

## Septicemia Neonatal – Etiologia Estudo Multicêntrico da Secção de Neonatologia da SPP

Secção de Neonatologia da SPP

### Resumo

**Objectivo:** Conhecer os agentes bacterianos implicados na septicemia de recém-nascidos e respectiva resistência aos antibióticos.

**Material e métodos:** Foi enviado às Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais um inquérito referente ao ano de 1997 sobre o número de admissões, estadia média na Unidade, antibióticos usados em caso de suspeita de infecção – precoce e tardia, e, nos recém-nascidos com septicemia, peso ao nascer, idade em que ocorreu a infecção, agente isolado e sensibilidade e resistência aos antibióticos. Foram excluídas as infecções congénitas, as víricas, e as fúngicas.

**Resultados:** Responderam 13 das 16 unidades inquiridas. Houve 292 hemoculturas positivas em 248 recém-nascidos. Em 24 crianças (9,7%), ocorreu mais do que um episódio de septicemia. Em 79 casos (27,1%) a infecção foi precoce, em 168 tardia (57,5%) e em 45, pós-neonatal (15,4%). A septicemia relacionada com o cateter ocorreu em 46 casos (15,8%). Nas 13 unidades a incidência de septicemia variou entre 1,8% e 16,1%.

As bactérias Gram positivas foram isoladas em 209 crianças (71,3%) e as Gram negativas em 84 (28,7%).

O *Staphylococcus* spp foi o agente mais frequentemente isolado (54,3%) predominando o *Staphylococcus* coagulase negativa (44,4%). Em 21,8% dos casos a septicemia foi devida a *Enterobacteriaceae* spp e em 16% a *Streptococcus* spp.

A percentagem de *S. aureus* metilicina resistente foi de 37,5 e a de *S. epidermidis* metilicina resistente foi de 95,5. No que respeita a resistências há ainda a realçar: estirpes de *Pseudomonas* resistentes à piperacilina e ceftazidima; estirpes de *Streptococcus* do grupo B resistentes à penicilina e eritromicina; estirpes de *Klebsiella* resistentes à gentamicina, netilmicina e amicacina e de *Streptococcus viridans* resistentes à ampicilina e penicilina. Todos os *Enterococcus* foram sensíveis à ampicilina, gentamicina e vancomicina.

**Conclusões:** A grande frequência das septicemias tardia e pós-neonatal, a maioria das quais são infecções nosocomiais, a elevada percentagem de septicemias estafilocócicas e a resistên-

cia aos antibióticos mais frequentemente utilizados, devem ser objecto de meditação e intervenção na tentativa de corrigir metodologias eventualmente inapropriadas.

**Palavras-Chave:** Septicemia, microorganismos, recém-nascidos.

### Summary

#### Neonatal Septicaemia – Etiology

**Aim of the study:** To assess the epidemiology and susceptibility of microorganisms causing septicaemia in newborn babies admitted to Portuguese Neonatal Intensive Care Units (NICUs).

**Study design:** An inquiry about the number of admissions, average of length stay, birth weight, age of the onset of septicaemia, blood stream isolates and their antibiotic susceptibility and resistance, was sent to NICUs. A retrospective analysis of all cases of septicaemia in the year of 1997 was done. Only bacterial septicaemia was studied. Congenital infections were excluded.

**Results:** The inquiry was sent to 16 NICUs and thirteen were enrolled. Two hundred and ninety two positive cultures were found in 248 newborn babies. Twenty four babies (9.7%) had more than one episode of septicaemia. Early infection was found in 79 cases (27.1%), late infection in 168 (57.5%) and post neonatal infection in 45 (15.4%). Septicaemia was catheter related in 46 babies (15.8%).

The incidence of positive cultures varied widely from unit to unit (from 1.8% to 16.1%).

Gram positive bacteria were isolated in 209 infants (71.3%) and Gram negative in 84 (28.7%). The most common isolate was *Staphylococcus* spp (54.3%) with coagulase negative *Staph.* isolated in 44.4% of all babies. *Enterobacteriaceae* spp were isolated in 21.8% and *Streptococcus* spp in 16%.

Methicillin resistant *S. aureus* and coagulase negative *Staph.* were found to be respectively 37.5% and 95.5%. Some strains of *Pseudomonas*, group B *Streptococcus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Streptococcus viridans* were found to be resistant to the most commonly used antibiotics to treat them such as respectively, piperacillin and ceftazidime, penicillin and erythromycin, gentamicin, netilmicin and amikacine and ampicillin and penicillin. Only 5 strains of *Enterococcus* were found and all of them were susceptible to ampicillin, gentamicin and vancomycin.

**Conclusions:** In this multicentre study we found out that rate of late and post-neonatal septicemia was very high and *Staphylococcus* was the most frequent isolated organism. Moreover, resistance to the most commonly used antibiotics was also found out. These facts should be a cause for concern and there should be an intervention with the aim of correcting some inadequate methodologies.

**Key-Words:** Septicaemia, microorganisms, newborn babies.

### Introdução

Os avanços tecnológico e científico observados nos últimos 15 anos, têm condicionado uma maior sobrevivência de recém-nascidos (RN) grande pré-termo ou gravemente doentes, que anteriormente faleciam nas primeiras horas ou dias de vida. A sobrevivência destas crianças é devida, em grande parte, à existência de Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) onde a sua estadia se pode prolongar por muitos dias ou até meses. Para além da vivência em meio adverso sob o ponto de vista microbiológico – colonização precoce com a flora da Unidade em lugar da flora materna – estes RN são submetidos a técnicas invasivas de diagnóstico e terapêutica que, por si só, condicionam um risco acrescido de infecção<sup>(1, 2, 3)</sup>. Assim, para além da infecção precoce, que pode ser uma das causas de admissão em cuidados intensivos, em muitos destes RN vêm a desenvolver-se infecções tardias que condicionam uma estadia mais prolongada e morbidade e mortalidade acrescidas. Na realidade, a infecção nosocomial constitui uma das grandes preocupações actuais nas UCIN logo que sejam ultrapassados os problemas urgentes que constituíram a causa imediata de internamento.

Apesar de se tratar de uma patologia que preocupa todos os neonatologistas e de cada um de nós conhecer a microbiologia característica da unidade onde trabalha, a divulgação dos agentes etiológicos é escassa a nível nacional e os dados conhecidos são sempre parciais e divulgados a propósito de outras casuísticas. Este problema diz respeito não só às bactérias que são causa de infecção de origem materna ou adquirida na comunidade, cujo universo é desconhecido, como também à epidemiologia da infecção nosocomial.

Numa tentativa de conhecer os agentes bacterianos implicados na septicemia do RN e respectiva resistência, a Seção de Neonatologia da SPP levou a efeito um estudo multicêntrico, retrospectivo, referente ao ano de 1997.

### Material e Métodos

A cada UCIN foi enviado um inquérito incidindo sobre RN com septicemia (sinais clínicos e parâmetros

hematológicos de infecção e hemocultura positiva) focando os seguintes pontos: peso ao nascer, idade de início da infecção, agente isolado, sensibilidade e resistência aos antibióticos e identificação das sépsis do cateter. Num outro questionário de carácter geral, pediam-se as características da Unidade nomeadamente o número de admissões no referido ano e os antibióticos usados como primeira prescrição em caso de sépsis precoce e tardia.

Foram excluídas as infecções congénitas, as fúngicas e as víricas.

Foi definida como precoce a infecção com início nas primeiras 72 horas de vida; tardia a que ocorreu entre as 72 horas e os 28 dias e pós neonatal a que surgiu após os 28 dias de vida. A classificação da septicemia relacionada com o cateter foi da responsabilidade de cada unidade.

### Resultados

Participaram no estudo 13 das 16 UCIN a quem o inquérito foi enviado, abrangendo um universo de 5 485 RN. Nem todas as crianças estavam internadas em cuidados intensivos, já que algumas unidades alargaram o estudo a RN admitidos em cuidados especiais. Houve 292 hemoculturas positivas com um total de 293 agentes, isolados em 248 RN (4,5% das admissões). Num RN, em duas colheitas simultâneas, foram isolados os mesmos dois agentes nas duas hemoculturas. Em 24 RN (9,7%) houve mais do que um episódio de septicemia (mín.-2; máx.-7). Cento e dois RN (41,1%) eram de muito baixo peso (RNMBP). A infecção foi precoce em 79 casos (27,1%); tardia em 168 (57,5%) e pós neonatal em 45 (15,4%). Em 46 casos (15,8%) a septicemia foi definida como sendo do cateter.

A percentagem de septicemias em relação ao número de admitidos variou entre 1,8% e 16,1%. Em percentagem do total de septicemias de cada unidade a septicemia precoce variou entre 3,7% e 61,5%, a tardia entre 22,6% e 76,9% e a pós-neonatal entre 0 e 48,1%. Por sua vez a percentagem de septicemia relacionada com o cateter variou entre 0 e 55,6%.

Em 209 casos foram isoladas bactérias Gram positivas (71,3%) e, em 84, bactérias Gram negativas (28,7%).

Em 159 hemoculturas foram isolados *Staphylococcus spp* (54,3%). Houve 130 *Staphylococcus coagulase negativa* (SCN), correspondendo a 44,4% de todas as infecções e a 62,2% das infecções por Gram positivos. Em 44,6% dos casos estas infecções ocorreram em RNMBP. Dentre os SCN o *S. epidermidis* foi o mais frequentemente isolado – 82 RN, seguido pelo *S. hemolyticus* – 10 crianças. O *S. aureus* foi responsável por 23 septicemias (8%). Em 6 casos o *Staphylococcus* não foi tipado.

Houve 47 isolamentos de *Streptococcus spp* (16%). Trinta e cinco eram *Streptococcus* do grupo B (SGB) (12,1%), 6 *Streptococcus viridans* e 5 *Enterococcus* (2 *faecalis*, um *durans* e 2 não tipados). Quatro das 5 infecções a *Enterococcus* ocorreram em RNMBP. Em dois RN foram isolados respectivamente um *Streptococcus* do grupo A e uma *Listeria* em infecções precoces. Ainda no grupo dos Gram positivos foi isolado um *Corynebacterium* grupo G1 e um outro Gram Positivo não identificado, também em infecções precoces.

Em 64 RN (21,8%) foram isoladas *Enterobacteriaceae* das quais a mais frequente foi a *Klebsiella pneumoniae* (27) seguida de *E. coli* (20) e *Enterobacter cloacae* (12). Ainda dentro das *Enterobacteriaceae* houve 2 *Proteus mirabilis*, 2 *Serratia (marcescens e adorifera)* e 1 *Salmonella não thyphi*. Em 39,7% dos casos, as infecções a *Enterobacteriaceae* ocorreram em RNMBP.

Os restantes Gram negativos distribuíram-se do seguinte modo: *Acinetobacter* (10), *Pseudomonas* (6), *H. influenza* (2), *Pasteurella* (1) e *Neisseria sicca* (1).

positivo (25/79) e o Gram negativo (10/79) mais frequentes na septicemia precoce. No que respeita à septicemia tardia e pós neonatal os Gram positivos foram causa de infecção em 69,6% dos casos e os Gram negativos em 30,4%. O SCN e a *Klebsiella* foram respectivamente o Gram positivo (115/213) e o Gram negativo (25/213) mais frequentes na septicemia tardia e pós neonatal.

Oitenta e nove episódios de septicemia tardia e pós neonatal, 22 dos quais relacionados com o cateter, ocorreram nos 102 RNMBP.

Cinco septicemias do cateter foram devidas a *Klebsiella pneumoniae*, 4 a *Enterobacter cloacae* e 3 a *Staph aureus*. As restantes 34 (73,9%) foram devidas a SCN.

Na figura 1 pode ver-se a distribuição dos *Staphylococcus* em percentagem dos agentes de cada Unidade, na figura 2 a distribuição dos *Streptococcus* em número absoluto e, na figura 3, a das *Enterobacteriaceae* mais frequentes, também em número absoluto.

QUADRO I  
Microorganismos isolados e tipo de infecção

Gram positivos n = 209 (71,3%)				Gram negativos n = 84 (28,7%)			
	precoce	tardia	pós-neonatal		precoce	tardia	pós-neonatal
<i>S. coagulase negativo</i>	15	97	18	<i>Klebsiella</i>	2	16	9
<i>S. spp</i>	3	3	0	<i>E. coli</i>	10	8	2
<i>S. aureus</i>	6	15	2	<i>Proteus</i>	1	1	0
<i>Streptococcus</i> grupo B	25	10	0	<i>Enterobacter</i>	0	5	7
<i>Streptococcus</i> grupo A	1	0	0	<i>Serratia</i>	0	2	0
<i>Enterococcus</i>	1	3	1	<i>Acinetobacter</i>	1	7	2
<i>S. viridans</i>	6	0	0	<i>Pseudomonas</i>	0	6	0
Outros	3*	0	0	Outros	4**	1***	0

\* *Listeria*, *Corynebacterium* grupo G1, Gram positivo n/ identificado

\*\* *H. influenza*(2), *Pasteurella*, *Neisseria sicca*

\*\*\* *Samonella* não thyphi

No quadro 1 pode ver-se a distribuição dos agentes patogénicos por tipo de infecção. Em 24 casos, a infecção precoce foi atribuída aos SCN, *S. aureus* e *Staph. spp* isolados na hemocultura. Mesmo pondo em dúvida que estes agentes tenham sido a causa da infecção e excluindo-os das infecções precoces, constata-se que as bactérias Gram positivas foram causa de infecção em 45,6% das septicemias precoces e as Gram negativas em 24,1%. A infecção foi precoce em 71,4% dos RN com septicemia a SGB e em 50% dos RN com septicemia a *E. coli*. Aliás, o SGB e a *E. coli* foram respectivamente o Gram

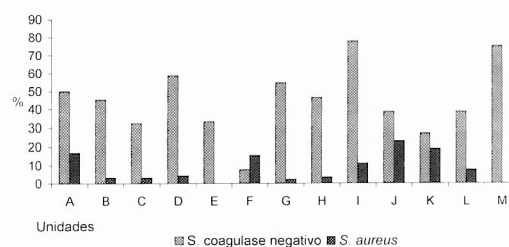


FIG. 1 – Distribuição dos *Staphylococcus* em percentagem dos agentes de cada unidade.

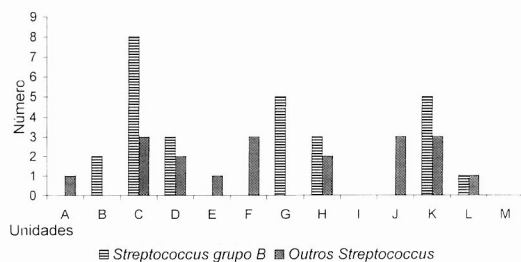


FIG. 2 – Distribuição dos *Streptococcus* por unidade, em número absoluto.

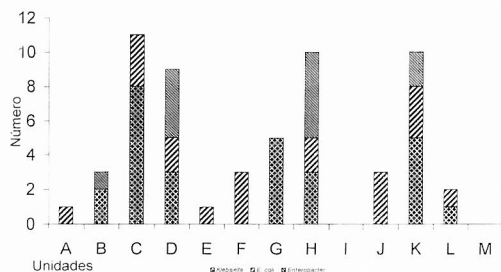


FIG. 3 – Distribuição das *Enterobacteriaceae* mais comuns, por unidade, em número absoluto.

Nas 13 unidades são usados 6 esquemas diferentes no tratamento da infecção precoce. Duas unidades usam a amicacina associada à penicilina ou à ampicilina no tratamento da infecção precoce e nas restantes distribuem-se entre o uso da penicilina ou ampicilina associadas à gentamicina ou à netilmicina.

No tratamento da infecção tardia os esquemas são múltiplos e variados, certamente de acordo com a patologia e sensibilidade dos agentes mais frequentemente encontrados em cada unidade. Foi possível agrupar as hipóteses terapêuticas em 9 conjuntos, com várias alternativas dentro de cada um deles. A vancomicina faz parte do esquema alternativo de todas as unidades excepto uma; também apenas uma refere o uso de imipenem.

No quadro 2 pode observar-se a resistência bacteriana aos antibióticos mais frequentemente utilizados.

Não foi encontrado nenhum agente com resistência adquirida à vancomicina.

Dos *S. epidermidis* testados, 96,7% eram resistentes à penicilina e 95,5% resistentes à meticilina. No que respeita aos *S. aureus* 70,6% eram resistentes à penicilina e 37,5% resistentes à meticilina.

A *Klebsiella* mostrou resistência à gentamicina em 55% e à ceftazidima em 78,6% das estirpes testadas; apenas 5,3% das estirpes foram resistentes à amicacina.

A *E. coli* mostrou grande sensibilidade aos aminoglicosidos e cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração e, foi ainda encontrada sensibilidade à ampicilina em 46,7% das estirpes testadas. O *Enterobacter* apresentou sensibilidade superior a 75% e 85% respectivamente à gentamicina, netilmicina e amicacina e de 66,7% e 83,3% à cefotaxima e ceftazidima respectivamente.

#### QUADRO II

##### Resistência bacteriana aos antibióticos mais frequentemente utilizados em cada tipo de infecção (%)

Antibiótico	Infecção precoce	Infecção tardia
Ampicilina	37,1	68,9
Penicilina	60,9	*
Gentamicina	25	41,2
Netilmicina	31,2	18,7
Amicacina	29,4	14,3
Cefotaxime	11,8	20
Ceftazidime	*	40,6
Vancomicina	*	1,6**

\* Não foi referida a utilização destes antibióticos neste tipo de sépsis

\*\* Uma estirpe de *Klebsiella* e outra de *Pseudomonas*, resistentes à vancomicina (resistência natural)

Foram encontradas estirpes de *Klebsiella pneumoniae* resistentes à amicacina, gentamicina e netilmicina e, algumas delas, com espectro de sensibilidade muito reduzido: 3 estirpes sensíveis só à amicacina, imipenem e cotrimoxazol e uma sensível apenas ao imipenem e cefotaxime. Também foram encontradas estirpes de *Pseudomonas* resistentes à ceftazidima e piperacilina; *S. viridans* resistentes à ampicilina, penicilina e netilmicina e, dos SGB testados (apenas 11 dos 35 isolados), foram encontradas 2 estirpes resistentes à penicilina e/ou eritromicina. No que respeita aos *Enterococcus*, todas as estirpes excepto uma eram sensíveis à penicilina e as restantes eram sensíveis à ampicilina, gentamicina e vancomicina.

#### Discussão

Sendo o objectivo principal deste estudo o conhecimento dos agentes mais frequentemente implicados na septicemia bacteriana dos RN admitidos nas UCIN portuguesas e a respectiva sensibilidade, o inquérito privilegiou esta informação em detrimento de outras. Deste modo, não foram analisados alguns parâmetros como a idade gestacional, a percentagem de hemoculturas posi-

tivas em relação com o número de sépsis clínicas, a discriminação das infecções nosocomiais ou a mortalidade de causa infecciosa.

A resposta a algumas destas questões poderia ajudar-nos a entender algumas disparidades, nomeadamente a razão de diferenças tão importantes na percentagem de hemoculturas positivas de unidade para unidade. Assim, duas hipóteses poderão explicar a diferença entre os 1,8% e os 16,1%. As unidades com percentagem mais baixa têm pouco incidência de sépsis ou o isolamento bacteriano nas crianças com sépsis clínica é deficitário ou, as unidades com percentagem mais elevada têm muitas sépsis e/ou conseguem um bom isolamento bacteriano. Quer a percentagem mais elevada quer a mais baixa, sobretudo esta, são muito díspares dos valores referidos por outros autores <sup>(1)</sup>.

Também o facto de não ter sido pedida a classificação da sépsis em nosocomial nos levanta problemas. No entanto, embora possa parecer pretensioso classificar uma infecção como nosocomial apenas com base na resposta a um inquérito, alguns dados como o tipo de agente isolado e respectiva sensibilidade e idade de início da sépsis, podem levar-nos a inferir que o número de infecções nosocomiais é muito elevado, seguramente superior a 60% das septicémias. Apesar de a infecção sistémica ser a infecção nosocomial mais frequente nas unidades de alto risco neonatal este valor é muito elevado comparado com o referido por outros autores <sup>(2, 3, 4, 5, 6, 7)</sup>.

Há factores de distorção neste estudo o mais importante dos quais diz respeito à diversidade das unidades. Sendo umas vocacionadas para a terapia do foro médico e outras do foro médico-cirúrgico, diferem muito na patologia, manobras invasivas, tempo de internamento e agentes mais frequentes. Por outro lado, se algumas unidades admitem predominante ou exclusivamente crianças nascidas na própria maternidade, três das unidades participantes admitem RN exclusivamente do exterior – de outras unidades ou do Serviço de Urgência Pediátrica. Este condicionalismo implica diferenças significativas no que respeita à incidência de sépsis precoce e tardia, diferença nos agentes etiológicos e ainda diferenças de patologia. No entanto, mesmo entre as 3 unidades citadas, não foi possível encontrar pontos de semelhança.

Se os critérios de admissão podem explicar algumas diferenças, os critérios de alta e transferência não são menos importantes. Enquanto umas unidades mantêm o RN internado até poder ter alta para o domicílio, outras transferem precocemente para o hospital de origem. A incidência de septicemia tardia, pós-neonatal e relacionada com o cateter terá de ser necessariamente diferente.

Outro factor a considerar diz respeito ao facto de, uma vez que foi solicitado o resultado de todas as hemoculturas positivas em RN doentes, algumas unida-

des terem enviado resultados de agentes isolados não só em RN admitidos em cuidados intensivos mas também em cuidados especiais. A incidência de septicemia é portanto muito baixa, comparada com outros estudos porque diluído num grande número de admissões <sup>(1)</sup>.

Este factor de distorção não foi corrigido já que a principal finalidade do trabalho era precisamente o conhecimento dos agentes bacterianos e não a incidência de infecção.

Há ainda que ter em consideração que a microbiologia das unidades e respectiva resistência aos antibióticos, difere de acordo com o meio hospitalar em que a unidade está inserida. É mais comum encontrar bactérias multiresistentes e uma maior incidência de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina numa unidade integrada num grande hospital geral do que num hospital pediátrico <sup>(2)</sup>.

As bactérias Gram positivas constituíram a principal causa de infecção no período neonatal. As *Enterobacteriaceae*, que classicamente eram a causa mais comum de infecção neonatal, foram substituídas pelo SGB na infecção precoce e pelo SCN na infecção tardia. Estes resultados são semelhantes aos referidos por outros autores <sup>(1, 3, 6, 7, 8, 9)</sup> e constituem o preço a pagar pelo desenvolvimento científico e tecnológico.

Como já foi referido, o SCN foi considerado causa de infecção precoce em 15 casos. Hoje em dia, a ideia de os SCN poderem causar infecção nas primeiras 72 horas de vida não é totalmente rejeitada. Uma das explicações consiste no facto de muitas grávidas serem submetidas a terapêutica com ampicilina à qual este agente é geralmente resistente e de ser um agente frequentemente implicado na infecção urinária da mulher jovem sobretudo o *S. saprophyticus*. No entanto, só é considerado agente patogénico da sépsis em causa, se forem garantidas estritas medidas de assépsia durante a colheita e houver duas hemoculturas positivas concomitantes <sup>(3, 4, 10, 11)</sup>.

Foi encontrada uma percentagem elevada de *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina. No que respeita aos *Staph. aureus* resistentes à metilina a percentagem encontrada é inferior à referida noutros países da Europa e superior à dos estudos americanos. No entanto, é difícil valorizar estes dados, atendendo à grande variabilidade inter-regiões e inter-instituições na resistência do *Staph. aureus* à metilina, a qual parece não se verificar nos países do Norte da Europa <sup>(10, 12, 13)</sup>.

Referimos apenas a resistência à penicilina, metilina e vancomicina apesar de muitos destes *Staphylococcus* serem, «in vitro», sensíveis a outros antibióticos nomeadamente outros beta-lactâmicos, rifampicina e cotrimoxazol. Exceptuando o cotrimoxazol e a rifampicina, ignoramos todos os outros já que, segundo as indicações do NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory

Standarts), todos os *Staphylococcus* resistentes à metilina, oxacilina e nafcilina, devem ser referidos como resistentes a todas as penicilinas, cefalosporinas e combinações de beta-lactâmicos com inibidores das beta-lactamases, mesmo que, «in vitro», sejam susceptíveis<sup>(10, 12)</sup>.

Pelo contrário, a incidência de SCN resistentes à metilina encontrada neste estudo, é muito superior à referida por outros autores<sup>(10, 12, 13)</sup>.

Queríamos realçar a aparente pouca importância dada ao estudo da sensibilidade do SGB – apenas se conhece o resultado do estudo em 11 dos 35 isolados – provavelmente porque não é admitido que o SGB seja resistente à penicilina. No entanto, das estirpes testadas, uma era resistente à penicilina e outra à penicilina e à eritromicina.

Nenhuma das estirpes de *Enterococcus* foi multiresistente mas o número de isolamentos foi muito baixo e o uso e abuso de cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração e de vancomicina podem em qualquer momento pôr em perigo o equilíbrio instável em que trabalhamos<sup>(10, 14, 15)</sup>.

Aparentemente a resistência dos Gram negativos é muito baixa. Devemos no entanto recordar que a resistência destes microorganismos se desenvolve durante a terapêutica e que estes testes de sensibilidade se referem ao isolamento da bactéria no início da doença. Apesar disso, e porque muitas vezes há transferência de resistência e esta surge em microorganismos isolados em doentes não tratados com determinado antibiótico, seria de esperar uma menor sensibilidade destes agentes bacterianos sobretudo às cefalosporinas e aos aminoglicosidos mais utilizados<sup>(16, 17)</sup>.

Apesar de ser um país pequeno, da convicção de que são usados critérios de antibioterapia semelhantes e de o estudo abranger apenas 13 unidades, impressiona o facto de haver 6 esquemas diferentes de antibioterapia na terapêutica empírica da sépsis precoce e 9 na sépsis tardia. O uso criterioso dos antibióticos é fundamental para a prevenção de resistências pelo que a sua prescrição deve ser antecedida de uma avaliação criteriosa do agente isolado e sua sensibilidade<sup>(18, 19, 20)</sup>. O facto de alguns agentes permanecerem ainda sensíveis aos antibióticos correntemente utilizados não deve aliviar a vigilância porque, tempo virá em que, querendo tratar um RN, não haverá disponível antibiótico apropriado. Os novos derivados como cefalosporinas de 4.<sup>a</sup> geração, quinolonas e estreptogramíneas, pode ter algo de promissor no que respeita à terapêutica anti-infecciosa de crianças mais velhas, mas em relação a alguns ainda não há estudos disponíveis no RN e outros permanecerão para sempre interditos à neonatologia<sup>(21, 22, 23, 24)</sup>. Mas, na generalidade, podemos dizer que necessitamos mais do uso racional dos antibióticos que temos à nossa disposição do que propriamente de novos antibióticos.

Uma última palavra para a importância dos estudos multicêntricos. Para além de proporcionarem uma visão de conjunto, dão informação mais alargada e, possibilitando a comparação dos resultados de cada unidade com o conjunto, são instrumentos preciosos de controlo de qualidade (Joaquim Pinheiro, Coimbra, Abril de 1998).

#### **Unidades participantes**

**Maternidades** – Dr. Alfredo da Costa, Júlio Dinis e Dr. Bissaya Barreto.

**Hospitais** – Guimarães, Vila Nova de Gaia, S. João, Maria Pia, Pediátrico de Coimbra, Fernando Fonseca, Garcia de Orta, Santa Maria, S. Francisco Xavier e Dona Estefânia.

**Colaboradores:** Álvaro Birne, Ana Cristina Braga, Lina Ramos, Almerinda Pereira, Leonor Ferraz, Susana Pereira, Mário Mateus, António Vilarinho, Carmen Carvalho, Dolores Faria, Ana Bettencourt, Graça Henriques, Margarida Cabral, Ofélia Guerreiro, Pedro Loio, Ana Nunes, Micaela Serelha.

**Entidade Responsável:** Direcção da Secção de Neonatologia da SPP

(Maria do Céu Machado, Maria Teresa Neto, José Carlos Peixoto, Anselmo Costa)

**Coordenação:** Maria Teresa Neto

#### **Bibliografia**

1. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS, Powell DA, Bland LA, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1110-6.
2. Bennett JV, Brachman PS. Hospital Infections. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
3. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial Infections Among Neonates in High-Risk Nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996; 98: 357-61.
4. Stoll BJ, Gordon T, Korones S, Shankaran S, Tyson JE, Bauer C, Fanaroff AA, 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. Brown J, Froes-Fretz A, Luckey D, Todd JK. High rate of hand contamination and low rate of and washing before infant contact in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 908-10.
6. Lee PYC. Surveillance cultures on neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 1995; 29: 233-6.
7. Kacica MA, Horgan MJ, Ochoa L, Sandler R, Lepow ML, Venezia RA. Prevention of gram-positive sepsis in neonates weighing less than 1500 grams. *J Pediatr* 1994; 125: 253-8.
8. Hammerberg O, Biallowska-Hobrzanska H, Gregson D, Potters H, Gopaul D, Reid D. Comparison of blood cultures with corresponding venipuncture site cultures of specimens from hospitalized premature neonates. *J Pediatr* 1992; 120: 120-4.
9. Stoll B, Gordon T, Korones S, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff E, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK,

- Ehrenkranz RA, Papile LU, Verter J, Wright LL. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 72-80.
10. Moreira B, Daum RS. Antimicrobial Resistance in Staphylococci. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 619-47.
11. Stoll B, Fanaroff A. Early-onset coagulase-negative staphylococcal sepsis in preterm babies. *Lancet* 1995; 345: 1236-7.
12. Cars O. Colonisation and Infection with Resistant Gram-positive Cocci. Epidemiology and Risk Factors. *Drugs* 1997; 54 Suppl. 6: 4-10.
13. Cormican MG, Jones RN. Emerging Resistance to Antimicrobial Agents in Gram-Positive Bacteria. Enterococci, Staphylococci and Nonpneumococcal Streptococci. *Drugs* 1996; 51 Suppl. 1: 6-12.
14. Leclercq R. Epidemiology and Control of Multiresistant Enterococci. *Drugs* 1996; 52 Suppl. 2: 47-9.
15. Rice LB, Shlaes DM. Vancomycin Resistance in the Enterococcus. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 601-17.
16. Wiedemann. Epidemiology, Control and Treatment of Multiresistant Gram-Negative Rods. *Drugs* 1996; 52 Suppl. 2: 95-102.
17. Toltz P, Blumer JL. Antibiotic-Resistant Gram-Negative bacteria in the Critical care Setting. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 687-701.
18. Tenover FC, Hughes JM. The Challenges of Emerging Infectious Diseases. Development and Spread of Multiply-Resistant Bacterial Pathogens. *JAMA* 1996; 275-300-4.
19. Levy SB. Editorial – Multidrug Resistance – A Sign of the Times. *N Engl J Med* 1998; 338: 1376-8.
20. Swartz MN. Use of Antimicrobial Agents and Drug Resistance. *N Engl J Med* 1997; 337: 491-2.
21. Goldfarb J. New Antimicrobial Agents. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 717-35.
22. Pechère JC. Streptogramins. A unique class of antibiotics. *Drugs* 1996; 51 Suppl 1: 13-19.
23. Vannuffel P, Cocito C Mechanism of action of Streptogramins and Macrolides. *Drugs* 1996; 51 Suppl 1: 20-29.
24. Finch R G. Antimicrobial Activity of Quinupristin/Dalfopristin. Rational for Clinical Use. *Drugs* 1996; 51 Suppl 1: 31-7.