

## Sépsis Neonatal

M. SAMEIRO BARREIRINHO <sup>1</sup>, ANA GUEDES <sup>1</sup>, PAULA SOARES <sup>1</sup>, ANA CRISTINA BRAGA <sup>1</sup>,  
ANA C. BRAGA <sup>2</sup>, PEDRO OLIVEIRA <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais – Serviço de Pediatria  
Maternidade Júlio Dinis – Porto

<sup>2</sup> Universidade do Minho, Departamento de Produção e Sistemas

### Resumo

**Introdução:** A infecção é uma causa importante de mortalidade e morbidade no recém-nascido (RN). Os sinais e sintomas são frequentemente inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico. Geralmente o tratamento é iniciado antes da identificação do agente infeccioso, pelo que é fundamental o conhecimento dos microrganismos etiológicos mais frequentes para uma adequada opção terapêutica.

**Objectivos:** Avaliar a incidência de sépsis na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) e sua relação com factores de risco materno, idade gestacional e peso ao nascer, analisar as alterações laboratoriais associadas; identificar os agentes microbiológicos mais frequentes e sua sensibilidade aos antibióticos, de forma a avaliar a adequação da terapêutica instituída.

**Material e Métodos:** Revisão dos processos clínicos dos RNs internados na UCIN durante 1997. Incluíram-se os RNs com clínica e alterações laboratoriais compatíveis com sépsis, tivessem ou não hemoculturas positivas.

**Resultados:** Diagnosticaram-se 108 episódios de sépsis em 99 dos 454 RNs internados (incidência de 21.8%). A incidência de sépsis comprovada (com agente isolado na hemocultura) foi de 7.9%. Esta não variou significativamente com a idade gestacional, mas predominou nos RNs com menor peso ao nascer (valor estatisticamente significativo). Houve sinais precoces em 64.8% dos episódios e 38.4% dos RNs tinham um ou mais factores de risco materno. As alterações analíticas mais frequentemente encontradas foram o aumento da relação neutrófilos não segmentados/neutrófilos segmentados e a proteína C reactiva positiva. O *Staphylococcus epidermidis* foi o microrganismo identificado mais frequentemente, tanto na sépsis precoce como na tardia; seguiu-se a *Klebsiella pneumoniae* (apenas na tardia) e o *Streptococcus* do grupo B (apenas na precoce).

**Conclusões:** Constatou-se uma incidência de sépsis de 21.8%. Foi estatisticamente significativa a influência do peso ao nascer sobre a incidência de sépsis. Foram particularmente significativas, a existência de prematuridade nos RNs com sépsis tardia e a

presença de factores de risco infeccioso materno na sépsis precoce (principalmente nos RNs de termo). O *Staphylococcus epidermidis* foi o agente etiológico mais frequente tanto na sépsis precoce como na tardia. Seguiu-se a *Klebsiella pneumoniae* e o *Streptococcus* do grupo B. A terapêutica empírica adoptada na UCIN mostrou-se eficaz contra estes agentes.

**Palavras-Chave:** Infecção neonatal; incidência; factores de risco; agentes microbiológicos.

### Summary

#### Neonatal Sepsis

**Introduction:** Infection is an important cause of morbidity and mortality in the newborn. Signs and symptoms are often non-specific, impairing a correct diagnosis. Empirical therapy is usually started before the identification of the etiologic agent, the knowledge of the most frequent agents being a fundamental issue to choose therapy.

**Objectives:** To evaluate the incidence of sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) and its relation to maternal risk factors, gestational age and birth weight; to analyse associated laboratorial abnormalities; to identify the most frequent microbiological agents and their sensitivity to antibiotics in order to evaluate the adequacy of performed therapies.

**Material and Methods:** Clinical data from newborns admitted to the NICU during 1997 was reviewed. All patients with clinical and laboratorial abnormalities compatible with sepsis, whether blood cultures were positive or negative, were included.

**Results:** One hundred eight (108) episodes of sepsis in 99 out of 454 admitted newborns were diagnosed, corresponding to an incidence of 21.8%. The incidence of proved sepsis (isolated agent in blood culture) was 7.9%. Such incidence did not varied significantly with gestational age but was significantly higher in low birth weight newborns. In 64.8% of the cases, there were early signs and in 38.4% of the newborns one or more maternal risk factors were associated. The most frequent laboratorial abnormalities found were an increased nonsegmented/segmented neutrophils ratio, along with positive C reactive protein. *Staphylococcus epidermidis* was the agent most frequently implicated (either in early or late sepsis) followed by *Klebsiella pneumoniae* (only in late sepsis) and group B *Streptococcus* (only in early sepsis).

Correspondência: Ana Cristina Braga  
Serviço de Pediatria – Maternidade Júlio Dinis  
Largo da Maternidade  
4050 Porto

Aceite para publicação em 07/08/2000.  
Entregue para publicação em 09/05/2000.

**Conclusions:** The incidence of sepsis was 21.8%. Birthweight had statistically significant influence on the incidence of sepsis. The existence of prematurity in newborns was specially significant in late sepsis and the presence of maternal risk factors for infection in early sepsis (mainly in full-term newborns). *Staphylococcus epidermidis* was the most frequent agent in both types of sepsis (early and late), followed by *Klebsiella pneumoniae* and group B *Streptococcus*. The empirical therapy adopted in UCIN has shown to be effective against these infectious agents.

**Key-Words:** Neonatal infection; incidence; risk factors; microbiological agents.

### Introdução

Os avanços tecnológicos têm levado, nas últimas décadas, à sobrevivência de um número crescente de recém-nascidos (RNs) prematuros de idade gestacional progressivamente mais baixa. Esta população, de grande susceptibilidade à infecção, tem sido a razão da manutenção das infecções invasivas como causa importante de mortalidade e morbidade no RN apesar dos progressos ocorridos na antibioticoterapia e tratamento de suporte <sup>(1)</sup>.

A incidência de sépsis varia entre 1 e 4 por 1000 nados vivos para os RNs de termo e pré-termo, respectivamente, sendo o risco particularmente elevado no RN de muito baixo peso <sup>(2)</sup>. Neste grupo a incidência pode atingir os 2% na sépsis precoce <sup>(3)</sup> (ocorrendo nas primeiras 72 horas de vida) e 25% na tardia <sup>(4)</sup>. A taxa de mortalidade na sépsis neonatal tem sido estimada entre 15 - 17% <sup>(5)</sup>.

Alguns autores definem sépsis neonatal como um síndrome clínico caracterizado por sinais sistêmicos de infecção acompanhado por bacteriemia, no primeiro mês de vida <sup>(2, 6)</sup>. No entanto, os casos com hemoculturas positivas representam apenas parte das infecções neonatais graves e o número de episódios de sépsis clínica precoce é duas a três vezes maior do que o número de sépsis com hemoculturas positivas <sup>(7)</sup>. Assim, há autores que consideram a existência de sépsis quando há suspeita clínica de infecção e sinais de resposta sistêmica à mesma, não sendo obrigatória a demonstração de bacteriemia <sup>(8-10)</sup>. Este foi o critério seguido na elaboração do presente trabalho.

Muitos estudos demonstraram que os RNs que desenvolvem sépsis, particularmente a de início precoce, têm, na sua maioria, um ou mais factores de risco associados à gravidez e/ou parto: prematuridade, baixo peso ao nascer, ruptura prolongada de membranas e infecção materna periparto são os mais frequentes <sup>(2, 6, 8, 10-12)</sup>.

Dado que os sinais clínicos de sépsis no RN são, numa fase inicial, inespecíficos e as hemoculturas frequentemente negativas, é importante o uso de exames laboratoriais que possam ajudar no diagnóstico <sup>(8, 13)</sup>.

O conhecimento dos agentes bacterianos mais frequentemente isolados numa UCI, bem como a sua susceptibilidade aos antibióticos, é fundamental para o tratamento adequado do RN com suspeita de sépsis <sup>(2, 8)</sup>. Existem, contudo, diferenças temporais e geográficas na frequência relativa das principais bactérias responsáveis por sépsis neonatal. Entre 1930-50 predominou o *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A, posteriormente substituído pelo *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Streptococcus β hemolyticus* do grupo B. Em 1980-90 o *Staphylococcus epidermidis* tornou-se um patógeno importante no RN, associado ao aumento da sobrevivência de RNs prematuros com baixo peso, que necessitam de hospitalização prolongada e de procedimentos invasivos <sup>(1-5, 8)</sup>. O agente etiológico também varia com a idade do RN; assim, o *Streptococcus β hemolyticus* do grupo B predomina na sépsis precoce <sup>(3)</sup> e os *Staphylococcus coagulase negativo* na sépsis tardia <sup>(4)</sup>. Este trabalho teve como objectivos avaliar a incidência de sépsis neonatal na UCIN da Maternidade Júlio Dinis (MJD) durante o ano de 1997, sua relação com factores de risco materno, idade gestacional e peso ao nascer, bem como analisar as alterações laboratoriais associadas, agentes microbiológicos mais frequentes e sua sensibilidade aos antibióticos, com a finalidade de melhorar os cuidados prestados aos doentes com esta patologia.

### Material e Métodos

Efectuou-se um estudo retrospectivo com base na revisão dos processos clínicos dos RNs internados na UCIN da MJD durante o ano de 1997. Foram incluídos no estudo os RNs com clínica e alterações laboratoriais compatíveis com sépsis, tivessem ou não hemoculturas positivas. Considerou-se sépsis precoce quando os sinais surgiram nas primeiras 72 horas de vida, sendo as restantes sépsis tardias.

Foram considerados factores de risco materno: gestação não vigiada; tempo de ruptura da bolsa de águas superior a 18 horas ante-parto; mãe com amnionite, febre, infecção ou alterações analíticas sugestivas de infecção [proteína C reactiva (PCR) positiva, leucocitose] no momento do parto.

As alterações analíticas avaliadas no RN foram: positividade da PCR, leucocitose (leucócitos > 25x10<sup>9</sup>/L), leucopenia (leucócitos < 5x10<sup>9</sup>/L), neutropenia (neutrófilos < 1.5x10<sup>9</sup>/L) aumento da relação neutrófilos não segmentados/neutrófilos segmentados (NNS/NS>0.20) e trombocitopenia (plaquetas < 150x10<sup>9</sup>/L).

Analysaram-se também os agentes microbiológicos isolados nas hemoculturas e sua sensibilidade aos antibióticos.

Os procedimentos estatísticos usados foram o teste às diferenças entre proporções e o teste de  $\chi^2$  para a análise das tabelas de contingência.

### Resultados

Durante o ano de 1997 foram internados na UCIN da MJD 454 RNs tendo sido diagnosticados 108 episódios de sépsis em 99 daqueles, o que corresponde a 21.8% dos internamentos. Foi identificado agente na hemocultura em 36 (33.3%) dos episódios de sépsis, o que resulta numa incidência de 7.9% de sépsis comprovada.

Os sinais clínicos tiveram início precoce em 64.8% dos episódios e tardio nos restantes (33.6%). Trinta e oito RNs (38.4%) tinham um ou mais factores de risco infeccioso materno; estes foram mais frequentes nos RNs com sépsis precoce (43.3%) do que nos RNs com sépsis tardia (28.1%). O quadro I apresenta os dados referentes à data de aparecimento dos sinais de sépsis (precoce ou tardia) em função da existência ou não de factores de risco infeccioso materno. O teste de Qui-Quadrado mostrou que a ocorrência de sépsis precoce ou tardia é independente da existência ou não de factores de risco infeccioso materno ( $\chi^2=2.104$ ,  $p<0.05$ ). Dos 454 RN internados na UCIN, 323 (71.1%) eram prematuros e 131 (28.9%) de termo. A incidência de sépsis foi semelhante em ambos os grupos (20.1% e 26.0% respectivamente, diferença estatisticamente não significativa:  $z=1.37$ ,  $p<0.05$ ), verificando-se que 86% dos RN de termo tiveram sépsis precoce (Fig. 1) e que em 87% dos casos de sépsis tardia os RNs eram pré-termo (Fig. 2). Constatou-se a presença de factores de risco materno para infecção em 48.6% dos RNs de termo e em 32.8% dos pré-termo. O quadro II apresenta os dados referentes aos RNs de termo e pré-termo em função da existência ou não de factores infeccioso materno. Nesta amostra verificou-se que as duas variáveis foram independentes ( $\chi^2=2.376$ ,  $p>0.05$ ).

QUADRO I

Data de aparecimento dos sintomas de sépsis nos RNs com e sem factores de risco infeccioso materno

	RNs com factores de risco infeccioso materno	RNs sem factores de risco infeccioso materno	Total
Sépsis precoce	29	38	67
Sépsis tardia	9	23	32
Total	38	61	99

QUADRO II

Distribuição dos factores de risco infeccioso materno nos RNs de termo e pré-termo

	RNs com factores de risco infeccioso materno	RNs sem factores de risco infeccioso materno	Total
RN termo	17	18	35
RN pré-termo	21	43	64
Total	38	61	99

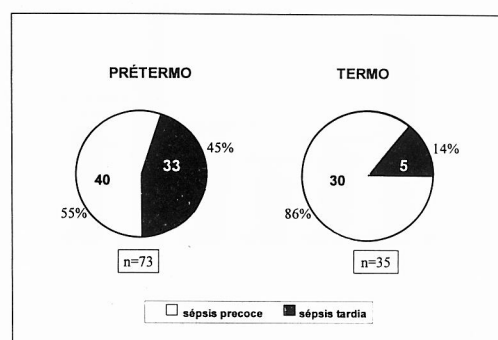


FIG. 1 – Início dos sintomas de sépsis no RN de termo e no pré-termo.

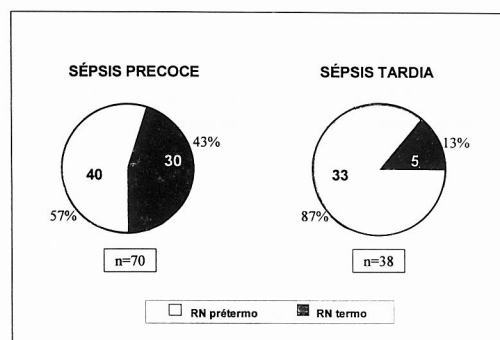


FIG. 2 – Idade gestacional dos RNs com sépsis precoce e tardia.

Em 56.7% dos RNs de termo com sépsis precoce verificou-se a existência de um ou mais factores de risco infeccioso materno.

A incidência de sépsis e o peso ao nascer tiveram uma relação inversa: RNs com peso inferior a 1000g tiveram uma incidência de sépsis de 61.3%, RNs com

peso entre 1000 e 1500g de 32.8% e RNs com peso superior a 1500g de 16.3%, ou seja, a diminuição do peso do RN está associada com ocorrência de sépsis ( $\chi^2=39.472$ ,  $p<0.01$ ).

Das alterações analíticas avaliadas, as mais frequentes foram o aumento da relação NNS/NS e a positividade da PCR (Fig. 3). Quando comparadas as alterações laboratoriais encontradas na sépsis precoce e na tardia (Fig. 3) verificou-se que estas são independentes da data de ocorrência de sépsis ( $\chi^2=2.262$ ,  $p>0.05$ ).

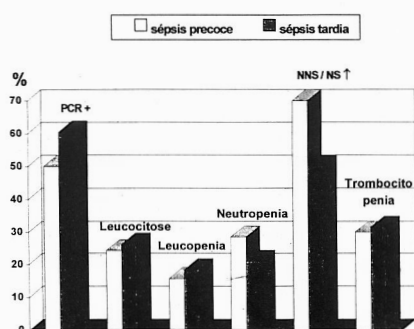


FIG. 3 – Alterações laboratoriais encontradas na sépsis precoce e na tardia.

Dos microrganismos identificados nas hemoculturas (Fig. 4), o *Staphylococcus epidermidis* foi o mais frequente (17/36) tanto na sépsis precoce como na tardia. Seguiu-se a *Klebsiella pneumoniae* (5/36), que apenas surgiu na sépsis tardia, e o *Streptococcus* grupo B (4/36) que apenas surgiu na sépsis precoce. Todos os outros agentes foram muito menos frequentes.

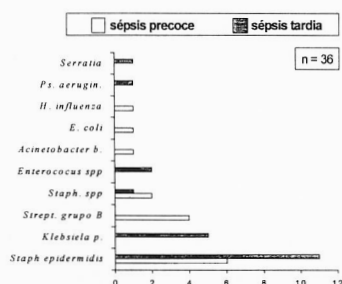


FIG. 4 – Agentes etiológicos identificados na sépsis precoce e na tardia.

Quanto à distribuição dos microrganismos segundo a idade gestacional, constatou-se que o *Staphylococcus epidermidis* foi muito mais frequente nos prematuros, a *Klebsiella pneumoniae* (que foi o segundo agente mais frequente) surgiu só nos RNs pré-termo e o *Streptococcus* grupo B surgiu predominantemente nos de termo (Fig. 5).

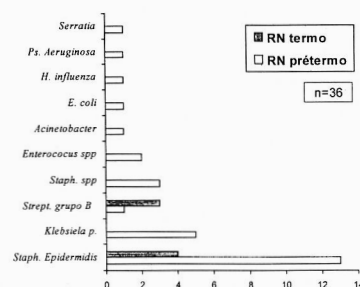


FIG. 5 – Agentes etiológicos identificados no RN de termo e no pré-termo.

Na análise da sensibilidade dos microrganismos verificou-se que os *Staphylococcus* tiveram comportamento diferente consoante foram agentes na sépsis precoce ou na tardia. Assim, na sépsis precoce todos foram sensíveis à ampicilina e/ou gentamicina e na tardia quase todos (10/12) foram meticilino resistentes, mas sensíveis à vancomicina. Todos os *Streptococci* do grupo B foram sensíveis à ampicilina e as bactérias Gram negativas sensíveis às cefalosporinas de terceira geração.

A antibioticoterapia inicial efectuada na sépsis precoce foi a ampicilina associada à gentamicina e na tardia uma cefalosporina de terceira geração e a vancomicina. Sempre que necessário estes esquemas foram posteriormente alterados de acordo com a clínica e resultados do antibiograma.

Faleceram 9% dos RN com sépsis, mas apenas em um terço a causa de morte foi atribuída à infecção.

## Discussão

Actualmente existe alguma controvérsia sobre a definição de sépsis, isto é, se o termo se deve limitar a infecção bacteriana, hemoculturas positivas ou gravidade da doença<sup>(13)</sup>. Vários autores consideram sépsis quando há suspeita clínica de infecção e sinais de resposta sistémica à mesma, não tendo que haver necessariamente

evidência de bacteriemia <sup>(6-10)</sup>. Estudos em adultos revelaram que apenas 25-40% dos doentes com bacteriemia desenvolvem sépsis e que só 50% dos doentes com sépsis grave tinham bacteriemia documentada <sup>(9, 10, 14)</sup>. Estudos recentes encontraram pouca diferença na evolução dos doentes com e sem hemoculturas positivas <sup>(9)</sup>. No RN, é necessário ter também em conta o uso de antibióticos intraparto que poderão interferir com o resultados das hemoculturas neonatais <sup>(15)</sup>. Especialmente neste grupo etário, os sintomas podem ser mínimos ou inespecíficos, pelo que alguns autores sugerem que a sépsis deve ser considerada em qualquer RN com sinais de doença e na presença de factores de risco <sup>(10)</sup>. Neste trabalho considerámos a existência de sépsis quando o RN apresentava sinais clínicos e alterações laboratoriais compatíveis, tivessem ou não hemoculturas positivas.

A sépsis neonatal continua a ser a maior causa de morbidade, mortalidade e custo económico nas maternidades e UCIN <sup>(16)</sup>. A sua incidência no total de RNs internados na UCI da MJD no ano de 1997 foi de 21.8%, sendo de 7.9% para a sépsis comprovada. Estes valores são superiores aos de outros trabalhos efectuados em UCINs <sup>(15, 17, 18)</sup>, o que poderá estar relacionado com diferentes taxas de prematuridade, assistência pré-natal, condições ambientais na UCIN e outras condições predisponentes à infecção <sup>(2, 13)</sup>. No entanto a mortalidade mostrou-se ligeiramente inferior à observada noutros estudos <sup>(7, 15)</sup>.

O principal factor neonatal predisponente à infecção é a prematuridade e o baixo peso ao nascer, verificando-se neste grupo uma incidência de infecção três a dez vezes superior à dos RNs de termo <sup>(19)</sup>. Isto deve-se à sua imaturidade imunológica, monitorização e tratamentos invasivos <sup>(2, 6, 8, 10, 13)</sup>. Neste estudo verificamos que nos RNs internados na UCIN a incidência de sépsis foi semelhante nos RNs de termo e nos prétermo (27% vs 23%). Isto poderá ser explicado pelo facto de o principal motivo de internamento na UCIN, dos RNs de termo, ser a suspeita de sépsis. Confirmou-se também a influência do peso ao nascer sobre a incidência de sépsis, verificando-se que esta duplicava à medida que o peso diminuía.

Alguns autores afirmam que o RN de termo com uma gravidez e parto sem intercorrências, raramente desenvolve sépsis precoce <sup>(6)</sup>. Neste trabalho constatou-se que a grande maioria dos RNs de termo (86%) contraíram sépsis nas primeiras 72 horas de vida e destes, mais de metade (56.7%) tinham antecedentes de um ou mais factores de risco infeccioso materno associado à gravidez ou parto. Estes dados estão de acordo com uma possível relação entre factores de risco materno e o aparecimento de sépsis precoce no RN de termo, reforçando a importância de uma vigilância adequada da gravidez,

para que seja possível a prevenção bem como o diagnóstico, tratamento e orientação precoce das situações de risco.

O diagnóstico de sépsis no RN é muitas vezes difícil porque os sinais e sintomas são geralmente inespecíficos e as hemoculturas nem sempre são positivas <sup>(8-10, 15)</sup>. Assim, a combinação de dados clínicos, hematológicos e microbiológicos deve ser usada para o estabelecimento de um diagnóstico <sup>(15)</sup>. Embora os estudos laboratoriais actualmente disponíveis possam ter um valor limitado do diagnóstico de infecção sistémica no RN <sup>(11, 20)</sup>, vários exames são usados para a avaliação do RN com suspeita de sépsis. As alterações mais frequentemente encontradas neste trabalho (aumento da relação NNS/NS e PCR positiva) são consideradas das mais sugestivas de infecção <sup>(2, 12, 21-23)</sup>.

O conhecimento dos agentes bacterianos mais frequentes numa UCI, bem como a sua susceptibilidade aos antibióticos, é imprescindível para um tratamento inicial adequado <sup>(2, 8)</sup>. Neste estudo o agente infeccioso predominante foi o *Staphylococcus epidermidis*, tanto na sépsis precoce como na tardia. Seguiram-se os *Streptococci* os *Streptococci* do grupo B na sépsis precoce e os Gram negativos na sépsis tardia. Estes resultados, que constata um maior número de infecções por *Staphylococcus epidermidis* do que o verificado em estudos anteriores <sup>(7, 15, 17)</sup>, poderão estar de acordo com os de alguns autores que referem um aumento da incidência de sépsis neonatal provocada por este microrganismo nos últimos anos <sup>(2, 6-8, 15)</sup>. De referir contudo, que a sensibilidade deste agente aos antibióticos diferiu muito consoante ele surgiu na sépsis precoce ou na tardia, o que traduz provavelmente a sua origem diferente (comunidade vs hospitalar). Assim, analisada a sensibilidade dos agentes encontrados conclui-se que, de uma forma geral, a opção terapêutica empírica adoptada na nossa UCIN (ampicilina + gentamicina) foi adequada. Foi particularmente importante o conhecimento de um número significativo de *Staphilococci* meticilino-resistentes, o que também é descrito noutros estudos <sup>(2, 25)</sup> alertando para a necessidade de implementar um uso racional de antibióticos. É também de salientar o facto de todos os agentes Gram negativos serem sensíveis às cefalosporinas de terceira geração.

Este tipo de estudos é particularmente importante numa UCI pois, na suspeita de infecção grave do RN, o tratamento antibiótico inicial deve basear-se nos registos dos agentes causais e sua susceptibilidade aos antibióticos <sup>(2, 17)</sup>.

## Conclusões

Constatou-se uma incidência de sépsis de 21.8%, valor ligeiramente superior ao referido noutros estudos.

Foi particularmente significativa a existência de prematuridade no grupo de RNs com sépsis tardia e a presença de factores de risco infeccioso materno nos casos de sépsis precoce, principalmente nos RNs de termo. A influência do peso ao nascimento sobre a incidência de sépsis foi estatisticamente significativa. Salienta-se assim a necessidade de intervenções na saúde pública, nos cuidados médicos e sociais que visem a prevenção de infecções intra-uterinas e neonatais bem como a diminuição da incidência de prematuridade e baixo peso ao nascer.

Das alterações laboratoriais, parâmetros importantes de auxílio no diagnóstico, as mais frequentemente encontradas foram o aumento da relação NNS/NS e a positividade da PCR.

O *Staphylococcus epidermidis* foi o agente etiológico mais frequente, tanto na sépsis precoce como na tardia. Seguiu-se a *Klebsiella pneumoniae*, que como microrganismo caracteristicamente nosocomial, só surgiu na sépsis tardia, e o *Streptococcus* do grupo B que apenas surgiu na sépsis precoce. A terapêutica empírica adoptada na UCIN mostrou-se eficaz contra estes agentes.

#### Bibliografia

1. Tessin I, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and etiology of neonatal septicaemia and meningitis in Western Sweden 1975-1986. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1023-30.
2. Cole F. Bacterial Infections of the Newborn. In: Avery G, Fletcher M, MacDonald M, eds. Neonatology-Pathophysiology and management of the newborn. Seventh edition. Philadelphia: J B Lippincott Company, 1998: 490-512.
3. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Early-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: 72-80.
4. 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.
5. Siegel J, McCracken G. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med* 1981; 304: 642-7.
6. Klein J, Marcy S. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington J, Klein J eds. Infectious diseases of the fetus newborn infant. Fourth edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 835-90.
7. Vesikari T, Isolauri E, Tuppurainen N, et al. Neonatal septicemia in Finland 1981-85. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 44-50.
8. Mustata M, McCracken G. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin R, Cherry J, eds. Pediatric Infectious Diseases. Third edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 891-924.
9. The problem of sepsis. An expert report of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1994; 20: 300-4.
10. Martinot A, Leclerc F, Cremer R, et al. Sepsis in neonates and children: Definitions, epidemiology and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 277-81.
11. Klein JO, Remington JR. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington J, Klein J eds. Infectious diseases of the fetus newborn infant. Fourth edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 1-19.
12. Siegel JD. Sepsis neonatorum. In: Frak A Oski ed. Principles and practices of pediatrics. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott 1994: 516-25.
13. Gotoff SP. Sépsis and neonatal meningitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. Nelson - Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 528-37.
14. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; 20: 724-6.
15. Sanghvi KP, Tudehope DI. Neonatal bacterial sepsis in neonatal intensive care unit: a 5 year analysis. *J Paediatr Child Health* 1996; 32: 333-8.
16. Goldman S, Ellis R, Dhar V, Cairo MS. Rationale and potential use of cytokines in the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Clinics in Perinatology* 1998; 25: 699-710.
17. Bruun B, Paerregaard A. Septicemia in a Danish neonatal intensive care unit, 1984-1988. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 159-60.
18. Samanci N, Ovali F, Akdogan Z, Dagoglu T. Neonatal septicemia in a neonatal intensive care unit: results of four years. *Turkish J Paediatr* 1997; 39: 185-93. Abstract.
19. Gotoff SP. Infections of the neonatal infant-Unique aspects of infection. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. Nelson - Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 514-20.
20. Fowle, Schmidt. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days - a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998; 78: F92-F98.
21. Gomella T, Cunningham M, Eyal F, Zenk K. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs. New Jersey. Appleton & Lange, 1999, 408-14.
22. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, et al. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 138-44.
23. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994; 124: 105-11.
24. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clinics in Perinatology* 1997; 24: 1-21.
25. Reis G, Figueiroa S, Guedes M, Ramos MH. Bactérias e resistências no Hospital Geral de Santo António. *Acta Pediatr Port* 1999; 30: 19-22.