

INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA SEPSE TARDIA POR STAPHYLOCOCCUS EM NEONATOS CRÍTICOS

Leandro Rafael Soares¹, Raniery Martins Borges², Cristiane Silveira de Brito³, Denise Von Dolinger de Brito⁴, Vânia Olivetti Steffen Abdallah⁵, Paulo P. G. Filho⁶

RESUMO

Os objetivos deste estudo foram investigar a incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de sepse tardia por estafilococos em neonatos críticos. O trabalho foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período entre agosto de 2007 a abril de 2008. Foi preenchida uma ficha individual contendo dados demográficos, clínicos e fatores de risco de cada neonato. As hemoculturas foram realizadas por método automatizado (BACTEC /VITEK®) no laboratório de microbiologia do hospital. Adicionalmente, foram realizadas culturas de mucosa nasal. Foram analisados 114 neonatos, dos quais aproximadamente 40% apresentaram sepse clínica e 36,9% confirmada por diagnóstico microbiológico. Os principais agentes de sepse tardia foram do gênero *Staphylococcus* spp (82,3%) representados por *Staphylococcus epidermidis* (64,3%) e *Staphylococcus aureus* (35,7%). A colonização de mucosa nasal por *Staphylococcus* spp foi evidenciada em 33,3% dos neonatos. O único fator de risco associado significativamente ($P \leq 0,05$) a infecção foi o uso de Intracath. A taxa de sepse associada a cateter venoso central foi de 12,2 / 1000 cateter dia e a de mortalidade total de 11,8%. Embora a frequência de estafilococis tenha sido alta, a mortalidade total foi baixa, reflexo do principal agente etiológico detectado, *Staphylococcus epidermidis*, de baixa virulência.

Palavras-chave: Neonatos, sepse tardia, estafilococis.

INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR LATE SEPSIS BY STAPHYLOCOCCUS IN CRITICAL NEONATES

ABSTRACT

This research aimed to investigate incidence and risk factors for the development of late neonatal sepsis caused by staphylococcal. The study was carried out at Neonatal Intensive Care Unit of Uberlandia University Hospital from August 2007 to April 2008. Individual data about demographic, clinical and risk factors for each neonate were collected. Blood cultures were performed by automated method (BACTEC / VITEK ®) in the microbiology laboratory of the hospital. Furthermore, cultures of nasal mucosa were made. We analyzed 114 neonates of which around 40% had clinical sepsis and 36.9% were confirmed by microbiological diagnosis. The main agents of late sepsis were *Staphylococcus* spp (82.3%) represented by *Staphylococcus epidermidis* (64.3%) and *Staphylococcus aureus* (35.7%). Nasal mucosa of 33.3% of newborns was contaminated by *Staphylococcus* spp. Intracath was the single significantly risk factor associated to infection ($P \leq 0.05$). The rate of sepsis associated with central venous catheter was 12.2/1000 catheter/day. Total mortality was 11.8%. Although the staphylococcal frequency was elevated, in general, mortality index was low, linking the main agent detected (*Staphylococcus epidermidis*) to its low virulence.

Key words: Neonates, late sepsis, staphylococcal.

¹ Graduação em Enfermagem, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia. leandro_ufo@yahoo.com.br.

² Graduação em Enfermagem, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia. ranierymartins@terra.com.br.

³ Mestre em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia. cristianebrito_bio@yahoo.com.br.

⁴ Pós-Doutorado em Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia. denisebrito@terra.com.br.

⁵ Doutorado em Medicina Pediatria, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia. vosabdallah@hotmail.com.

⁶ Pós-Doutorado Centers for Diseases Control, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia. gontijofilho@ufu.br.

INTRODUÇÃO

A sepse tardia representa uma das mais importantes infecções hospitalares (IH) em termos de frequência, de morbidade e mortalidade em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTINs), resultando em hospitalização prolongada e aumento nos custos hospitalares (1).

A Organização Mundial de Saúde estima que a taxa de IH em UTIN varia de 5,9 a 32%. O Brasil possui uma taxa de IH em UTIN de aproximadamente 18,9%, entretanto, esta taxa já atingiu até 51% em um estudo realizado por Nagata e Cols (2002) (3). Sepse hospitalar, em neonatos de países subdesenvolvidos, representa 3,6 a 21% de todas as demais IHS (4).

Os fatores de risco envolvidos na aquisição de sepse neonatal incluem fatores intrínsecos como: prematuridade, fragilidade da pele, baixa idade gestacional, peso inferior a 1000 gramas (g) e, extrínsecos como: entubação, uso e técnica de inserção de cateter venoso central (CVC) e infusão de emulsão lipídica quando de nutrição parenteral (5,6).

Microrganismos Gram-negativos são os principais patógenos de sepse neonatal em países subdesenvolvidos. Entretanto, em UTINs de cuidados terciários que tem espaço físico e práticas de controle de infecção adequados, os *Staphylococcus coagulase negativa* (SCoN) se destacam como os principais agentes de sepse hospitalar neonatal (7,8), sendo que o *Staphylococcus epidermidis* é a espécie de SCoN mais prevalente (9).

Os objetivos deste estudo foram investigar a incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de sepse tardia por estafilococos em neonatos críticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Instituição

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) é uma instituição de ensino, assistência terciária, com mais de 510 leitos. A UTIN compreende dez leitos e faz parte do Berçário de Alto Risco da instituição.

Vigilância Infecção Hospitalar

Foi realizada vigilância epidemiológica pelo sistema "The National Healthcare Safety Network" (NHSN) para avaliação da ocorrência de IH por *Staphylococcus* spp, no período entre agosto de 2007 a abril de 2008. Todos os neonatos internados nesse período foram monitorados diariamente e uma ficha individual foi preenchida contendo dados demográficos, clínicos e fatores de risco para a ocorrência de colonização e sepse por estes microrganismos. A sepse tardia com critério microbiológico foi considerada quando da ocorrência de uma ou mais hemocultura, apresentando o mesmo microrganismo, após 72 horas de vida, e com suspeita clínica de infecção (10). Os neonatos somente foram incluídos na pesquisa mediante a autorização dos respectivos responsáveis através do termo de consentimento livre e esclarecido. Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa semanal de colonização de mucosa nasal por *Staphylococcus* spp de todos os neonatos internados no período em que se desenvolveu o estudo.

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o Registro N^o 056/06.

Hemocultura

Os espécimes de sangue foram obtidos a partir de punção de sangue periférico, observando-se todos os cuidados com a assepsia. As hemoculturas foram realizadas inoculando-se 5 a 10 mL de sangue em um frasco do sistema comercial automatizado Bactec/Alert® (Vitek System), no laboratório de microbiologia do HC-UFU. Os espécimes positivos foram subcultivados em placa com agar sangue e incubados a 37°C, por 24 a 48 horas.

Testes microbiológicos

Todas as amostras obtidas foram coradas pelo método de Gram, objetivando-se sua pureza e a observação da morfologia e coloração. Em seguida foram realizados os seguintes testes: Produção da enzima catalase com amostras padrão *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 e *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 como controles positivo

e negativo, respectivamente e; produção de coagulase ligada (fator “clumping”) com amostras padrão de *S. aureus* ATCC 25923 e *S. epidermidis* ATCC 12228 como controles positivo e negativo, respectivamente. Para identificação dos *Staphylococcus* coagulase negativa, foram realizados os testes de utilização de açúcares: xilose, arabinose, sacarose, trealose, manitol, maltose, lactose, ribose e frutose, bem como a caracterização de hemolisinas, redução de nitrato, produção de urease, ornitina descarboxilase e de resistência à novobiocina (11).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise estatística para confirmação da significância dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de sepse tardia. Inicialmente foi realizada análise univariada incluindo o teste do qui quadrado Exato de Fisher e teste t de Student, analisados através do programa Epi Info Software versão 2000 (CDC, Atlanta). Posteriormente, procedeu-se análise multivariada utilizando-se o teste de Penrose e Mahalanobis compreendendo todos aqueles fatores de risco que apresentaram OR > 2 na análise univariada, analisados pelo programa Bioestat 5.0.

RESULTADOS

Entre os 114 neonatos incluídos no estudo, verificou-se que 46 apresentaram sepse clínica (40 %), com apenas 36,9% (17) confirmadas por critério microbiológico. Aproximadamente 24% (28) dos neonatos tinham extremo baixo peso (≤ 1000 g). A taxa de incidência de sepse tardia com critérios microbiológicos foi de 6,7/1000 paciente dia, enquanto a de estafilococcia foi de 5,5/1000 paciente dia. Observou-se que no grupo de paciente com estafilococcias, 94% estava em uso de cateter venoso central (CVC), sendo a taxa de sepse tardia por *Staphylococcus spp* associada à utilização de CVC foi de 12,2/1000 cateter dia.

O uso do Intracath foi o único fator de risco significativo ($P = 0,05$) na análise univariada para a ocorrência de sepse tardia (Tabela 1), e de acordo com a análise multivariada, verificou-se que o peso < 1000g ($P < 0,01$) e o uso do Intracath ($P < 0,01$), destacaram-se como fatores independentes. Nesta análise, o peso > 2500g e idade gestacional ≥ 37 semanas foram considerados

fatores de confusão devido à ocorrência de outras características clínicas no momento do parto como malformação, Apgar < 5 e cardiopatia congênita.

Tabela 1. Fatores de risco para sepse tardia e mortalidade em neonatos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de Agosto de 2007 a Abril de 2008

Fatores de risco	Casos N=17 (%)	Controle N=34 (%)	P	OR (IC ₉₅)
Peso (g)				
≤ 1000	4(23,5)	2(5,8)	0,08	4,92 (0,65 - 45,11)
1001-1500	5(29,4)	16(47,1)	0,36	0,47 (0,11 - 1,88)
1501-2500	2(11,8)	11(32,4)	0,17	0,28 (0,04 - 1,66)
>2500	6(35,3)	5(14,7)	0,14	3,16 (0,66 - 15,57)
IG (semanas)				
<26	0	0	-	-
26-30	5 (29,4)	8 (23,5)	0,73	1,35 (0,30 - 6,00)
31-36	5 (29,4)	21 (61,8)	0,05	0,26 (0,06 - 1,05)
≥ 37	7 (41,2)	5 (14,7)	0,07	4,06 (0,88 - 19,66)
Tempo de internação (dias)				
4 (23,5)	11 (32,4)	0,74	0,64 (0,14 - 2,86)	
≤ 7	13 (76,5)	23 (67,6)	0,74	1,55 (0,35 - 7,28)
>8				
Entubado	10 (58,9)	10 (29,4)	0,08	3,43 (0,87 - 13,96)
NPT	13 (76,5)	26 (76,5)	1,00	1,00 (0,21 - 4,90)
Uso prévio de antibiótico	11 (64,7)	19 (55,9)	0,76	1,45 (0,37 - 5,73)
Uso de CVC	16 (94,1)	28 (82,3)	0,40	3,43 (0,35 - 82,50)
Intracath	4 (25,0)	1 (3,6)	0,05*	9,00 (0,78 - 236,23)
Flebotomia	3 (18,7)	5 (17,8)	1,00	1,06 (0,17 - 6,44)
PICC	9 (56,3)	18 (64,3)	0,83	0,71 (0,17 - 2,99)
Umbilical	0	4(14,3)	0,27	0,00 (0,00 - 2,70)
Mortalidade	2 (11,8)	4 (11,8)	1,00	1,00 (0,11 - 7,58)

$P \leq 0,05$; OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de Confiança; NPT = Nutrição Parenteral Total; CVC = Cateter Venoso Central; PICC = Cateter Central de Inserção Periférica

A colonização da mucosa nasal por *Staphylococcus spp* ocorreu em 33,3 % dos neonatos, incluindo *Staphylococcus aureus* (35,7%) e o *Staphylococcus epidermidis* (64,3%).

Os fatores de risco significantes ($P \leq 0,05$) na análise univariada para colonização por *Staphylococcus spp* foram: tempo de internação > 8 dias, entubação endotraqueal, uso prévio de antibiótico e uso de CVC (Tabela II). Todos os dados analisados se confirmaram como fatores de risco independentes na análise multivariada, adicionando-se ainda o

peso <1000g, uso de nutrição parenteral total e uso de Intracath.

Tabela 2. Fatores de risco para colonização por *Staphylococcus* spp em neonatos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de Agosto de 2007 a Abril de 2008

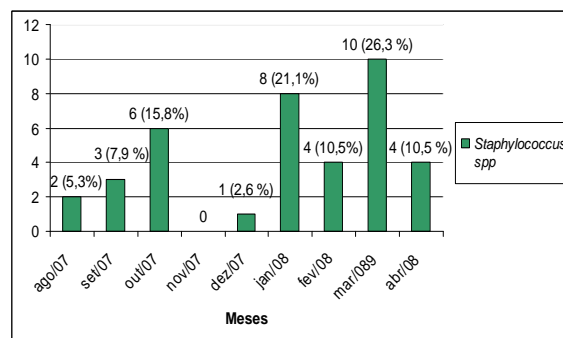
Fatores de risco	Casos N=38 (%)	Controle N=60 (%)	P	OR (IC ₉₅)
Peso (g)				
≤1000	6 (15,8)	3 (5,0)	0,08	3,56 (0,72 – 19,52)
1001-1500	11 (28,9)	22 (36,7)	0,56	0,70 (0,27 – 1,84)
1501-2500	12 (31,6)	19 (31,7)	0,83	1,00 (0,38 – 2,60)
>2500	9 (23,7)	16 (26,6)	0,92	0,85 (0,30 – 2,40)
IG (semanas)				
<26	0	2 (3,3)	0,52	0,00 (0,00- 6,56)
26-30	11 (28,9)	8 (13,3)	0,10	2,65 (0,86 – 8,32)
31-36	19 (50,0)	36 (60,0)	0,54	0,71 (0,29 – 1,75)
≥37	8 (21,1)	14 (23,4)	0,98	0,88 (0,29 – 2,58)
Tempo de internação (dias)				
≤7	5 (13,2)	32 (53,3)	<0,01*	0,13 (0,04 – 0,42)
>8	33 (86,8)	28 (46,7)	<0,01*	7,54 (2,37 – 25,57)
Entubado	26 (68,4)	16 (26,7)	<0,01*	5,96 (2,24 – 16,16)
NPT	28 (73,7)	32 (53,3)	0,07	2,45 (0,93 – 6,53)
Uso prévio de antibiótico	25 (65,8)	24 (40,0)	0,02*	2,88 (1,14 -7,37)
Uso de CVC	34 (89,5)	39 (65,0)	0,01*	4,58 (1,30 – 17,58)
Intracath	5 (14,7)	1 (2,6)	0,09	6,55 (0,76 – 156,60)
Flebotomia	6 (17,6)	7 (17,9)	0,78	0,98 (0,25 – 3,77)
PICC	22 (64,7)	23 (59,0)	0,79	1,28 (0,44 – 3,68)
Umbilical	1 (2,9)	8 (20,5)	0,03*	0,12 (0,01 – 1,03)
Mortalidade	2 (5,3)	3 (5,0)	1,00	1,06 (0,12 – 8,32)

P = ≤0,05; OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de Confiança; NPT = Nutrição Parenteral Total; CVC = Cateter Venoso Central; PICC = Cateter Central de Inserção Periférica

A distribuição temporal da colonização por *Staphylococcus* spp evidenciou que no segundo ano houve um aumento expressivo de neonatos colonizados em relação ao primeiro ano de estudo (Figura I).

Os principais agentes de sepse hospitalar foram do gênero *Staphylococcus* spp (82,3%) representados por *Staphylococcus epidermidis* (64,3%) e *Staphylococcus aureus* (35,7%), seguido por *Streptococcus viridans* (11,8%) e *Escherichia coli* (5,9%). A mortalidade total no grupo de pacientes com sepse tardia foi de 11,8%.

Figura 1 – Distribuição Temporal dos casos de colonização por *Staphylococcus* spp em neonatos críticos internados na Unidade de



Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de Agosto de 2007 à Abril de 2008

DISCUSSÃO

Os pacientes neonatos, particularmente os prematuros, são mais susceptíveis às infecções hospitalares em decorrência da imaturidade do sistema imune, anomalias congênitas, hospitalização prolongada e utilização de dispositivos invasivos. A sepse neonatal vem apresentando um aumento na incidência em diversas regiões do mundo, principalmente em grandes hospitais e nos hospitais universitários (12). Neste estudo, aproximadamente 37% dos neonatos apresentaram sepse com diagnóstico microbiológico, observando-se uma incidência de 6,7/1000 paciente dia.

Segundo dados do sistema NHSN, a maioria das infecções da corrente sanguínea em UTINs está associada ao baixo peso ao nascer (≤ 1500g) e uso de cateter vascular central (13). Em nossa série a taxa de sepse associada a este dispositivo foi de 12,2/1000 cateter dia, e 52,9% dos neonatos tinham menos que 1500g.

Entre os fatores de risco predisponentes às infecções da corrente sanguínea e colonização em neonatos críticos estão: baixo peso, terapia antimicrobiana prévia, troca constante de cateteres, duração da cateterização e a hospitalização prolongada (14). Nesse estudo, apenas o uso de Intracath apresentou uma significância estatística.

Pacientes colonizados podem ser fontes de *Staphylococcus aureus* em hospitais. Amostras isoladas de colonização podem servir como reservatório endógeno para infecções clínicas ou disseminação para outros pacientes (15). No período neonatal, já na primeira semana de vida, existe colonização pelo *Staphylococcus aureus* em 20 a 90% dos

neonatos, sendo os locais mais frequentes o coto umbilical e as narinas; posteriormente a orofaringe torna-se o local preferencial (16). Dentre os pacientes analisados neste estudo, a colonização de narina por *Staphylococcus spp* ocorreu em 33,3 % dos neonatos, sendo de 35,7% por *Staphylococcus aureus* e 64,3% por *Staphylococcus epidermidis*.

A infecção neonatal por SCoN é menos grave, mas causa significativa morbidade, especialmente entre neonatos de muito baixo peso. A participação desse microrganismo como principal agente de sepse primária é difícil de ser definida pela dificuldade na distinção entre infecção e contaminação quando da coleta de sangue, necessitando-se dois isolados a partir de duas coletas de sangue em sítios anatômicos distintos (11), além de critérios clínicos, que incluem letargia, intolerância alimentar, distensão abdominal, comprometimento da função respiratória, instabilidade da temperatura corpórea e fatores de risco perinatais (17). Os principais agentes de sepse tardia recuperados nesta série foram *Staphylococcus spp* (82,3%), com o *Staphylococcus epidermidis* (64,3%) e o *Staphylococcus aureus* (35,7%).

Embora a taxa de neonatos com sepse com diagnóstico microbiológico tenha sido de 36,9%, a mortalidade dentro deste grupo de pacientes foi de 11,8%. A mortalidade total foi baixa refletindo a predominância do *Staphylococcus epidermidis* como o principal agente, microrganismo de baixa virulência.

Conclui-se que a taxa de incidência de sepse tardia na unidade foi alta (6,7/1000 paciente dia) com o predomínio do *Staphylococcus epidermidis* (64,3%), sendo o uso do Intracath o único fator de risco com significância estatística. Medidas de prevenção de sepse tardia, como a redução do uso deste tipo de cateter venoso central, estão sendo realizadas na unidade.

Leandro Rafael Soares
 Raniery Martins Borges
 Cristiane Silveira de Brito
 Denise Von Dolinger de Brito
 Vânia Olivetti Steffen Abdallah
 Paulo P. G. Filho

*Endereço para correspondência: Universidade Federal de Uberlândia,
 Instituto de Ciências Biomédicas, Campus Umarama,
 Laboratório de Microbiologia,
 Av. Pará, 1720. CEP: 38400-902
 Uberlândia - Minas Gerais.
 e-mail: cristianebrito_bio@yahoo.com.br*

Recebido em 08/09/2009

Revisado em 29/09/2009

Aceito em 15/12/2009

REFERÊNCIAS

- (1) WEI, S.; CHIU, H.; HUNG, K.; et al. Epidemiologic trends in nosocomial bacteremia in a neonatal intensive care unit. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, Taiwan, v. 38, n. 4, p. 283-288, aug. 2005.
- (2) BANG, A. T.; BANG, R. A.; STOLL, B. J.; et al. Is home-based diagnosis and treatment of neonatal sepsis feasible and effective? Seven years of intervention in the Gadchiroli field trial (1996 to 2003). **Journal of Perinatology**, California, v. 25, sup. 1, p. S62-S71, mar. 2005.
- (3) NAGATA, E.; BRITO, A. S.; MATSUO, T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: incidence and risk factors. **American Journal of Infection Control**, Columbia, v. 30, n. 1, p. 26-31, feb. 2002.
- (4) KARTHIKEYAN, G.; PREMKUMAR, K. Neonatal sepsis: *Staphylococcus aureus* as the predominant pathogen. **Indian Journal of Pediatric**, Nova Delhi, v. 68, n. 8, p. 715-717, aug. 2001.
- (5) ISAACS, D. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. **Archives of disease in childhood Fetal and Neonatal edition**, Londres, v. 88, n. 2, p. 89-93, mar. 2003.
- (6) COUTO, R.C.; PEDROSA, T.M.; TOFANI, C.P.; PEDROSO, E.R. Risk factors for nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. **Infection control and hospital epidemiology**, Chicago, v. 27, n. 6, p. 571-575, jun. 2006.
- (7) COUTO, R. C.; CARVALHO, E. A. A.; PEDROSA, T. M. G.; et al. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. **American Journal of Infection Control**, Columbia, v. 35, n. 3, p. 183-189, apr. 2007.
- (8) BORGHESI, A.; STRONATI, M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 68, n. 4, p. 293-300, apr. 2008.
- (9) STOLL, B. J.; HANSEN, N.; FANAROFF A. A.; et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, Burlington, v. 110, n. 2, p. 285-291, aug. 2002.
- (10) EGGIMANN, P.; SAX, H.; PITTET, D. Catheter-related infections. **Microbes and infection**. Paris, v. 6, n. 11, p. 1033-42, sep. 2004.
- (11) KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; et al. **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001.
- (12) HARRIS, J.; GOLDMANN, D. Infections acquired in the nursery: epidemiology and control. In: REMINGTON, J. S.; KLEIN, J. O. (ed.). **Infectious diseases of the fetus, newborn and infants**. Philadelphia: WB Saunders, 2001.

(13) EDWARDS, J. R.; PETERSON, K. D.; ANDRUS, M. L.; et al. National Healthcare safety network (NHSN) report, data summary for 2006, issue June 2007. **American Journal Infection Control**. Columbia, v. 35, n. 5, p. 290-301, jun. 2007.

(14) MAHIEU, L. M.; DE DOOY, J. J.; LENAERTS, A. E.; et al. Catheter manipulations and the risk of catheter-associated bloodstream infection in neonatal intensive care unit patients. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 48, n. 1, p. 20-26, may. 2001.

(15) HUANG, Y. C.; CHOU, Y. H.; SU, L. H.; et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. **Pediatrics**, Burlington, v. 118, n. 2, p. 469-474, aug. 2006.

(16) ROSSI, F. S.; CECCON, M. E. J. R.; KREBS, V. L. J. Infecções estafilocócicas adquiridas nas unidades de terapia intensiva neonatais. **Pediatrics**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 38-47, jan. 2005.

(17) STRUTHERS, S.; UNDERHILL, H.; ALBERSHEIM, S.; et al. A comparison of two versus one blood culture in the diagnosis and treatment of coagulase-negative *Staphylococcus* in the neonatal intensive care unit. **Journal of Perinatology**, California, v. 22, n. 7, p. 547-549, oct./nov. 2002.