

# Risco Infecçioso e Rastreio Séptico

Almerinda Pereira , Matos Marques , Conceição Casanova , Maria Teresa Neto

## Risco Infecçioso

No período perinatal muitas situações maternas constituem risco infeccioso para o feto/recém-nascido (RN).

Risco define-se como a probabilidade de ocorrência de um acontecimento; risco infeccioso bacteriano perinatal é a probabilidade de ocorrência de infecção bacteriana no RN, adquirida no período periparto, dependente de condição materna. O pediatra/neonatólogo deve identificar e avaliar esse risco para poder impedir a ocorrência de infecção ou intervir em tempo útil de acordo com o estado clínico do RN e os resultados dos exames pedidos.

No RN os sinais clínicos de infecção são inespecíficos e a possibilidade de deterioração rápida é uma realidade, pelo que a atitude a tomar deverá ser caracterizada por um elevado grau de suspeição para iniciar antibióticos, mantendo contudo firmeza e sabedoria para os parar às 48/72h se a clínica, os exames complementares de diagnóstico e as culturas forem negativos.

Duas ideias devem ficar bem claras. A primeira é que, risco de doença não é doença, é risco, e constitui um sinal de alerta de utilidade indiscutível. A segunda é que, se o RN apresenta sinais clínicos sugestivos de infecção, o risco deu mesmo lugar à ocorrência e o RN deve ser tratado como o infectado que é.

Várias questões se levantam quando pensamos em risco infeccioso: a situação materna condiciona risco? Que condições devem ser valorizadas? Que exames pedir ao RN? Deve ser iniciada antibioticoterapia? Durante quanto tempo deve ser feita terapêutica? Existem consequências do risco infeccioso?

As duas primeiras questões estão parcialmente respondidas nos Quadros I, II e III.

Rotura Prolongada de Membranas > 18 horas
Rotura Prematura de Membranas < 37 semanas
Febre Materna
Infecção Intra Amniótica
Colonização Materna por <i>Streptococcus</i> do grupo B (SGB)
Bacteriúria por SGB
Antecedentes de RN com infecção por SGB
Infecção Urinária periparto

**Quadro I** – Factores de risco infeccioso de causa obstétrica

Condição	Sépsis ou septicémia
RM > 18-24h	1 – 2%
Mãe portadora de SGB	0,5 – 2%
Mãe portadora de SGB + febre <i>ou</i> RM > 18h + corioamnionite <i>ou</i> RM > 18h + IA < 6-5 min	3 – 10%
Mãe portadora de SGB + RM > 18h <i>ou</i> RM > 18h + RNPT <i>ou</i> Mãe portadora de SGB + RNPT	4 – 11%

**Quadro II** - Risco de sépsis neonatal face a condições maternas particulares

Patologia materna	RR	Patologia materna	RR
Febre materna	4 x	Corioamnionite	25x
Rotura de membranas > 18h ou Prematuridade	7 x	Parto pré-termo Rotura de membranas > 12h	5 x
Rotura de membranas > 18h e Prematuridade	11 x	Endometrite ou Colonização por SGB	5x

**Quadro III** - Risco relativo (RR) de sépsis neonatal em RN filhos de mãe portadora de *Streptococcus* do grupo B (colunas da esq<sup>a</sup>) e RR de infecção fetal/neonatal perante várias condições maternas (coluna da dt<sup>a</sup>)

Classicamente define-se corioamnionite como a situação clínica da grávida caracterizada por febre, taquicárdia materna e/ou fetal, dor ou hiperestesia uterina, líquido amniótico (LA) fétido, leucocitose, neutrofilia e PCR elevada. Contudo, o diagnóstico não é fácil porque, isoladamente, na grávida, a PCR tem um baixo valor preditivo positivo, outras situações podem induzir febre na grávida e taquicárdia materna e fetal (Quadro IV) e a leucocitose materna tem apenas sensibilidade de 67%, apesar de uma razoável especificidade - 86% e VPP e VPN respectivamente de 82% e 72%.

Causas de febre materna	Causas de Taquicárdia	
	Materna	Fetal
Analgesia epidural		
Infecção urinária	Drogas	Prematuridade
Outra infecção sistémica	Hipotensão	Medicação materna
Desidratação	Desidratação	Arritmia fetal
	Ansiedade	Hipoxia fetal

**Quadro IV** - Outras causas de febre materna e de taquicardia materna e fetal que não a infecção intra amniótica.

A febre materna associada a leucitose e rotura prolongada de membranas são os critérios clínicos e laboratoriais mais usados na identificação de infecção intra amniótica.

Se a infecção intra amniótica pode ser devida a causas intrínsecas maternas ela pode resultar também de causas extrínsecas, nomeadamente monitorização fetal interna, toques vaginais múltiplos, internamento ou trabalho de parto prolongados, ou outros procedimentos obstétricos como amniocentese, transfusão intra uterina ou colocação de *cerclage*.

Para além das consequências a curto prazo - infecção fetal ou neonatal graves ou mesmo morte intra uterina ou neonatal precoce - a amnionite preocupa pelas possíveis consequências a longo prazo: risco aumentado de paralisia cerebral no RN de termo ou pré-termo (RNPT), de leucomalácia periventricular ou de displasia broncopulmonar no RNPT.

Na prática, a terapêutica deve ser iniciada logo que seja colocado o diagnóstico de amnionite e prolongada pelo menos até às 24h de apirexia. Devem ser usados dois antibióticos de efeito cumulativo – penicilina/ampicilina e gentamicina. A penicilina atinge níveis séricos fetais correspondentes a 1/3 dos níveis séricos maternos 120 min após administração à mãe; a ampicilina atinge níveis séricos semelhantes aos da mãe 60 a 90 min após administração. Por outro lado há ainda estirpes de *E. coli* sensíveis à ampicilina. Esta deve ser administrada antes da gentamicina. A gentamicina passa rapidamente a barreira placentar em gestações de termo.

Se, contudo, o problema não é amnionite mas sim rotura pré-termo, prematura e prolongada de membranas (RPPT) o antibiótico mais indicado será a eritromicina na dose de 250mg 4x /dia de acordo com o estudo ORACLE.

No que respeita ao RN o primeiro ponto a esclarecer é que, a infecção que podemos detectar precocemente, na sequência de um risco infeccioso bacteriano perinatal, é a infecção que surge nas primeiras 48 a 72h de vida, excepcionalmente nos primeiros 5 a 7 dias. Não quer dizer que aquela situação não possa condicionar infecção depois dessa idade mas, nessa altura podem existir outras infecções nomeadamente da comunidade.

Três situações podem ocorrer: 1) Uma, muito bem definida, em que o RN está doente, são realizados exames culturais e reagentes de fase aguda (RFA) e é iniciada antibióticoterapia; 2) Outra, também bem definida, em que o RN não está doente mas a mãe tinha amnionite e

estava sob antibióticoterapia: fazem-se culturas ao RN e RFA e iniciam-se antibióticos até prova de não infecção; 3) Finalmente, outra muito indefinida, em que o RN está bem mas tem risco infeccioso. Neste, a vigilância clínica e laboratorial é de importância fundamental. Por vezes, a alteração dos parâmetros hematológicos ou a positividade dos RFA - a PCR é o mais indicado para uso no RN - precedem os sinais clínicos de infecção. Estes exames devem ser repetidos de 12/12 ou de 24/24h nas primeiras 36 a 48h.

Para além dos factores de risco perinatal de causa obstétrica existem, ainda, os riscos inerentes a condições do próprio RN (Quadro V) e os extrínsecos (Quadro VI)

Prematuridade
Baixo peso
Sexo masculino
Índice de Apgar (IA) < 6 aos 5 min
Generalidade

**Quadro V** - Factores de risco infeccioso relacionados com condições inerentes ao RN

Ventilação mecânica
Cateterismo venoso central
Pausa alimentar
Alimentação parentérica
Múltiplos cursos de antibioterapia de largo espectro
Corticóides
Drenos
Intervenção cirúrgica, ostomias, algaliação
Múltiplas punções periféricas
Internamento prolongado

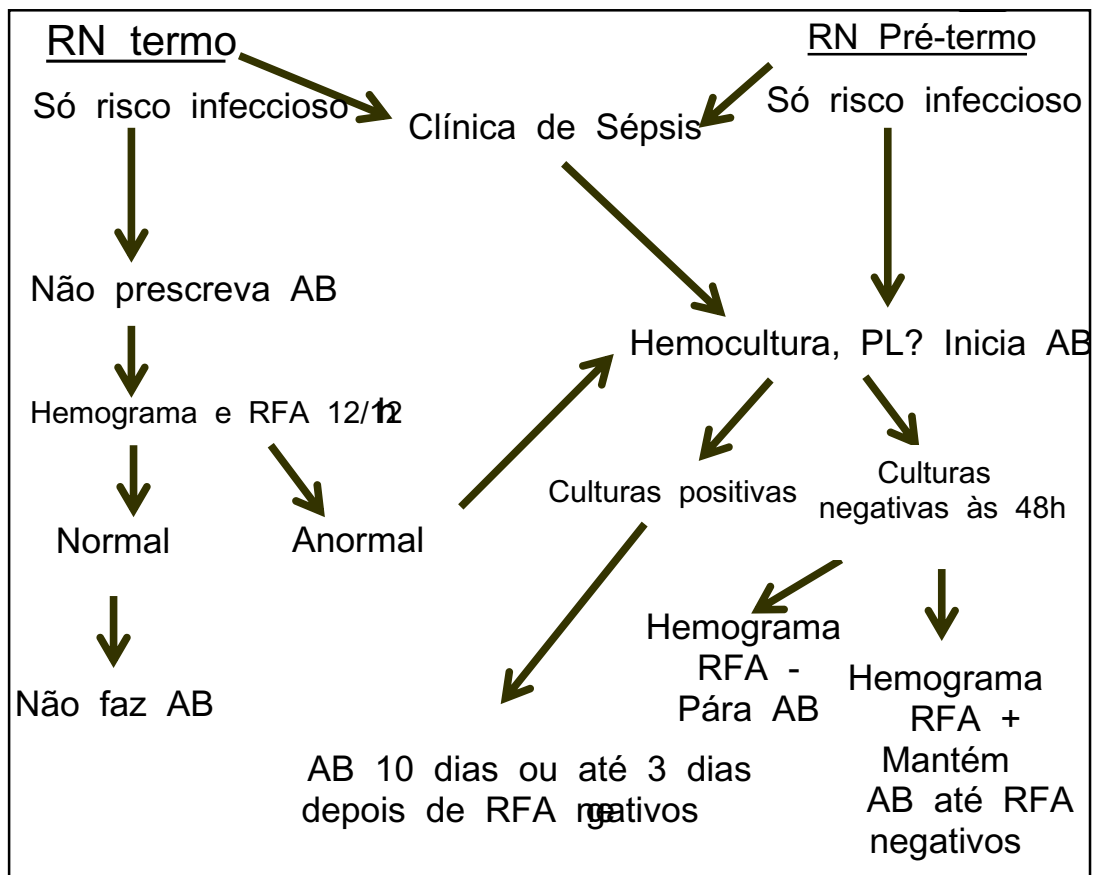
**Quadro VI** - Factores de risco extrínsecos ao RN

Algumas das condições enumeradas no Quadro V podem constituir causa e/ou consequência da infecção: a prematuridade (e o baixo peso devido à prematuridade) pode ter sido induzida pela infecção - de origem materna - e, por sua vez, ser um factor de maior risco de infecção de origem hospitalar; o IA baixo pode ser consequência da infecção - de origem materna.

Quanto aos factores extrínsecos, eles são sempre causa de infecção de origem hospitalar.

O fluxograma seguinte constitui uma linha de orientação na atitude a tomar perante um RN com risco infeccioso.

## Risco infeccioso e rastreio séptico



### Rastreio Séptico

Um dos grandes desafios em Neonatologia é o diagnóstico correcto e precoce da sépsis no recém-nascido. O diagnóstico de sépsis neonatal, classicamente, é feito pelo isolamento de uma bactéria nos fluidos orgânicos ou tecidos mas os resultados são necessariamente demorados.

Numerosos estudos têm sido efectuados no sentido de identificar um teste ou grupo de testes laboratoriais que auxiliem no diagnóstico de sépsis neonatal.

O rastreio séptico envolve exames laboratoriais não específicos que auxiliam no diagnóstico precoce de infecção bacteriana invasiva no recém-nascido. Tem indicação em duas situações: 1) Quando o recém-nascido (RN) mostra sinais evidentes de infecção - neste caso os exames analíticos servem para confirmar a suspeita clínica até que cheguem os resultados culturais; 2) Nas situações em que existe risco de infecção mas o RN está clinicamente bem - neste caso, os exames complementares de diagnóstico são pedidos na expectativa de serem encontrados resultados anormais antes do RN manifestar sinais de doença.

Ao estabelecer a utilidade de um exame laboratorial no diagnóstico de sépsis neonatal devem ser avaliadas a sensibilidade e especificidade. Perante a decisão de introduzir ou suspender antibióticos com base em exames laboratoriais o conhecimento do seu valor preditivo é essencial (Quadro VII)

<u>Sensibilidade</u>	<u>probabilidade de um RN infectado ter resultados alterados</u>
<u>Especificidade</u>	<u>probabilidade de um RN sem infecção ter resultados normais</u>
<u>Valor Preditivo Positivo</u>	<u>probabilidade do RN ter infecção se o resultado for positivo</u>
<u>Valor Preditivo Negativo</u>	<u>probabilidade do RN não estar infectado se o resultado for negativo</u>

Quadro VII - Significado dos índices

Para meio auxiliar de diagnóstico de sépsis neonatal o teste ideal é o que tem sensibilidade e valor preditivo negativo máximos. Assim, nos recém nascidos com sépsis, o resultado será sempre anormal; se o resultado for normal o diagnóstico de sépsis estará definitivamente afastado. A especificidade e o valor preditivo positivo são menos valorizados num rastreio de sépsis neonatal. É mais importante não deixar nenhum doente infectado por tratar, do que tratar alguns RN não infectados. Os exames com valor preditivo negativo elevado são particularmente úteis, pois é importante excluir RN não infectados, que não necessitam de antibióticos ou nos quais os antibióticos podem ser suspensos.

Na prática clínica não há nenhum exame complementar de diagnóstico que preencha as exigências do clínico, nem mesmo os exames culturais, que no RN podem ser negativos por condições várias, a mais importante das quais é a antibioticoterapia materna intra parto.

Com os exames indirectos de infecção acontece o mesmo. Os mais usados - proteína C reactiva (PCR), contagem de leucocitos, contagem de neutrófilos,

relação neutrófilos imaturos/neutrófilos totais e contagem de plaquetas - têm todos baixa sensibilidade apesar de alguns, como a PCR, terem especificidade bastante boa.

Por isso, muitos autores têm tentado encontrar outros marcadores de infecção mais sensíveis. O lógico seria procurá-los entre os indutores da PCR que em princípio estariam elevados mais precocemente. Esses percursores são as citocinas pró inflamatórias - TNF $\alpha$ , IL1, IL6 e IL8. Contudo, várias características destas proteínas - uma das quais é a sua fugaz existência em circulação que condiciona que muitas vezes já não se consiga encontrar níveis elevados - constituem obstáculos à generalização da sua utilização. Alguns autores, contudo, têm demonstrado que o pedido simultâneo de PCR com IL6 ou TNF $\alpha$  aumenta a sensibilidade do pedido.

A presença isolada de qualquer um dos factores de risco para sepsis neonatal precoce citados atrás, não é

Febre (>38° C), instabilidade térmica, hipotermia (<36,5°C)
Dificuldade respiratória, episódios de apneia (>20 s) (de aparecimento de novo ou mais frequentes na sépsis tardia)
Episódios de bradicárdia (FC <80/min) (de aparecimento de novo ou mais frequentes na sépsis tardia)
Taquicárdia (> 200/min)
Tempo de recoloração capilar >2 seg, palidez, má perfusão periférica
Acidose metabólica não explicável por outras razões (EB – 12mEq/l)
Hiperglicémia de aparecimento recente (> 140mg/dl)
Outros sinais de sépsis: aumento de necessidade de O2

**Quadro VIII** - Sinais e sintomas sugestivos de infecção no período neonata

indicação para um rastreio séptico completo e prescrição de antibióticos no RN assintomático, mas são um alerta. O RN de termo assintomático com rotura prolongada de membranas necessita somente de uma vigilância atenta. Contudo, a presença de mais de um factor de risco é claramente aditiva e deve levantar a suspeita de possível sepsis.

Os sinais clínicos de sépsis não são específicos e há patologias não infecciosas que cursam com quadro clínico sobreponível. Após o início da terapia antibiótica, a evolução do quadro clínico e os resultados laboratoriais, incluindo rastreio séptico e culturas, devem ser valorizados no diagnóstico de sépsis. Nos quadros clínicos de sépsis os sinais e sintomas habitualmente persistem mais de 12 horas, apesar do tratamento.

No Quadro VIII discriminam-se os sinais clínicos de sépsis, de importância fundamental quer o rastreio séptico seja positivo ou negativo.

Número total de Leucócitos	Valor reduzido na sépsis precoce nas primeiras horas de vida. Nos RN assintomáticos efectuar colheita às 12/24 horas de vida excepto se iniciou antibioterapia.
Número total de Neutrófilos	É um marcador mais sensível de sépsis do que a contagem leucocitária. Contagem de neutrófilos inferior a 1500/mm3 é sugestivo de infecção (Contudo na sépsis precoce, devem ser excluídas outras causa de neutropénia, nomeadamente HTA materna ou pré-eclâmpsia).
Neutrófilos Imaturos	Sangue do Cordão - 1 100/mm3 12 horas de vida - 1 500/mm3 60 horas - 600/mm3 > 120 horas - 500/mm3 O aumento absoluto de neutrófilos imaturos não é muito sensível mas tem bom VPP.
Relação de Neutrófilos	Neutrófilos Imaturos / Neutrófilos Totais < 0,2 Sensibilidade - 60% a 90% VPN - 99% Determinações seriadas aumentam a sensibilidade.
Plaquetas	Marcador não específico, pouco sensível, tardio Há numerosas causas de trombocitopenia neonatal. De valorizar o maior Volume Médio Plaquetário no diagnóstico diferencial Sensibilidade 48%; Especificidade 98%.

**Quadro IX** - Meios Complementares de Diagnóstico no Recém-Nascido - Contagem de leucocitos, neutrófilos e plaquetas

Proteína C Reactiva	Tempo de início de resposta de 6 a 8 horas. Limiar de negatividade - 1 mg/dl VPP – 7% a 43%; Falsos positivos 8%. Valores seriados são importantes para excluir infecção. A repetição 12 a 24h após a primeira determinação aumenta a sensibilidade até 90%. No risco infeccioso não determine precocemente - a informação será melhorada se a determinação for feita às 8 a 12h de vida. Dois valores negativos com 24 horas de intervalo são preditivos de não infecção. Doseamentos seriados permitem suspender os antibióticos às 48 horas.
Velocidade de Sedimentação Eritrocitária	Doseamentos seriados entre o 1º e o 3º dia de vida Sensibilidade 75% a 98%; Especificidade 90%; VPN 99%. Sobe tardiamente. Raramente utilizado no RN
Outros Reagentes de Fase Aguda	Nenhum é usado na prática. Todos estão em fase de investigação. A experiência clínica com o uso de fibrinogénio é limitada e pouco animadora no período neonatal. Falsos positivos são identificados em cerca de 10% dos recém-nascidos. A mediana das concentrações de fibrinogénio nos recém-nascidos infectados sobrepõe-se aos valores dos recém-nascidos saudáveis. A investigação mais recente concluiu que a haptoglobina é um teste pouco fiável no período neonatal, com valores normais numa grande proporção de recém-nascidos infectados e valores elevados em recém-nascidos saudáveis. Apesar dos estudos iniciais sugerirem que o doseamento de orosomucoide era um teste específico e sensível para o diagnóstico de infecção neonatal a investigação posterior não o confirmou. Resultados falso negativos foram identificados em 15% a 50% de RN na fase inicial de infecções bacterianas graves. Falsos positivos ocorreram em 10% a 26% de RN doentes mas sem infecção bacteriana.
Concentração de Citocinas	As citocinas pró inflamatórias IL1 $\beta$ , IL6, IL8 e TNF $\alpha$ são mediadores da resposta imune à infecção bacteriana. A IL6 é um mediador precoce da inflamação, está elevado precocemente nos RN com infecção sistémica e tem uma sensibilidade > a 90%. Vários estudos sugerem que níveis elevados de IL6 logo após o nascimento podem ser um parâmetro precoce e sensível para o diagnóstico de infecção bacteriana neonatal. Concentrações elevadas correlacionam-se com mau prognóstico na sepsis neonatal.

**Quadro X** - Reagentes de Fase Aguda

## Risco infeccioso e rastreio séptico

<b>Hemocultura</b>	A positividade num RN doente é prova de infecção. Pode ser negativa caso a mãe tenha feito antibióticos. Pedir duas culturas sempre que possível. A colheita deve ser de sangue periférico ou feita através de cateter imediatamente após a sua colocação na veia ou artéria umbilical. Se há suspeita de sépsis relacionada com o cateter deve colher sangue periférico e sangue do cateter. Volume mínimo - 0,5ml. Resultado disponível entre 24h a 48h por vezes às 8h. VPP - 94%, VPN - 84%
<b>Cultura do LCR</b>	Faça PL em todos os doentes com sinais sugestivos de infecção do SNC - convulsões, coma, sinais de ventriculite ou outros, e em todos os RN com hemocultura positiva excepto se for causada por <i>Staphylococcus coagulase</i> negativa. A punção lombar pode ser diferida se o estado clínico do RN não aconselhar. A realização mais tardia, quando o RN já está estabilizado, não permite identificar o agente mas as alterações do exame citoquímico fazem o diagnóstico. O GRAM e os antígenos capsulares são muito úteis no estudo do LCR.
<b>Urinocultura</b>	Não tem sentido na sépsis precoce. Idealmente, colheita por punção supra púbica; se não consegue algalie o RN para colheita. Não está indicada a colheita por saco colector
<b>Outras culturas</b>	Culturas de superfícies cutâneas não trazem informações fiáveis sobre o diagnóstico de sepsis neonatal precoce - podem traduzir colonização mas não traduzem, com segurança, infecção. O exame microscópico e cultural do aspirado gástrico para leucócitos e bactérias têm sido usados como marcador de RN em risco para infecção precoce. Traduzem, quando colhidos nas primeiras horas de vida, a infecção intra amniótica. Contudo, o resultado bacteriano do aspirado gástrico não pode ser usado como único indicador para iniciar ou manter antibioterapia. Ao nascimento as culturas do aspirado traqueal não predizem quais o RN que vão desenvolver sépsis mas, em caso de pneumonia, podem contribuir para o diagnóstico etiológico. Também neste caso de pneumonia o exame bacteriológico de tecido pulmonar em caso de óbito, dá frequentemente esclarecimentos sobre o agente etiológico. Na infecção precoce o exame directo do líquido amniótico pode acrescentar informações para o diagnóstico. A identificação de bactérias ou leucócitos no ultrafiltrado de líquido amniótico pode estar associada a infecção intra amniótica, mas há muitos falsos positivos e falsos negativos. Baixas concentrações de glucose no líquido amniótico, <10 a 20 mg/dl, correlacionam-se com infecção intra amniótica. Do mesmo modo é importante na infecção precoce de origem materna valorizar o exame histológico da placenta.
<b>Antígenos capsulares</b>	A detecção de células das paredes bacterianas ou antígenos capsulares nos líquidos orgânicos são um adjuvante para o diagnóstico. Podem ser usados para rapidamente se presumir o agente causal de uma infecção. A sua sensibilidade varia de 90% a 100% mas a especificidade pode ser de 80% usando a técnica de aglutinação pelo látex. Múltiplos estudos demonstram que os antígenos capsulares não são um substituto das culturas no diagnóstico de sepsis neonatal. O doseamento mais adequado de antígenos capsulares é o efectuado no liquor ou no soro. O doseamento na urina, colhida por saco colector, apresenta muitos falsos positivos por provável contaminação da urina pela colonização perineal ou rectal. O doseamento de antígenos na urina pode traduzir somente a presença do antígeno e não a presença de um organismo viável.

Quadro XI - Exames culturais

Pela impossibilidade de com um único teste obter resultados rápidos e fiáveis na identificação precoce de sepsis neonatal é usado um conjunto de exames de rastreio para obter um melhor valor preditivo (Quadro XII). Não tem sido possível melhorar o valor preditivo positivo através do rastreio séptico quando comparado com a maioria dos testes usados isoladamente. O valor preditivo negativo do rastreio séptico tem-se aproximando dos 100% em alguns estudos.

Exame Laboratorial	Pontuação
Neutrófilos <1500 / mm <sup>3</sup>	1
Leucócitos <7500 ou > 40000 / mm <sup>3</sup>	1
I: T ≥ 0,2	1
I: T ≥ 0,4	2
PCR ≥ 1mg/dl	1
PCR ≥ 5mg/dl	2

Quadro XII – Score para o diagnóstico de infecção - O rastreio é positivo se a pontuação for maior ou igual a 2.

Nenhum rastreio séptico é perfeito. É preferível, por precaução, administrar antibióticos na suspeita de sepsis neonatal.

## Bibliografia

- 1- **Alister G. S. Philip, MD, Pamela C. Mills.** Use of C-Reactive protein in Minimizing Antibiotic Exposure: Experience With Infants Initially Admitted to a Well-Baby Nursery. *Pediatrics* July 2000; Vol. 106 N° 1 p. e4
- 2- **Avroy A. Fanaroff, Richard J. Martin.** Neonatal-Perinatal Medicine. Disease of Fetus and Infant. 7<sup>th</sup> edition. 2002 Mosby, Inc.
- 3- Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. **ORACLE Collaborative Group.** *Lancet.* 2001 Mar 31;357(9261): 979-88
- 4- **Davies JK, Gibbs RS.** Obstetric factors associated with infections of the fetus and newborn infant. In Remington and Klein eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 1345-1370
- 5- **Don T. Granger, MD.** Evaluation for sepsis in the newborn. *Pediatric Clips* July 2003. Volume 1. Issue 7
- 6- **Gabriel J. Escobar, and for the Neonatal Infection Study Group.** Neonatal Sepsis Workups in Infant > 2000 grams at Birth: A Population-Based Study. *Pediatrics - August 2000; Vol. 106 N° 2 pp. 256-263*

- 7- Geme JW, Murray DL, Carter J, Hobel CJ, Leake RD and al.** Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk management. *J Pediatrics* 1984; 104:608-13
- 8- Gerdes JS.** Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. In: *Polin RA, Speck WT eds. Clin Perinatal Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 18-2; 361-81*
- 9- Halliday HL.** When to do a lumbar puncture in a neonate *Arch Dis Child* 1989; 64: 313-16
- 10- Isaacs D, Moxon ER.** Neonatal infections. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1991: 31-39
- 11- Klaus & Fanaroff.** *Care of The High – Risk Neonate, 5 th ed. 2001 W. B. Saunders*
- 12- Mautone A, Montagna O, iusti A, Simone B, Balducci G, Santoro A.** Proposta di uno score per la diagnosi precoce di infezione in epoca neonatale *Minerva Pediatr* 1989; 41: 143-5
- 13- Neto MT.** Contributo para o estudo de alguns marcadores bioquímicos de infecção no período neonatal. Lisboa, 2003
- 14- Philip AGS.** Diagnostic tests for bacterial infection in the newborn. In: *Louvois J, Harvey D. Infection in the newborn. Chichester: John Wiley & Sons, 1990: 49-59*
- 15- Richard A. Polin, MD, Alan R. Spitzer, MD.** *Fetal and Neonatal Secrets, 2001 Hanley & Belfus, Inc.*
- 16- Taeusch Ballard.** *Avery's Disease of the Newborn, 7 th ed. 1998 W. B. Saunders*
- 17- Tricia Lacy Gomella, MD.** *Neonatology: Management, Procedures On-call Problems, Diseases, and Drugs, 4 th ed. 1999 Appleton & Lange*
- 18- William E. Benitz, Michael Y. Han, Ashi ma Madan, and Pramela Ramachandra.** *Pediatrics* October 1998; Vol. 102 N° 4 p.e41
- 19- Wiswell T, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR.** No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics* 1995; 95: 803-6
- 20- Yoxall CW, Isherwood DM, Weinndling AM.** The neonatal infection screen. *Current Paediatr* 1996; 6: 16-20