic possibilities and problems. *Infection* 1988;16 Suppl 2:S175-7.
122. Espaze EP, Reynaud AE. Antibiotic susceptibilities of *Listeria*: in vitro studies. *Infection* 1988;16 Suppl 2:S160-4.
123. Bortolussi RM, T. L. Listeriosis. In: Remington J KJ, ed. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:465-83.
124. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, Mason EO, Jr., Kaplan SL. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near-term previously healthy neonates. *Pediatrics* 2006;118:874-81.
125. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1052-6.
126. Gordon A, Isaacs D. Late onset neonatal Gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:25-9.
127. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87:540-6.
128. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985;145:1621-9.
129. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1127-33.
130. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Evangelista AT, Yee YC, Sahm DF. Stable antimicrobial susceptibility rates for clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the 2001-2003 tracking resistance in the United States today surveillance studies. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 2:S89-98.
131. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
132. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002;40:852-6.
133. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of lowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002;40:1298-302.
134. Rowen JL, Tate JM. Management of neonatal candidiasis. *Neonatal Candidiasis*

- Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1007-11.
135. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
136. Linder N, Klinger G, Shalit I, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:663-7.
137. Adler-Shohet F, Waskin H, Lieberman JM. Amphotericin B lipid complex for neonatal invasive candidiasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F131-3.
138. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:939-59, viii-ix.
139. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993;92:431-5.
140. Isaacs D, Wilkinson AR, Moxon ER. Duration of antibiotic courses for neonates. *Arch Dis Child* 1987;62:727-8.
141. Kaiser JR, Cassat JE, Lewno MJ. Should antibiotics be discontinued at 48 hours for negative late-onset sepsis evaluations in the neonatal intensive care unit? *J Perinatol* 2002;22:445-7.
142. Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F72-4.
143. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi P. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F167-73.
144. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004;118:229-41.
145. Caicedo RA, Schanler RJ, Li N, Neu J. The developing intestinal ecosystem: implications for the neonate. *Pediatr Res* 2005;58:625-8.
146. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999;29:253-8.
147. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:58-66.
148. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003850.
149. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356:2483-95.
150. McCrossan BA, McHenry E, O'Neill F, Ong G, Sweet DG. Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F454-8.
151. Clerihew L, McGuire W. Antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: UK national survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F238-9.
152. Burwell LA, Kaufman D, Blakely J, Stoll BJ, Fridkin SK. Antifungal prophylaxis to prevent neonatal candidiasis: a survey of perinatal physician practices. *Pediatrics* 2006;118:e1019-26.
153. Inglis GD, Jardine LA, Davies MW. Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with umbilical artery catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004697.
154. Inglis GD, Jardine LA, Davies MW. Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004338.
155. DeJonge M, Burchfield D, Bloom B, et al. Clinical trial of safety and efficacy of INH-A21 for the prevention of nosocomial staphylococcal bloodstream infection in premature infants. *J Pediatr* 2007;151:260-5, 5 e1.
156. Isaacs D, Moxon ER. *Handbook of neonatal infections. A practical guide.* London: WB Saunders; 1999.
157. Young T, Mangum o. *Neofax: a manual of drugs used in neonatal care . 23th ed.* Montvale, NJ: Acorn Publishing, Thomson Reuters; 2010.

Anexos

Tabela I
 PNCI – Dados Gerais

	Total RN		RNMBP		RNEBP	
	2008	2009	2008	2009	2008	2009
Características gerais						
Nº UCIN	18	16	18	16	18	16
Nº internamentos	5244	4930	834 (15,9%)	842 (17,1%)	305 (5,8%)	337 (6,8%)
PN médio (g)	2489	2455	1085	1064	776	772
Σ dias internamento	74992	75100	33685 (45%)	34792 (46%)	15724 (21%)	16758 (22%)
Vigilância média (dias)	14.3	15.2	40.4	41.3	51.6	49.7
Fatores de risco para IACS						
TET ^a	28.2	21.6	30.4	25.5	41.3	36.1
CVC ^b	25.6	26.2	33.1	33.6	37.1	37.5
MBP/EBP (%)			15.9	17.1	5.8	6.8
% RN cirúrgicos	3.7	3.1	6.5	6.2	13.1	12.2

^a razão de utilização de TET= (nº dias CVC/ nº dias internamento) x 100

^b razão de utilização de CVC = (nº dias TET/nº dias UCIN) x 100

Tabela II
PNCI - Episódios Infeciosos Registrados

	2008	2009
Internamentos (n)	5244	4930
Episódios infecciosos registrados (n)	1154	1133
Infecção Congénita (%)	48	44
Infecção da Comunidade (%)	5	4
IACS (%)	47	52

Tabela III
 PNCI (2008/2009) – IACS

	Total RN		RNMBP		RNEBP	
	2008	2009	2008	2009	2008	2009
Doentes c/ IACS (n)	443/5244 (8,4%)	483/4930 (9.8%)	283	305	157	174
Casos de IACS(n)	540 (1.2casos/RN)	590 (1.2casos/RN)	359	403	217	263
Peso médio (g)	1483	1508	970	969	775	770
Mortalidade (%)	0.3	0.4	1.7	2.3	3.9	3.9
Apresentação clínica						
Sépsis (n)	492	551	331	372	201	239
Sépsis+ (pneumonia ou ECN) (n)	271	310	184	220	113	147
RN c/ Pneumonia (%)	1.0	1.0	4.4	5.1	8.2	10.7
RN c/ ECN (%)	1.3	1.0	5.5	4.4	9.8	7.4

Tabela IV
 PNCI – Padrões de resistência antimicrobiana

	Isolados (n)	Isolados testados susceptibilidade antibiótica (n)	Resistência n (%)
<i>S. epidermidis</i>	251	Vancomicina	239 0 (0)
		Metilina	125 116 (93)
<i>S. aureus</i>	73	Vancomicina	41 0 (0)
		Metilina	44 6 (14)
<i>E. coli</i>	29	Ampicilina	26 15 (58)
		Gentamicina	25 2 (8)
		Cefotaxime	14 4 (29)
<i>Enterococcus spp.</i>	17	Vancomicina	6 0 (0)
		Ampicilina	14 1? (7)
		Gentamicina	14 6 (43)
<i>Pseudomonas spp.</i>	10	Ceftazidime	6 0 (0)

Tabela V
Indicações para tratamento empírico da sépsis neonatal

SNiP	SNiT	Sépsis Fúngica ^c
a) ≥ 3 factores de risco ^a	a) rastreio	a) forte suspeita clínica
b) líquido amniótico com cheiro fétido	séptico positivo	b) IG < 25 semanas
c) 2 factores de risco + rastreio séptico ^b positivo	b) forte suspeita clínica	c) trombocitopenia (<150000/ul) aquando da colheita de HC
d) forte suspeita clínica		d) IG: 25-27 semanas + história de exposição a C3G ou carbapenemos (7 dias anteriores à HC)

^aFactores de risco: baixo PN ou prematuridade; doença febril materna com evidência de infecção bacteriana nas 2 semanas antes do parto; líquido amniótico com cheiro fétido ou com mecónio; RPM>24h; um exame ginecológico não esterilizado ou >3 exames esterilizados durante o parto; trabalho de parto prolongado(1^o+2^o estadios >24h); asfixia perinatal (Índice de Apgar<4 no 1^o minuto). Adaptado de^{69,70}

^b Leucócitos totais <7500 ou >40000/mm³; neutrófilos totais <1500mm³; neutrófilos Imaturos/neutrófilos totais > 0,2; micro-VS > 15mm na 1^ahora, PCR positiva(>1mg/dL). Adaptado de⁷¹

^c adaptado de⁷²

