

SÉPSIS NO RECÉM-NASCIDO DE MUITO BAIXO PESO

ALBERTO COSTA, HERCÍLIA GUIMARÃES, AGOSTINHA SOUTO, ANGELINA MARTINS, CONCEIÇÃO D'OREY, MÁRIO MATEUS, GORETT SILVA, NORBERTO TEIXEIRA SANTOS

Departamento de Pediatria/Neonatologia. Hospital de São João. Porto

RESUMO

A sépsis é uma patologia frequente no período neonatal, sendo o baixo peso ao nascer o factor de risco isolado mais importante. Com o objectivo de determinar a prevalência de infecção nosocomial nos recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP), conhecer a flora microbiana e a mortalidade destes doentes, os autores analisaram retrospectivamente os processos clínicos dos RNMBP internados na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) do Hospital de S. João nos anos de 1993 e 1994. Dos 1091 recém-nascidos internados nestes 2 anos, 112 eram RNMBP (10%). Destes, 48 tiveram sépsis - 31 (28%) sépsis confirmada e 17 (15%) sépsis provável. Os agentes mais frequentemente encontrados foram o *Estafilococo epidermidis* (44%) e a *Klebsiella pneumoniae* (21%). Faleceram 13 doentes (27%) sendo a infecção causa de morte em 9 (19%). Os nossos resultados confirmam a importância da infecção neonatal nosocomial o que deve implicar o cumprimento rigoroso das normas de assepsia e uma política de antibióticos adequada.

SUMMARY

Sepsis in New-Borns with Very Low Birth Weight

Sepsis is a common pathology during the neonatal period. Low-birth weight is the most important isolated risk factor. With the purpose of determining the prevalence of nosocomial infection in new-borns of very low birth weight (VLBW), finding the microbial flora and the mortality of these patients, the authors retrospectively analysed the clinical processes of the hospitalized VLBW in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) in S. João Hospital in 1993 and 1994. Of the 1091 new-borns admitted to the hospital in these two years, 112 were VLBW (10%). Of these, 48 had sepsis - 31 (28%) confirmed sepsis and 17 (15%) probable sepsis. The agents most commonly found were *Staphylococcus epidermidis* (44%) and *Klebsiella pneumoniae* (21%). Thirteen patients (27%) died, with infection as the cause of death in nine (19%). Our results confirm the importance of nosocomial neonatal infection, which should involve the strict observance of the assepsia norms and a proper policy of antibiotics.

INTRODUÇÃO

A sépsis ocorre em cerca de 1/1000 nos recém-nascidos de termo, incidência esta que sobe para 160/1000 nos recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP). A mortalidade oscila entre 10% a 50% sendo mais elevada nos RNMBP e também na sépsis devida a *Estreptococo* do grupo B. O conhecimento da epidemiologia das diferentes Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) é importante na prevenção e tratamento desta patologia¹.

O baixo peso é isoladamente a variável mais importante na predisposição para a sépsis².

O objectivo deste estudo foi o de: 1-Determinar a prevalência de infecção nosocomial nos RNMBP hospitali-

zados na UCIN nos anos de 1993 e 1994; 2-Conhecer a flora microbiana e a mortalidade destes RNMBP.

MATERIAL E MÉTODOS

Dos 1091 processos clínicos dos recém-nascidos hospitalizados nos anos de 1993 e 1994 no nosso serviço, foram seleccionados os referentes a RNMBP, correspondendo a 112 casos (10%). Destes foram analisados 48 com o diagnóstico de sépsis neonatal. Definimos sépsis confirmada quando a hemocultura era positiva e sépsis provável sempre que os sinais clínicos de infecção se associavam a alterações hematológicas e/ou elevação dos reagentes de fase aguda.

Os doentes foram caracterizados em relação a: idade gestacional, peso de nascimento, necessidade de ventilação mecânica e utilização de alimentação parentérica. Foram analisados os resultados analíticos e os agentes infecciosos encontrados nas hemoculturas, o tipo da terapêutica antibiótica, bem como a mortalidade durante o internamento.

Os resultados das características clínicas dos doentes são expressos em média + desvio padrão e as frequências em percentagens.

RESULTADOS

Dos 1091 recém-nascidos internados na UCIN do Hospital de S. João nos anos de 1993-1994, 112 (10%) eram RNMBP. Destes, 48 tiveram sépsis (43%), sendo 31 (28%) sépsis confirmada e 17 (15%) sépsis provável. Das sépsis confirmadas 3 foram precoces ocorrendo nas primeiras 72 horas de vida e 28 foram tardias – Fig.1 e Quadro 1.

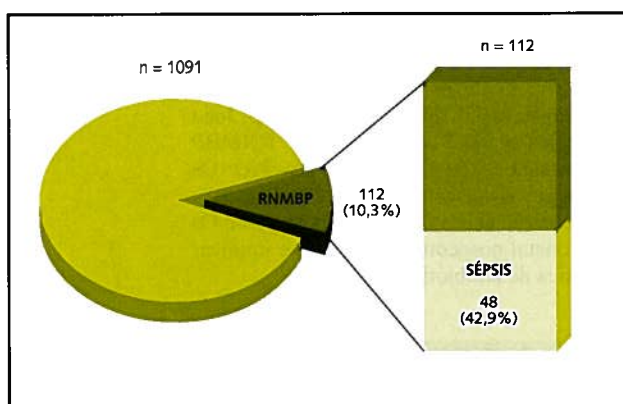


Fig. 1 – Sépsis nos recém nascidos de muito baixo peso (RNMBP) internados na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do H. S. João em 1993-1994.

O peso destes recém-nascidos foi de 1216 ± 210 (650 - 1480) gramas, a idade gestacional de $31,4 \pm 2,4$ (24 - 36) semanas e a idade de diagnóstico de $10,2 \pm 8$ (1 - 37) dias de vida.

Dos 48 doentes com sépsis, 42 foram submetidos a ventilação mecânica (88%) e 34 receberam alimentação parentérica (71%).

Os agentes mais frequentemente encontrados nas hemoculturas foram o *Estafilococo epidermidis* (44%) e a *Klebsiella pneumoniae* (21%). Em 3 casos o agente foi a *Candida albicans* e em outros 3 a *Pseudomonas aeruginosa* – Fig. 2.

Nas sépsis precoce os agentes encontrados foram em 2 deles o *Estafilococo epidermidis* e no outro a *Klebsiella pneumoniae*.

Registaram-se em 6 e 1 doentes respectivamente 2 e 3 hemoculturas positivas. Este último teve um internamento prolongado, tendo sido submetido a 3 intervenções cirúrgicas como complicação de enterocolite necrosante.

Faleceram 13 (27%) recém-nascidos dos quais 9 (19%) com sépsis.

Dos falecidos no decurso da infecção, 3 tiveram sépsis por *Candida albicans*, 3 por *Estafilococo coagulase negati-*

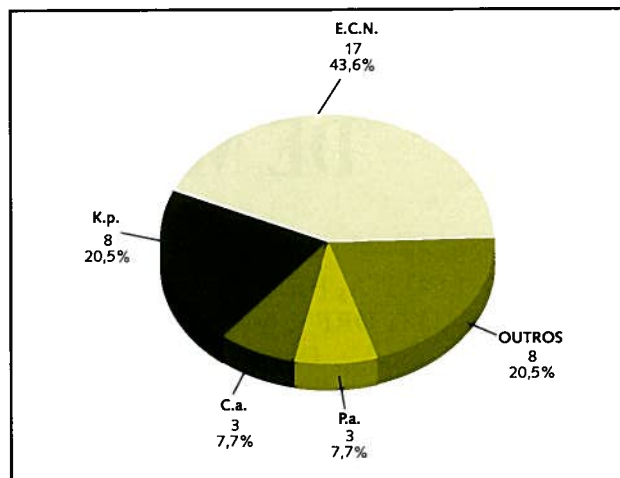


Fig. 2 – Agentes infecciosos identificados nas hemoculturas. E.C.N. – *Estafilococo coagulase negativo*; K.p. – *Klebsiella pneumoniae*; C.a. – *Candida albicans*; *Pseudomonas aeruginosa*

vo, 2 por *Klebsiella pneumoniae* e 1 por *Pseudomonas aeruginosa*. Os 3 recém-nascidos que tiveram sépsis por *Candida albicans* faleceram (doentes nº 8, 19, 24), dois receberam terapêutica com Anfotericina B, enquanto que no outro caso o resultado da hemocultura foi conhecido apenas após a morte (doente nº 24). Dois deles tinham um peso de nascimento inferior a 1000 gramas e o outro foi o doente já referido com internamento de 90 dias e sujeito a 3 intervenções cirúrgicas (doente nº 8). O tempo de terapêutica antibiótica foi superior a 3 semanas nestes 3 casos.

Os antibióticos utilizados no início da terapêutica foram na maioria dos casos a associação de ampicilina com gentamicina, sendo posteriormente modificada consoante o agente encontrado na hemocultura e a sua sensibilidade aos antibióticos – Quadro 1.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo confirmam a elevada incidência de sépsis no RNMBP, que foi de 28% na sépsis confirmada e 15% na sépsis provável. Este valor é superior aos 16% descrito na literatura internacional para grandes centros de referência, sendo provavelmente resultante do modo como definimos sépsis confirmada³⁻⁵.

A prevalência de infecção nosocomial, que por definição é adquirida em meio hospitalar, foi nestes recém-nascidos de muito baixo peso de 25%, o que corresponde ao número de casos de sépsis tardias.

A sépsis neste grupo é uma patologia grave, tendo ocorrido a morte em 19% dos casos, valor que é semelhante ao encontrado na literatura³⁻⁵.

É de realçar a elevada incidência de hemoculturas positivas na nossa casuística (70%). A articulação do neonatologista e do patologista clínico é fundamental para antecipar os resultados.

A associação de ampicilina com gentamicina, que foi a mais frequentemente utilizada, antes dos resultados das hemoculturas e dos testes de sensibilidade aos antibióticos, parece ser pouco eficaz na sépsis nosocomial pela

Quadro 1 – Doentes com Sepsis Confirmada : agentes microbianos, antibióticos utilizados, complicações associadas e resultados.

Nº doente	Agente microbiano	Complicação associada	Antibiótico utilizado	Resultado (dia ocorrência)
1	Klebsiella pneumoniae	NEC-Peritonite	Cefota+Amica+Metronid	Falecido (D 9)
2	Pseudomonas aeruginosa (1) Citrobacter freundii (2)		Ceftazidima+Amica+Vanco (1) Aztreonam+Piperacilina (2)	Alta (D 93)
3	Citrobacter freundii		Ceftazidima+Amica	Transferido (D11)
4*	Estafilococo epidermidis	Exsang+Hipotensão	Cefota+Vanco	Falecido (D 10)
5*	Estafilococo epidermidis		Ceftazidima+Ampi	Transferido (D12)
6	Estafilococo epidermidis	NEC	Cefota+Vanco+Metronid,dp Ceftazidima+Amica+Vanco	Falecido (D 16)
7	Escherechia coli (1) Estafilococo epidermidis (2)		Ceftazidima+ Amica+Vanco (1) Imipenem+ Amica (2)	Transferido (D48)
8	Klebsiella pneumoniae (1) Estafilococo epidermidis (2) Candida albicans (3)	NEC 3 CIRURGIAS	Ceftazidima+Amica+Metronid (1) Ceftazidima+Amica+Vanco (2) Ceftazidima+Vanco+Anfoter B (3)	Falecido (D 90)
9	Pseudomonas aeruginosa		Ceftazidima+Amica+Vanco	Falecido (D7)
10	Estafilococo epidermidis		Amica+Vanco	Alta (D75)
11	Pseudomonas aeruginosa		Ceftazidima+Amica	Alta (D 45)
12	Estafilococo epidermidis		Cefota+Vanco	Alta (D 43)
13	Estafilococo epidermidis		Cefota+Vanco	Alta (D 40)
14	Estafilococo epidermidis		Ceftazidima+Amica	Alta (D 37)
15	Acinetobacter calcoaceticus(1) Estafilococo epidermidis (2)		Ampi+Genta (1) Cefota+Amica (2)	Alta (D37)
16	Estafilococo epidermidis (1) Estafilococo aureus (2)		Cefota+Amica+Vanco (1) Cefota+Amica+Vanco (2)	Alta (D20)
17	Estafilococo epidermidis		Cefota+Amica+Vanco	Transferido (D21)
18	Estafilococo epidermidis		Ampi+Genta	Transferido (D30)
19	Klebsiella pneumoniae(1) Candida albicans(2)		Cefota+Amica+Vanco(1) Anfoter B+Imipenem (2)	Falecido (D30)
20*	Klebsiella pneumoniae		Cefota+Amica+Vanco	Transferido (D30)
21	Klebsiella pneumoniae		Cefota+Amica, dp Imipenem	Alta (D 45)
22	Enterobacter cloacae (1) Klebsiella pneumoniae (2)		Cefota+Amica+Vanco (1) Ceftazidima+Amica (2)	Transferido (D30)
23	Estafilococo epidermidis		Cefota+Amica+Vanco	Transferido (D30)
24	Candida albicans	Amniotite+Exsang+NEC	Cetazidima+Amica+Vanco	Falecido (D 21)
25	Estafilococo epidermidis		Cefota+Vanco	Alta (D 37)
26	Estafilococo epidermidis		Cefota+Vanco	Alta (D45)
27	Klebsiella pneumoniae	NEC	Cefota+Genta+Metronid, dp Ceftazidima+Amica+Vanco	Alta (D70)
28	Estafilococo epidermidis		Cefota+Vanco	Falecido (D 16) Choque séptico
29	Klebsiella pneumoniae		Cefota+Amica+Vanco	Falecido (D34) CID
30	Escherechia coli		Cefota+Amica	Alta (D 57)
31	Enterobacter cloacae		Ceftazidima+Amica	Alta (D 29)

*Sepsis precoce.

(1), (2), (3) Correspondência entre o antibiótico utilizado e o agente microbiano.

Vanco-Vancomicina; Cefota-Cefotaxima; Amica-Amicacina; Genta-Gentamicina; Ampi-Ampicilina; Anfoter B-Anfoterecina B; Metronid-Metronidazol

NEC-enterocolite necrosante; Exsang=Exsanguíneo-transfusão; CID-Coagulação intravascular disseminada; dp-terapêutica subsequente

A exceção do caso 8 e do caso 16, todos os outros utilizaram a associação de Ampicilina+Gentamicina previamente, antes dos resultados das hemoculturas.

elevada incidência de infecção pelo *Estafilococo epidermidis* (44%)⁶⁻⁸.

O grande número de sépsis por *Estafilococo epidermidis* está de acordo com a literatura a qual refere que 31% de todas as infecções nosocomiais em UCIN são devidas a estes agentes⁹. Muitos são os autores que estudam este problema. Recentemente surgiram estudos experimentais da infusão contínua de vancomicina em pequenas doses profiláticas adicionada a alimentação parenteral^{10,11}. No entanto, esta conduta poderá levar ao aparecimento de estirpes resistentes^{12,13}. Assim pensamos que a medida preventiva mais eficaz será a assépsia rigorosa no manuseamento destes RNMBP.

Relativamente aos doente n°s 4, 5 e 18, julgamos que estes poderão corresponder a contaminação no momento da colheita para a hemocultura. Apesar de estar descrito o *Estafilococo epidermidis* como agente de sépsis precoce tal ocorre raramente⁹.

No nosso estudo o segundo agente mais frequentemente encontrado como causa de sépsis foi a *Klebsiella pneumoniae*. As enterobactérias, comensais do aparelho digestivo, causam infecções oportunistas nestes recém-nascidos com imaturidade imunológica, podendo a contaminação ocorrer quer na passagem pelo canal de parto quer pelo contacto através das mãos¹⁴.

A duração da terapêutica antibiótica maior que 3 semanas no RNMBP foi provavelmente o factor de risco mais importante no desenvolvimento de candidíase sistémica, pois o uso prolongado de antibioterapia aumenta a possibilidade de sépsis por este agente². A mortalidade por esta infecção é muito elevada e no nosso estudo a morte ocorreu nos três casos de crianças infectadas.

As três crianças que tiveram sépsis por *Pseudomonas aeruginosa*, foram sujeitas a ventilação mecânica. É conhecido o contributo do ar humidificado do sistema de ventilação como meio de cultura para este agente hidrofílico². De referir que em seis dos recém-nascidos deste estudo, foi identificado este agente no tubo endotraqueal e exsudato ocular, embora não tivessem sépsis.

Os nossos resultados confirmam a importância da infecção neonatal nosocomial o que obriga ao cumprimento rigoroso das normas de assepsia nas UCINs, uma política de antibióticos adequada e a actuação sobre as condições que levam ao nascimento de crianças de baixo peso.

BIBLIOGRAFIA

1. PRUDENT L M, VAIN N E: Sepsis. In *Current Therapy in Neonatal-Perinatal Medicine-2*: Nicholas M Nelson Philadelphia - B C Decker Inc 1990: 357-361
2. ISAACS D, MOXON E R: In *Neonatal Infections*. Oxford - Butterworth-Heinemann 1991:1-51
3. HACK M, HORBAR J D, MALLOY M H, TYSON J E, WRIGHT E, WRIGHT L: Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development neonatal network. *Pediatrics* 1991; 87:587-597
4. The investigators of Vermont-Oxford Trials Network. The Vermont-Oxford Trials Network: Very Low Birth Weight Outcomes for 1990. *Pediatrics* 1993; 91:540-545
5. HEMMING V G, OVERALL J C, BRITT M R: Nosocomial infections in a newborn intensive-care unit. *N Engl J Med* 1976; 294: 1310-6
6. TRELUYER J M, BOMPARD Y, GANTZER A, CHASTEL A, AUFRANT C: Septicémies néonatales: diagnostic biologique et antibiothérapie. *Arch Fr Pédiatr* 1991; 48: 317-21
7. BRADLEY J S: Management of neonates with suspected sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:343-345
8. PROBER C G, STEVENSON D K, BENITZ W E: The use of antibiotics in neonates weighing less than 1200 grams. *Pediatric Infect Dis J* 1990; 9:111-121
9. HALL S L: Coagulase-negative staphylococcal infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:57-67
10. SPAFFORD P S, SINKIN R A, COX C, REUBENS L, POWELL K R: Prevention of central venous catheter-related coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. *J Pediatrics* 1994; 125: 259-263
11. KACICA M A, HORGAN M J, OCHOA L, SANDLER R, LEPOW M L, VENEZIA R A: Prevention of gram-positive sepsis in neonates weighing less than 1500 grams. *J Pediatrics* 1994; 125: 253-258
12. SCHWALBE R S, STAPLETON J T, GILLIGAN P H: Emergence of Vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 1987; 316 : 927-931
13. PATRICK C H, JOHN J F, LEVKOFF A H, ATKINS L M: Relatedness of strains of methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* colonizing hospital personnel and producing bacteremias in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1992, 11 : 935-940
14. BORDERON J C, TABARLY J L, LAUGIER J: La colonisation par enterobactéries pendant la première semaine de la vie. *Arch Fr Pédiatr* 1978; 35: 406-415

Quadro 1 – Doentes com Sepsis Confirmada : agentes microbianos, antibióticos utilizados, complicações associadas e resultados.

Nº doente	Agente microbiano	Complicação associada	Antibiótico utilizado	Resultado (dia ocorrência)
1	Klebsiella pneumoniae	NEC-Peritonite	Cefota+Amica+Metronid	Falecido (D 9)
2	Pseudomonas aeruginosa (1) Citrobacter freundii (2)		Ceftazidima+Amica+Vanco (1) Aztreonam+Piperacilina (2)	Alta (D 93)
3	Citrobacter freundii		Ceftazidima+Amica	Transferido (D11)
4*	Estafilococo epidermidis	Exsang+Hipotensão	Cefota+Vanco	Falecido (D 10)
5*	Estafilococo epidermidis		Ceftazidima+Ampi	Transferido (D12)
6	Estafilococo epidermidis	NEC	Cefota+Vanco+Metronid,dp Ceftazidima+Amica+Vanco	Falecido (D 16)
7	Escherechia coli (1) Estafilococo epidermidis (2)		Ceftazidima+ Amica+Vanco (1) Imipenem+Amica (2)	Transferido (D48)
8	Klebsiella pneumoniae (1) Estafilococo epidermidis (2) Candida albicans (3)	NEC 3 CIRURGIAS	Ceftazidima+Amica+Metronid (1) Ceftazidima+Amica+Vanco (2) Ceftazidima+Vanco+Anfoter B (3)	Falecido (D 90)
9	Pseudomonas aeruginosa		Ceftazidima+Amica+Vanco	Falecido (D7)
10	Estafilococo epidermidis		Amica+Vanco	Alta (D75)
11	Pseudomonas aeruginosa		Ceftazidima+Amica	Alta (D 45)
12	Estafilococo epidermidis		Cefota+Vanco	Alta (D 43)
13	Estafilococo epidermidis		Cefota+Vanco	Alta (D 40)
14	Estafilococo epidermidis		Ceftazidima+Amica	Alta (D 37)
15	Acinetobacter calcoaceticus(1) Estafilococo epidermidis (2)		Ampi+Genta (1) Cefota+Amica (2)	Alta (D37)
16	Estafilococo epidermidis (1) Estafilococo aureus (2)		Cefota+Amica+Vanco (1) Cefota+Amica+Vanco (2)	Alta (D20)
17	Estafilococo epidermidis		Cefota+Amica+Vanco	Transferido (D21)
18	Estafilococo epidermidis		Ampi+Genta	Transferido (D30)
19	Klebsiella pneumoniae(1) Candida albicans(2)		Cefota+Amica+Vanco(1) Anfoter B+Imipenem (2)	Falecido (D30)
20*	Klebsiella pneumoniae		Cefota+Amica+Vanco	Transferido (D30)
21	Klebsiella pneumoniae		Cefota+Amica, dp Imipenem	Alta (D 45)
22	Enterobacter cloacae (1) Klebsiella pneumoniae (2)		Cefota+Amica+Vanco (1) Ceftazidima+Amica (2)	Transferido (D30)
23	Estafilococo epidermidis		Cefota+Amica+Vanco	Transferido (D30)
24	Candida albicans	Amniotite+Exsang+NEC	Cetazidima+Amica+Vanco	Falecido (D 21)
25	Estafilococo epidermidis		Cefota+Vanco	Alta (D 37)
26	Estafilococo epidermidis		Cefota+Vanco	Alta (D45)
27	Klebsiella pneumoniae	NEC	Cefota+Genta+Metronid, dp Ceftazidima+Amica+Vanco	Alta (D70)
28	Estafilococo epidermidis		Cefota+Vanco	Falecido (D 16) Choque séptico
29	Klebsiella pneumoniae		Cefota+Amica+Vanco	Falecido (D34) CID
30	Escherechia coli		Cefota+Amica	Alta (D 57)
31	Enterobacter cloacae		Ceftazidima+Amica	Alta (D 29)

*Sepsis precoce.

(1), (2), (3) Correspondência entre o antibiótico utilizado e o agente microbiano.

Vanco-Vancomicina; Cefota-Cefotaxima; Amica-Amicacina; Genta-Gentamicina; Ampicilina; Anfoter B-Anfoterecina B; Metronid-Metronidazol

NEC-enterocolite necrosante; Exsang=Exsanguíneo-transfusão; CID-Coagulação intravascular disseminada; dp-terapêutica subsequente

A exceção do caso 8 e do caso 16, todos os outros utilizaram a associação de Ampicilina+Gentamicina previamente, antes dos resultados das hemoculturas.

elevada incidência de infecção pelo *Estafilococo epidermidis* (44%)⁶⁻⁸.

O grande número de sépsis por *Estafilococo epidermidis* está de acordo com a literatura a qual refere que 31% de todas as infecções nosocomiais em UCIN são devidas a estes agentes⁹. Muitos são os autores que estudam este problema. Recentemente surgiram estudos experimentais da infusão contínua de vancomicina em pequenas doses profiláticas adicionada a alimentação parenteral^{10,11}. No entanto, esta conduta poderá levar ao aparecimento de estirpes resistentes^{12,13}. Assim pensamos que a medida preventiva mais eficaz será a assépsia rigorosa no manuseamento destes RNMBP.

Relativamente aos doentes n.ºs 4, 5 e 18, julgamos que estes poderão corresponder a contaminação no momento da colheita para a hemocultura. Apesar de estar descrito o *Estafilococo epidermidis* como agente de sépsis precoce tal ocorre raramente⁹.

No nosso estudo o segundo agente mais frequentemente encontrado como causa de sépsis foi a *Klebsiella pneumoniae*. As enterobactérias, comensais do aparelho digestivo, causam infecções oportunistas nestes recém-nascidos com imaturidade imunológica, podendo a contaminação ocorrer quer na passagem pelo canal de parto quer pelo contacto através das mãos¹⁴.

A duração da terapêutica antibiótica maior que 3 semanas no RNMBP foi provavelmente o factor de risco mais importante no desenvolvimento de candidíase sistémica, pois o uso prolongado de antibioterapia aumenta a possibilidade de sépsis por este agente². A mortalidade por esta infecção é muito elevada e no nosso estudo a morte ocorreu nos três casos de crianças infectadas.

As três crianças que tiveram sépsis por *Pseudomonas aeruginosa*, foram sujeitas a ventilação mecânica. É conhecido o contributo do ar humidificado do sistema de ventilação como meio de cultura para este agente hidrofílico². De referir que em seis dos recém-nascidos deste estudo, foi identificado este agente no tubo endotraqueal e exsudato ocular, embora não tivessem sépsis.

Os nossos resultados confirmam a importância da infecção neonatal nosocomial o que obriga ao cumprimento rigoroso das normas de assepsia nas UCINs, uma política de antibióticos adequada e a actuação sobre as condições que levam ao nascimento de crianças de baixo peso.

BIBLIOGRAFIA

1. PRUDENT L M, VAIN N E: Sepsis. In Current Therapy in Neonatal-Perinatal Medicine-2: Nicholas M Nelson Philadelphia - B C Decker Inc 1990: 357-361
2. ISAACS D, MOXON E R: In Neonatal Infections. Oxford - Butterworth-Heinemann 1991:1-51
3. HACK M, HORBAR J D, MALLOY M H, TYSON J E, WRIGHT E, WRIGHT L: Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development neonatal network. Pediatrics 1991; 87:587-597
4. The investigators of Vermont-Oxford Trials Network. The Vermont-Oxford Trials Network: Very Low Birth Weight Outcomes for 1990. Pediatrics 1993; 91:540-545
5. HEMMING V G, OVERALL J C, BRITT M R: Nosocomial infections in a newborn intensive-care unit. N Engl J Med 1976; 294: 1310-6
6. TRELUYER J M, BOMPARD Y, GANTZER A, CHASTEL A, AUFRANT C: Septicémies néonatales: diagnostic biologique et antibiothérapie. Arch Fr Pédiatr 1991; 48: 317-21
7. BRADLEY J S: Management of neonates with suspected sepsis. Pediatr Infect Dis J 1991; 10:343-345
8. PROBER C G, STEVENSON D K, BENITZ W E: The use of antibiotics in neonates weighing less than 1200 grams. Pediatric Infect Dis J 1990; 9:111-121
9. HALL S L: Coagulase-negative staphylococcal infections in neonates. Pediatr Infect Dis J 1991;10:57-67
10. SPAFFORD P S, SINKIN R.A, COX C, REUBENS L, POWELL K R: Prevention of central venous catheter-related coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. J Pediatrics 1994; 125: 259-263
11. KACICA M A, HORGAN M J, OCHOA L, SANDLER R, LEPOW M L, VENEZIA R A: Prevention of gram-positive sepsis in neonates weighing less than 1500 grams. J Pediatrics 1994; 125: 253-258
12. SCHWALBE R S, STAPLETON J T, GILLIGAN P H: Emergence of Vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. N Engl J Med 1987; 316 : 927-931
13. PATRICK C H, JOHN J F, LEVKOFF A H, ATKINS L M: Relatedness of strains of methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococcus colonizing hospital personnel and producing bacteremias in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1992, 11 : 935-940
14. BORDERON J C, TABARLY J L, LAUGIER J: La colonisation par enterobactéries pendant la première semaine de la vie. Arch Fr Pédiatr 1978; 35: 406-415