



ORIGINAL

---

## Bacteremia por *Staphylococcus epidermidis* em neonatos: incidência e fatores de risco

*Staphylococcus epidermidis bacteremia in neonates:  
incidence and risk factors*

Denise von Dolinger de BRITO<sup>1</sup>  
Juliana Parreira SOARES<sup>1</sup>  
Vânia Olivetti Stephen ABDALLAH<sup>1</sup>  
Paulo Pinto Gontijo FILHO<sup>1</sup>

### RESUMO

#### Objetivo

Avaliar a incidência de bacteremia por *Staphylococcus epidermidis* e sua associação com o baixo peso, com o uso de cateter vascular central e com o escore de gravidade (*Score for Neonatal Acute Physiology*) em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital universitário brasileiro.

#### Métodos

Foi realizado um estudo caso-controle na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, utilizando-se a vigilância *National Nosocomial Infection System*, no período entre

---

<sup>1</sup> Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Ciências Biomédicas. *Campus Umuarama*. Av. Pará, 1720, Bloco 4C, Laboratório de Microbiologia, 38400-000, Uberlândia, MG, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: VvD BRITO. E-mail: <denisebrito@terra.com.br>. Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). Processo: CBB 817/04.

janeiro de 2004 e dezembro de 2005. Uma ficha individual foi preenchida, contendo dados demográficos, clínicos e epidemiológicos. As culturas de sangue positivas para *Staphylococcus* coagulase-negativa foram identificadas nas respectivas espécies.

### Resultados

A taxa de incidência de infecção hospitalar, definida por critérios microbiológicos, foi de 19,7%, sendo estas infecções representadas, em sua maioria, por episódios de sepse (88,8%). Os *Staphylococcus* coagulase-negativa responderam por 68,8% dessas bacteremias, representados por *S. epidermidis* (97,7%) e *S. haemolyticus* (2,3%). O baixo peso ( $\leq 1.500$ g), o uso de cateter vascular central inserido por flebotomia e o valor de escore de gravidade maior ou igual a 20 foram fatores de risco estatisticamente significantes ( $p \leq 0,05$ ) para infecção por *S. epidermidis*. As taxas de infecção por *S. epidermidis* relacionadas ao uso de cateter vascular central e a densidade de incidência/1 000 dias de uso deste foram de 18,2% e 37,2‰ para flebotomia; 6,6% e 19,8‰ para *intracath*; 4,3% e 10,2‰ para cateter central de inserção periférica; 2,5% e 5,5‰ para umbilical, respectivamente.

### Conclusão

Os *Staphylococcus* coagulase-negativa são responsáveis pela maioria dos episódios de sepse na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, representados quase que exclusivamente por *S. epidermidis*. Os fatores de risco: peso menor ou igual a 1 500g, uso de cateter vascular central inserido por flebotomia e valores de escore de gravidade maiores ou iguais a 20 foram associados a estas infecções.

**Indexing terms:** Bacteremia. Fatores de risco. Recém-nascido. *Staphylococcus epidermidis*.

## ABSTRACT

### Objective

To assess the incidence of *Staphylococcus epidermidis* bacteremia and its association with low birth weight, use of central vascular catheter and illness severity score in a Neonatal Intensive Care Unit of a Brazilian university hospital.

### Methods

A case-control study was conducted at the Neonatal Intensive Care Unit using the National Nosocomial Infection System in the period from January 2004 to December 2005. An individual record was filled out with the patient's demographic, clinical and epidemiological data. Positive blood cultures for coagulase-negative staphylococci were identified in the respective species.

### Results

The incidence rate of nosocomial infection defined by microbiological criteria was of 19.7%, where these infections were represented in their majority by sepsis episodes (88.8%). The Coagulase-negative staphylococci bacteremias accounted for 68.8% of these bacteremias, represented by *S. epidermidis* (97.7%) and *S. haemolyticus* (2.3%). Low birth weight ( $\leq 1,500$ g), CVC use surgically placed (phlebotomy) and SNAP value ( $\geq 20$ ) were significant risk factors ( $p \leq 0.05$ ) for *S. epidermidis* infection. The *S. epidermidis* infection rates related to the use of a catheter and its incidence density per 1,000 CVC-days were 18.2% and 37.2‰ for phlebotomy; 6.6% and 19.8‰ for *intracath*; 4.3% and 10.2‰ for peripherally inserted CVC; 2.5% and 5.5‰ for umbilical, respectively.

### Conclusion

The SCoN are responsible for the majority of the sepsis episodes in the NICU, represented almost exclusively by *S. epidermidis*. The risk factors: birth weight ( $\leq 1,500\text{g}$ ), CVC use (phlebotomy) and illness severity score value ( $\geq 20$ ) were associated with these infections.

**Indexing terms:** Bacteremia. Risk factors. Infant, newborn. *Staphylococcus epidermidis*.

## INTRODUÇÃO

Embora o *Staphylococcus epidermidis* seja o principal agente causador de sepse tardia em neonatos<sup>1</sup>, esta infecção é raramente fatal, apesar de sua morbidade significativa, especialmente naqueles de muito baixo peso ( $< 1.500\text{g}$ )<sup>2</sup>.

No Brasil, existem poucos relatos sobre infecção hospitalar (IH) em neonatos criticamente enfermos, com taxas superiores às observadas em países desenvolvidos, de 21,3% e 21,9%, e um único estudo multicêntrico com variação entre 12,3% e 51,9% em neonatos com peso  $\geq 2500\text{g}$  e  $\leq 1000\text{g}$ , respectivamente<sup>3-6</sup>. Em neonatos, a sepse/bacteremia é a infecção mais freqüente<sup>7</sup>, representando 30,7% das observadas na investigação de Pessoa-Silva et al.<sup>6</sup>.

Neonatos criticamente enfermos e de muito baixo peso possuem alto risco de bacteremia hospitalar, devido ao seu sistema imune imaturo e à freqüente exposição a procedimentos invasivos<sup>8</sup>. O uso de cateter venoso central (CVC) é uma prática comum em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), facilitando a administração de medicamentos, de nutrição e monitoramento hemodinâmico, mas a inserção de CVC aumenta o risco de infecção<sup>9</sup>.

Indicadores de gravidade clínica estão bem associados às infecções hospitalares em adultos, ao contrário do que ocorre em neonatos. Os escores *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB), *Score for Neonatal Acute Physiology* (SNAP), *Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension* (SNAP-PE) e as variantes simplificadas SNAP II e SNAP-PE II são

utilizados para avaliar a gravidade da doença e o risco de morte em neonatos internados em UTIN. Estes escores também podem ser utilizados na investigação da relação entre a gravidade da doença e o risco de bacteremia<sup>10-13</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência de bacteremia por *S. epidermidis* e sua associação com o baixo peso, com o uso de CVC e com o escore de gravidade (SNAP) em neonatos internados em UTIN de um hospital universitário brasileiro.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo caso-controle na UTIN do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período entre janeiro de 2004 e dezembro de 2005, utilizando-se o sistema de vigilância *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS). Os neonatos que desenvolveram sepse por *Staphylococcus coagulase-negativa* (SCoN) foram considerados o grupo caso ( $n=37$ ), e aqueles que não tiveram nenhum tipo de infecção por qualquer microrganismo foram designados como grupo controle ( $n=111$ ), totalizando 148 neonatos estudados. Uma ficha individual foi preenchida contendo dados clínicos, epidemiológicos e o escore de gravidade (SNAP) para todos os neonatos da unidade, excluindo aqueles que internaram após 24 horas de vida.

Foram obtidas todas as culturas de sangue positivas para SCoN isoladas no período de estudo. Os pedidos de hemocultura foram realizados por indicação de sinais clínicos prévios, como: apnéia, bradicardia, instabilidade de temperatura,

intolerância alimentar, necessidade de maior suporte ventilatório, irritabilidade e apatia. Infecções desenvolvidas em até 48h da admissão foram consideradas precoces, e aquelas adquiridas após este período foram classificadas como tardias.

### Técnicas microbiológicas

As culturas de sangue foram processadas no Laboratório de Microbiologia do Hospital Universitário de Uberlândia (MG). As garrafas de hemocultura foram incubadas por cinco dias no sistema 9240 Bactec (Becton Dickinson), e subcultivadas de acordo com o procedimento padrão usado na rotina do laboratório, caso fossem caracterizadas como positivas durante este período. O cultivo do sangue foi realizado em meio de agar sangue (*Trypticase Soy Agar* [Oxoid; Basingstoke, Inglaterra], com 5% de sangue desfibrinado de carneiro) e incubado a 35°C, por 72 horas, para análise da pureza, morfologia colonial e padrão de hemólise. Para caracterização do gênero *Staphylococcus*, foram realizados os testes de catalase e óxido-fermentação da glicose, utilizando-se *S. epidermidis* ATCC 12228 e *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 como controles positivo e negativo, e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25853 como controles fermentativo e oxidativo, respectivamente.

A identificação das espécies de amostras de SCoN foi realizada pelos seguintes testes: detecção

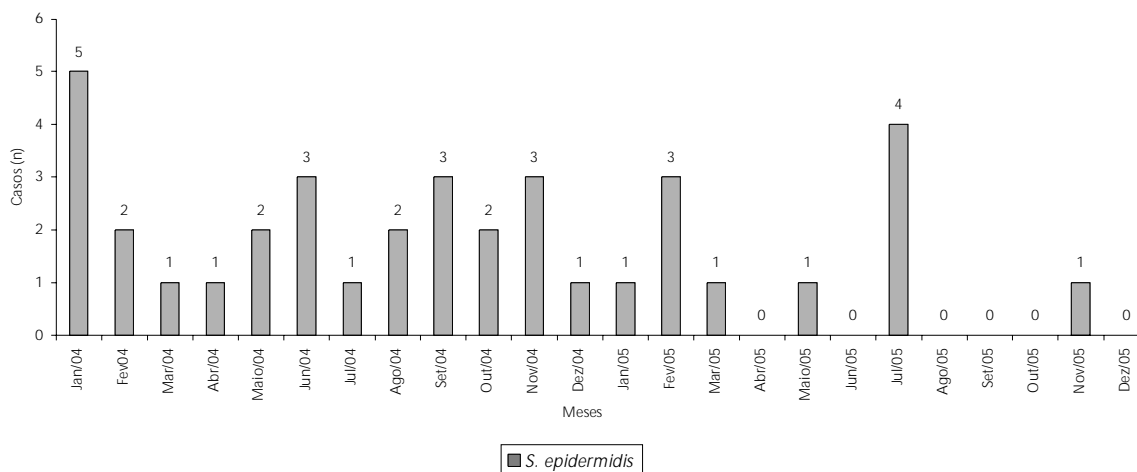
das enzimas (coagulase, catalase, fosfatase, ornitina, urease e pirrolidônil arilamidase), atividade hemolítica, produção de ácido a partir do manitol, da manose e da trealose, e resistência à polimixina e à desferrioxamina<sup>14</sup>.

Os dados foram submetidos a uma análise estatística univariada, pelo programa *Epi Info Software* versão 2000.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia.

## RESULTADOS

A vigilância epidemiológica pelo sistema *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS) foi realizada entre janeiro de 2004 e dezembro de 2005, período em que um total de 557 neonatos foram internados. A taxa de incidência de IH definida por critérios microbiológicos foi de 19,7%, representada, em sua maioria, por episódios de sepse (88,8%), com o predomínio de etiologia estafilocócica (80,3%). Os SCoN responderam por 68,8%, dentre os quais *S. epidermidis* alcançaram 97,7%, e *S. haemolyticus*, 2,3%. A distribuição temporal dos 37 casos de *S. epidermidis* ocorridos durante o estudo está na Figura 1, sendo recuperado somente um isolado por neonato. Houve a ocorrência de oito óbitos (21,6%).



**Figura 1.** Distribuição dos casos de bacteremia por *S. epidermidis*, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período janeiro/2004 a dezembro 2005.

O baixo peso ( $\leq 1\ 500\text{g}$ ), o uso de CVC inserido por flebotomia e o valor de SNAP maior ou igual a 20 foram fatores de risco estatisticamente significantes para infecção por *S. epidermidis* (Tabela 1). Entretanto, o peso maior ou igual a  $2\ 501\text{g}$ , o uso de cateter central de inserção periférica (PICC) e o valor de SNAP menor que nove foram fatores protetores. Foi observada uma alta taxa de utilização de CVC em neonatos com menos de  $1\ 500\text{g}$  ( $p < 0,001$ ), porém não houve diferença com relação

ao peso nas taxas de sepse por *S. epidermidis* associada a CVC (Tabela 2). No total, foram detectados os seguintes tipos de inserção de CVCs: flebotomia (48,6%), PICC (42,1%), umbilical (7,4%) e *intracath* (1,9%). As taxas de infecção por *S. epidermidis* relacionadas ao uso de CVC e a densidade de incidência/1 000 dias de uso deste foram de 18,2% e 37,2‰ para flebotomia; 6,6% e 19,8‰ para *intracath*; 4,3% e 10,2‰ para PICC; 2,5% e 5,5‰ para umbilical.

**Tabela 1.** Fatores de risco associados à sepse por *S. epidermidis* em neonatos críticos, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (MG). 2004/2005.

| Fatores de risco | Casos (n=37) |      | Controles (n=111) |      | OR    | (95%IC)*     | Valor de p |
|------------------|--------------|------|-------------------|------|-------|--------------|------------|
|                  | n            | %    | n                 | %    |       |              |            |
| Peso (g)         |              |      |                   |      |       |              |            |
| $\leq 1500$      | 17           | 45,9 | 19                | 17,2 | 4,12  | (1,69-10,07) | 0,0009     |
| 1501-2500        | 13           | 35,1 | 40                | 36,0 | 0,96  | (0,41-2,24)  | 0,92       |
| $\geq 2501$      | 7            | 19,0 | 52                | 46,8 | 0,26  | (0,10-0,70)  | 0,004      |
| CVC              |              |      |                   |      |       |              |            |
| Flebotomia       | 20           | 54,1 | 17                | 15,3 | 6,51  | (2,64-16,25) | 0,000007   |
| PICC**           | 14           | 37,8 | 64                | 57,7 | 0,45  | (0,19-1,02)  | 0,05       |
| Outros***        | 3            | 8,1  | 30                | 27,0 | 0,24  | (0,05-0,9)   | 0,03       |
| SNAP             |              |      |                   |      |       |              |            |
| 0-9              | 7            | 19,0 | 93                | 83,8 | 0,05  | (0,02-0,13)  | <0,0000001 |
| 10-19            | 8            | 21,5 | 10                | 9,0  | 2,79  | (0,90-8,58)  | 0,07       |
| 20 ou mais       | 22           | 59,5 | 8                 | 7,2  | 18,88 | (6,51-56,84) | <0,0000001 |

\*  $p < 0,05$ ; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; \*\* PICC: cateter central de inserção periférica; CVC: cateter vascular central; SNAP: *score for neonatal acute physiology*. \*\*\*: umbilical e *intracath*.

**Tabela 2.** Taxa de sepse por *S. epidermidis* associada ao cateter vascular central (CVC), de acordo com o peso ao nascer, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (MG). 2004/2005.

| Peso ao nascer (g) | Pacientes dias (n) | CVC dias (n) | Taxa de DU* do CVC | Taxa de sepse por <i>S. epidermidis</i> associada ao CVC** |
|--------------------|--------------------|--------------|--------------------|--|
| <1500              | 2 150              | 1 915        | 0,89               | 9,0  |
| 1501 a 2500        | 2 407              | 1 142        | 0,47               | 11,4   |
| >2501              | 1 872              | 980          | 0,52               | 7,1  |

\* D.U.: densidade de utilização: número de CVC-dias dividido pelo número de pacientes-dias; \*\*Número de sepse por *S. epidermidis* associado ao CVC, dividido pelo número de CVC-dias; o resultado é multiplicado por 1000.

## DISCUSSÃO

A duração da hospitalização e a suscetibilidade à infecção em neonatos críticos são associadas a altas taxas de IH em UTIN, que variam de 5,9% a 18,0% nos Estados Unidos<sup>15</sup>. Em estudo multicêntrico englobando sete unidades no Brasil, as taxas oscilaram entre 12,3% e 51,9%, dependendo do peso ( $\leq 1\ 000$  e  $\geq 2\ 500\text{g}$ , respectivamente)<sup>6</sup>. No total, sem estratificação pelo

peso, o valor da taxa de IH encontrado nesta investigação (19,7%) foi semelhante ao descrito em duas unidades, localizadas em São Paulo<sup>16</sup> e no Rio de Janeiro<sup>17</sup>. Nesta série, foram incluídas somente as infecções bacterianas desenvolvidas após 48 horas de internação na unidade.

Os SCoN destacam-se como os principais agentes etiológicos de sepse hospitalar neonatal<sup>18</sup>, e *S. epidermidis* é a espécie mais frequentemente envolvida na sepse tardia<sup>19</sup>. A interpretação de

hemoculturas positivas para SCoN é particularmente difícil, devido à possibilidade de contaminação (resultados falso-positivos) durante a coleta de sangue<sup>20</sup>. No diagnóstico destas bacteremias, além de critérios clínicos, que incluem letargia, intolerância alimentar, distensão abdominal, deterioração da função respiratória, instabilidade da temperatura corpórea e fatores de risco perinatais, recomenda-se o isolamento do patógeno a partir de duas hemoculturas, realizadas em sítios cutâneos distintos. Entretanto, como o volume sanguíneo coletado de neonatos prematuros de baixo peso é pequeno, é realizada geralmente apenas uma hemocultura<sup>21</sup>.

Neste estudo, seguiu-se a rotina da unidade, na qual o patógeno foi isolado somente de uma hemocultura, e não estava relacionado a outro sítio de infecção. Entretanto, é importante salientar que a coleta era feita após todos os critérios clínicos mencionados anteriormente serem observados pela equipe médica. Para evitar a contaminação da cultura, uma enfermeira do setor, especializada, realizava as coletas após meticulosa limpeza da pele, usando gaze estéril embebida em clorhexedine alcoólica a 0,5%. Nos Estados Unidos, a taxa de estafilococcias atinge 54,5%<sup>3</sup>, sendo os SCoN responsáveis por 62,0%<sup>13</sup>, com 72,2% de *S. epidermidis*<sup>1</sup>. Taxas semelhantes foram observadas no Brasil, no estudo multicêntrico realizado no Rio de Janeiro, Campinas e São Paulo<sup>6</sup> e em outra pesquisa, em Botucatu (SP)<sup>22</sup>, diferenciando-se do que foi observado neste estudo, cujos resultados indicaram taxas de estafilococcia, SCoN e *S. epidermidis* superiores (80,3%, 68,8% e 97,7%, respectivamente).

Entre os fatores de risco para infecções em neonatos críticos, destacam-se o baixo peso e o uso de CVC. As taxas de bacteremia em neonatos de baixo peso variam de 15% a 20% em países industrializados, e 20% a 41% naqueles em desenvolvimento<sup>23-25</sup>. A inserção de CVC aumenta o risco de complicações, particularmente infecção e trombose<sup>26</sup>, sendo que as infecções são particularmente frequentes entre neonatos com peso igual ou inferior a 1 000g<sup>6</sup>. Nesta pesquisa, o baixo peso e o uso de CVC inserido por flebotomia foram fatores de risco significantes, quando analisados separadamente, mas sem relação quando

comparados entre si, apesar de uma taxa de densidade de utilização de CVC mais alta ( $p < 0,001$ ) naqueles com menos de 1 500g.

Adicionalmente, há diferentes riscos de infecção, de acordo com os tipos de CVC e formas de inserção dos mesmos<sup>26</sup>. Atualmente, os CVC de inserção periférica (PICC) são os mais utilizados em neonatos de baixo peso<sup>27</sup>, estando associados a taxas de infecção abaixo de 10%<sup>28</sup>. Entretanto, há relatos de uma maior frequência de infecções relativas ao uso de CVC inseridos cirurgicamente<sup>29</sup>, assim como foi constatado nesse estudo (54,1%).

Indicadores (escores) de gravidade clínica estão bem associados às infecções hospitalares em adultos, ao contrário do que ocorre em neonatos<sup>30</sup>. Há dois escores específicos para neonatos, CRIB e SNAP; sendo tradicionalmente utilizados na avaliação do risco de mortalidade<sup>13</sup>. Gray et al.<sup>11</sup> demonstraram a importância do SNAP como um indicador do risco de infecção por SCoN, inferindo que quanto maior o valor do SNAP, maior o risco de sepse. No estudo que resultou neste artigo, foi avaliada a associação entre o SNAP e o risco de infecção por SCoN, observando-se relação significativa na ocorrência de valores maiores ou iguais a 20.

Conclui-se que os SCoN foram os responsáveis pela maioria dos episódios de sepse na UTIN avaliada, com predomínio do *S. epidermidis*. Fatores como peso menor ou igual a 1 500g, uso de CVC inserido por flebotomia e SNAP com valor maior ou igual a 20 foram associados ao risco de aquisição destas infecções, sendo os dois últimos avaliados de forma inédita no Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. Klingenberg C, Aarag E, Ronnestad A, Sollid JE, Abrahamsen TG, Kjeldsen G, et al. Coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates: association between antibiotic resistance, biofilm formation and the host inflammatory response. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(4):817-22.
2. Isaacs D. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2003; 88(2):89-3.



3. Sarkar S, Bhagat I, DeCristofaro JD, Wiswell TE, Spitzer AR. A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. *J Perinatol*. 2006; 26(1):18-22.
4. Michelim L, Lahude M, Araújo PR, Giovanaz DSH, Müller G, Delamare APL, et al. Pathogenicity factors and antimicrobial resistance of *Staphylococcus epidermidis* associated with nosocomial infections occurring in intensive care units. *Braz J Microbiol*. 2005; 36(1):17-23.
5. Miragaia M, Couto I, Pereira SFF, Kristinsson KG, Westh H, Jarlov JO, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* clones: evidence of geografic dissemination. *J Clin Microbiol*. 2002; 35:430-8.
6. Pessoa-Silva CL, Ricchmann R, Calil R, Santos RMR, Costa MLM, Frota ACC, et al. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25(9):772-7.
7. Bang AT, Bang RA, Stoll BJ, Baitule SB, Reddy HM, Deshmukh MD. Is home-based diagnosis and treatment of neonatal sepsis feasible and effective? Seven years of intervention in the Gadchiroli field trial (1996 to 2003). *J Perinatol*. 2005; 25:S62-S71.
8. Macias AE, Munoz JM, Galvan A, Gonzalez JA, Medina H, Alpuche C, et al. Nosocomial bacteremia in neonates related to poor standards of care. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(4):713-6.
9. Chien L, MacNab Y, Aziz A, Andrews W, McMillan DD, Lee SK. Variations in central venous catheter-related infection risks among Canadian neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21(6):505-11.
10. Zardo MS, Procionoy RS. Comparison between different mortality risk scores in a neonatal intensive care unit. *Rev Saúde Pública*. 2003; 37(4):591-6.
11. Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use, and outcome. *Pediatrics*. 1995; 95(3):225-9.
12. Zwet WC, Kaiser AM, Elburg RM, Berkhof J, Fetter WPF, Parlevliet GA, et al. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. *J Hosp Infect*. 2005; 61(3):300-11.
13. Kloss WE, Bannerman TL. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In: Murray PR, Barron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editores. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed. Washington (DC): ASM Press; 1999. p.264-82.
14. Zaidi AKM, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet*. 2005; 365(9):1175-88.
15. Kawagoe JY, Segre CAM, Pereira CR, Cardoso MFS, Silva CV, Fukushima JT. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5-year prospective cohort study. *Am J Infect Control*. 2001; 29(2):109-14.
16. Nunes APF, Teixeira LM, Bastos CCR, Silva MG, Ferreira RBR, Fonseca LS, et al. Genomic characterization of oxacillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* isolated from Brazilian medical centres. *J Hosp Infect*. 2005; 59(1):19-26.
17. Krediet TG, Mascini EM, Rooij E, Vlooswijk J, Paauw A, Gerards LJ, et al. Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci causing sepsis in a neonatal intensive care unit over an 11 year period. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(3):992-5.
18. Stool BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002; 110(2):285-91.
19. Kloss WE, Bannerman TL. Update on clinical significance of Coagulase-Negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 1994; 7(5):117-40.
20. Eshali H, Ringertz S, Nystrom S, Faxelius, G. Septicaemia with coagulase negative staphylococci in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Scand*. 1989; 360(3):127-34.
21. Cunha MLRS, Lopes CAM, Rugolo LMSS, Chalita VAS. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from neonates. *J Pediatr*. 2002; 78(4):279-88.
22. Benjamin DK Jr, Miller W, Garges H, Benjamin DK, McKinney RE Jr, Cotton M, et al. Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics*. 2001; 107(8):1272-6.
23. Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. *Semin Perinatol*. 1998; 22(1):25-32.
24. Ho JJ. Late onset infection in very low birth weight infants in Malaysian level 3 neonatal nurseries. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(3):557-60.
25. Klein MD, Rood K, Graham P. Central venous catheter sepsis in surgical newborns. *Pediatr Surg Int*. 2003; 19(7):529-32.
26. Trotter CW. A national survey of percutaneous central venous catheter practices in neonates. *Neonatal Netw*. 1998; 17(1):31-8.
27. Vergunta RK, Loethen P, Wallace LJ, Albert VL, Pearl RH. Differences in the outcome of surgically placed long-term central venous catheters in neonates: neck vs groin placement. *J Pediatr Surg*. 2005; 40(1):47-51.
28. Hogan L, Pulito AR. Broviac central venous catheters inserted via the saphenous or femoral vein in the NICU under local anesthesia. *J Pediatr Surg*. 1992; 27(5):1185-8.
29. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, Salmoniere P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC, et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2003; 53(4):274-82.

Recebido em: 24/10/2006

Versão final reapresentada em: 13/4/2007

Aprovado em: 5/10/2007

