



ARTIGO ORIGINAL

Implementation of a protocol proposed by the Brazilian National Health Surveillance Agency for antibiotic use in very low birth weight infants[☆]

Maria Cristina F. Guedes Pinto^{a,*}, Arnaldo C. Bueno^b e Alan A. Vieira^b

^a Médica Infectologista. Membro Executor da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brazil.

^b Professor Adjunto, Departamento Materno-Infantil, UFF, Niterói, RJ, Brazil.

Recebido em 5 de dezembro de 2012; aceito em 25 de janeiro de 2013

KEYWORDS

Neonatal sepsis;
Very low birth weight
infant;
Diagnosis

Abstract

Objective: To analyze the implementation of a protocol proposed by the Brazilian National Health Surveillance Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA) to improve sepsis diagnosis in very low birth weight newborns.

Methods: This was a prospective study that evaluated the implementation of a protocol involving clinical and laboratory criteria (hematologic scoring system of Rodwell and C-reactive protein serial measurements), recommended by ANVISA, to improve the diagnosis of neonatal sepsis in very low birth weight newborns. The study included all patients who were born and remained in the neonatal intensive care unit until discharge or death, and excluded those with congenital diseases. The main outcomes measured in newborns before (2006-2007) and after implementation of the protocol (2008) were the rates of early and late sepsis, use of antibiotics, and mortality. Means were compared by Student's *t*-test and categorical variables were compared by the chi-squared test; the significance level for all tests was set at 95%.

Results: The study included 136 newborns with very low birth weight. There was no difference between groups regarding general clinical characteristics in the studied periods. There was, however, a decrease in the number of diagnoses of probable early-onset sepsis ($p < 0.001$), use of antimicrobial regimens ($p < 0.001$), and overall mortality and infection-related mortality ($p = 0.009$ and $p = 0.049$, respectively).

Conclusion: The implementation of the protocol allowed improvement of sepsis diagnosis by reducing the diagnosis of probable early-onset sepsis, thus promoting efficient antimicrobial use in this population.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.01.009>

[☆] Como citar este artigo: Pinto MC, Bueno AC, Vieira AA. Implementation of a protocol proposed by the Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA) for antibiotic use in very low birth weight infants. J Pediatr (Rio J). 2013;89:450-5.

* Autor para correspondência.

E-mail: mdcris@hotmail.com (M.C. Pinto).

PALAVRAS-CHAVE

Sepse neonatal;
Recém-nascido de
muito baixo peso;
Diagnóstico

Aplicação de protocolo proposto pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para uso de antibióticos em recém-nascidos de muito baixo peso**Resumo**

Objetivo: Analisar a aplicação de um protocolo proposto pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para aprimorar o diagnóstico de sepse em recém-nascidos de muito baixo peso.

Métodos: Estudo prospectivo que avaliou a aplicação de protocolo envolvendo critérios clínicos e laboratoriais (escore hematológico de Rodwell e dosagem seriada da proteína C-reativa), recomendado pela ANVISA, para aprimorar o diagnóstico de sepse neonatal em recém-nascidos de muito baixo peso. Participaram do estudo todos os pacientes que nasceram e permaneceram na Unidade Neonatal até a alta ou óbito, e foram excluídos aqueles com doenças congênitas. Os principais desfechos analisados entre os recém-nascidos antes da aplicação do protocolo (2006-2007) e após a aplicação do mesmo (2008) foram as taxas de sepses precoce e tardia, o uso de antimicrobianos e a mortalidade. As médias foram comparadas por meio de teste *t* e as variáveis categóricas pelo teste Qui-quadrado (X^2); o nível de significância para todos eles foi fixado em 95%.

Resultados: Foram incluídos no estudo 136 recém-nascidos de muito baixo peso. Não houve diferença entre os grupos em relação às características clínicas gerais nos períodos estudados. Houve, no entanto, redução na quantidade de diagnóstico de sepse precoce provável ($p < 0,001$), de uso de esquemas antimicrobianos ($p < 0,001$) e da mortalidade geral e associada à sepse ($p = 0,009$ e $p = 0,049$, respectivamente).

Conclusão: A utilização do protocolo permitiu aprimorar o diagnóstico de sepse, reduzindo o diagnóstico de sepse precoce provável, promovendo, desta forma, o uso racional de antimicrobianos na população estudada.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

Introdução

Apesar dos avanços na assistência obstétrica e da utilização de antimicrobianos intraparto para profilaxia de infecção estreptocócica, a sepse neonatal ainda é importante causa de morbimortalidade em recém-nascidos (RN), principalmente nos menores de 1.500 g.¹⁻⁷ O quadro clínico da sepse neonatal e o diagnóstico laboratorial usualmente são inespecíficos,^{8,9} e a hemocultura, que é considerada o padrão-ouro, tem positividade amplamente variável, podendo ser falso-negativa em 20% dos casos, além de não disponibilizar seus resultados rapidamente, para definição da conduta terapêutica.¹⁰⁻¹³ Assim, neonatologistas frequentemente administram antibióticos empiricamente para RN sintomáticos ou para aqueles que apresentam alto risco de sepse, enquanto aguardam resultados das culturas, e mesmo quando as culturas são negativas, tendem a não suspender o uso de antimicrobianos.⁷

Em 2008, a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) submeteu à consulta pública um manual para diagnóstico de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) em neonatologia,¹⁴ que estabelecia o diagnóstico de infecção primária da corrente sanguínea a partir da utilização de critérios clínicos hematológicos (escore hematológico de Rodwell), dosagens seriadas da proteína C-reativa (PCR) e resultados parciais das hemoculturas coletadas por ocasião da suspeita diagnóstica de sepse.^{15,16} A associação do leucograma normal com a dosagem seriada da PCR negativa pode auxiliar na exclusão deste diagnóstico no período de um a

três dias de evolução clínica, aumentando a probabilidade de acerto diagnóstico.^{7,15}

O objetivo deste trabalho foi analisar o impacto da aplicação de um protocolo recomendado pela ANVISA para aprimorar o diagnóstico de sepse provável em recém-nascidos de muito baixo peso.

Método

Estudo prospectivo, onde foi realizada a aplicação de um protocolo de diagnóstico de sepse neonatal envolvendo critérios clínicos e laboratoriais em RN com peso de nascimento menor ou igual a 1.500g, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2008. O período de aplicação do protocolo (de janeiro a dezembro de 2008) foi chamado de pós-, e o anterior, de pré-intervenção. Foram incluídos no estudo todos os pacientes que nasceram e permaneceram na Unidade Neonatal (UNN) até a alta ou óbito e excluídos aqueles com malformações ou doenças congênitas, os transferidos de/ou para outros serviços de saúde e os que evoluíram para óbito no mesmo dia do nascimento.

O estudo foi aplicado na unidade neonatal do Hospital Universitário Antônio Pedro, da Universidade Federal Fluminense (HUAP/UFF), que possui 15 leitos, com uma média de 250 internações/ano. Possui rotina clínica composta por dois médicos neonatologistas, que centralizam as decisões, inclusive as de utilização dos antimicrobianos. A aplicação do protocolo foi supervisionada diariamente

Tabela 1 Comparação das características clínicas dos grupos de recém-nascidos estudados nos períodos pré e pós-intervenção - Niterói - 2006-2008

Variável	Período pré-intervenção (n = 91)		Período pós-intervenção (n = 45)		Valor de p
	Média ± DP	Mediana (VM e vm)	Média ± DP	Mediana (VM e vm)	
Peso de nascimento	1.112 ± 256	1.157 (540-1.490)	1.160 ± 249	1.185 (570-1.500)	0,214
Idade gestacional (semanas)	29 ± 2	30 (23-38)	30 ± 2	30 (24-36)	0,875
Dias de internação	43 ± 30	40 (1-210)	47 ± 34	38 (7-210)	0,407
Tempo de bolsa rota (horas)	14 ± 34	0 (0-240)	56 ± 117	0 (0-480)	0,024
Valor de SNAPPE-II	20 ± 18	15 (0-79)	15 ± 12	10 (0-59)	0,061
		n (%)		n (%)	p-valor
Gênero masculino		42 (46,2%)		26 (57,8%)	0,402
Persistência do canal arterial		14 (15,4%)		11 (24,4%)	0,169
Broncodisplasia pulmonar		7 (7,7%)		2 (4,4%)	0,172
Enterocolite necrosante		14 (15,4%)		4 (8,9%)	0,220
Parto Operatório		61 (67,0%)		33 (73,3%)	0,293
Febre materna		6 (6,6%)		3 (6,7%)	0,654
Uso de antibiótico materno intraparto		25 (27,5%)		17 (37,8%)	0,151

DP, desvio padrão; VM, valor máximo; vm, valor mínimo.

pela rotina clínica e a adesão pela equipe foi muito boa. Durante o período do estudo, não houve variação no quadro de profissionais de saúde da unidade nem acréscimo de recursos tecnológicos que pudessem diferenciar os períodos de estudo. Não havia, também, uma rotina obstétrica para profilaxia de infecção por estreptococo do grupo B, profilaxia em casos de amniorrexe prematura e parto prematuro sem causa e tratamento de corioamnionite.

Intervenção

Coleta de hemograma, PCR, hemoculturas e líquor por ocasião da suspeita de sepse (antes do início do antibiótico) e de hemograma e PCR após 48h do início do antibiótico. Foi realizada a exclusão do diagnóstico de sepse e suspensa a antibioticoterapia em caso de normalização do quadro clínico, hemoculturas negativas, dosagens séricas da PCR negativas e parâmetros hematológicos normais 48h após início da antibioticoterapia. Os RN foram classificados como: 1) sepse comprovada (SC): quadro clínico compatível com sepse e cultura positiva; 2) sepse provável (SP): quadro clínico compatível com sepse, leucograma e/ou PCR alterados, culturas negativas, acompanhado de tratamento com antibióticos por pelo menos sete dias; e 3) não infectados (NI): quadro clínico inicial suspeito de sepse, porém com evolução clínica não compatível com infecção, leucograma e PCR normais e culturas negativas.

As variáveis maternas avaliadas foram tipo de parto, sinais clínicos e laboratoriais de infecção materna (presença de febre e uso de antibióticos) e tempo de bolsa rota ao nascimento. Os dados neonatais avaliados foram peso de nascimento, idade gestacional, gênero, duração da internação, critério de gravidade (SNAPPE II) e taxa de mortalidade, além de variáveis relacionadas às principais morbidades neonatais e ao diagnóstico e tratamento da sepse neonatal.

Análise estatística

A comparação dos dados coletados referentes ao período de estudo foram descritos a partir das medidas de tendência central (variáveis contínuas: média, desvio-padrão, mediana, valores mínimo e máximo) e percentuais (variáveis categóricas). As médias das variáveis contínuas dos grupos estudados foram comparadas por meio de teste *t* e, quando necessário, o teste não paramétrico de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Qui-quadrado (χ^2) com correção de Fischer, quando necessário. Foi realizada regressão logística para avaliar a influência da aplicação do protocolo no diagnóstico de sepse neonatal (provável e comprovada) e o nível de significância para todos os testes foi fixado em 0,05, sendo calculado o intervalo de confiança de 95%, quando necessário. Utilizou-se o pacote estatístico SPSS 16.0 for Windows.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antônio Pedro/ Universidade Federal Fluminense, sob o número CAAE: 0040.0.258.000-10.

Resultados

No período estudado, 172 RN menores de 1.500g foram admitidos na UNN. Foram incluídos 136 RN (79,1%) e excluídos 36 (20,9%). Entre os RN excluídos, 20 (55,6%) foram transferidos de/ou para outros serviços, 11 (30,6%) apresentaram malformação e/ou infecção congênitas e cinco (13,9%) evoluíram para óbito no mesmo dia do nascimento. Os RN incluídos foram divididos em dois grupos, para fins de comparação: grupo de RN admitidos no período pré-intervenção (n = 91, e grupo de RN admitidos pós-intervenção (n = 45). Não houve diferença entre os grupos quanto às variáveis clínicas estudadas, exceto em relação ao tempo de bolsa rota (tabela 1).

Tabela 2 Comparação entre os grupos estudados nos períodos pré e pós-intervenção quanto às variáveis relacionadas ao diagnóstico de sepse neonatal e mortalidade - Niterói - 2006-2008

Variável	Período pré-intervenção (n = 91) n (%)	Período pós-intervenção (n = 45) n (%)	Valor de p
Sepse provável	79 (86,8%)	20 (44,4%)	< 0,001
Sepse comprovada	20 (22,0%)	10 (22,2%)	0,453
Sepse precoce provável	62 (68,1%)	16 (35,6%)	< 0,001
Sepse tardia	35 (38,5%)	14 (31,1%)	0,259
Presença de germe multirresistente	10 (11,0%)	2 (4,4%)	0,117
Mortalidade geral	19 (20,9%)	2 (4,4%)	0,009
Mortalidade associada à infecção	14 (15,4%)	2 (4,4%)	0,049

Tabela 3 Comparação do número de esquemas e duração de tratamentos dos grupos de recém-nascidos estudados - Niterói - 2006-2008

Variáveis	Período pré-intervenção (n = 91)		Período pós-intervenção (n = 45)		Valor de p
	Média ± DP	Mediana (VM e vm)	Média ± DP	Mediana (VM e vm)	
Quantidade de esquemas antibióticos	1,6 ± 1,3	1,0 (0-7)	0,8 ± 0,8	1 (0-3)	0,001
Dias de uso de antibióticos	15,1 ± 12,6	11,5 (0-64)	8,4 ± 11	7,0 (0-48)	0,002
Tempo de tratamento com antibiótico	18,2 ± 11,8	14 (7-64)	15 ± 11	10 (7-48)	0,229
		n (%)		n (%)	χ^2
1º esquema antibiótico		83 (91,2%)		26 (57,8%)	0,001
2º esquema antibiótico		30 (33%)		9 (20%)	0,083
3º esquema antibiótico		20 (22%)		1 (2,2%)	0,001
Vancomicina		13 (14,3%)		3 (6,7%)	0,165
Carbapenêmico		17 (18,7%)		3 (6,7%)	0,049

DP, desvio padrão; VM, valor máximo; vm, valor mínimo.

1º esquema antibiótico: ampicilina+gentamicina; 2º esquema antibiótico: oxacilina+amicacina; 3º esquema antibiótico: cefepima+vancomicina.

Não houve diferença entre os dois grupos estudados em relação ao diagnóstico de sepse comprovada, porém, em relação ao diagnóstico de sepse provável, houve uma redução significativa no período pós-intervenção, principalmente quanto ao diagnóstico de sepse precoce provável (tabela 2).

A quantidade de hemoculturas positivas não diferiu entre os períodos (10,8% vs 16,3%, respectivamente, entre os períodos pré e pós-intervenção). A mortalidade geral e a associada à infecção diminuíram no período pós-intervenção.

Houve redução da quantidade de esquemas antimicrobianos utilizados (tanto do primeiro quanto do terceiro esquemas) e dos dias de uso de antibióticos. No entanto, o tempo médio de tratamento nos RN que necessitaram utilizar antimicrobianos não foi diferente entre os grupos. Houve, ainda, diminuição na necessidade de uso de carbapenêmicos (tabela 3).

Após aplicação da regressão logística binária, método "enter" e probabilidade limite para aceitar variáveis de 0,05, tendo como variável dependente o período de aplicação do protocolo, encontramos que os RN do período

pré-intervenção apresentaram 6,64 vezes mais chances de diagnóstico de sepse neonatal que os do período pós-intervenção (IC 95%: 2,798 - 15,761; p-valor < 0,001); por conseguinte, seis vezes mais chance de receber antibioterapia (tabela 4).

É importante ressaltar que o n amostral neste estudo (136 RN) foi determinado por conveniência, ou seja, respeitou a quantidade de RN nascidos no período estudado. No entanto, este n amostral permite avaliar a diminuição da incidência de sepse em até 80%, com poder de 80% (erro tipo B de 20%) e nível de significância de 5%.

Discussão

Aplicando o manual da ANVISA como protocolo para aprimorar o diagnóstico de sepse neonatal, observou-se que houve redução do diagnóstico de sepse precoce provável e, como consequência, redução da utilização de antimicrobianos, especialmente do primeiro esquema (ampicilina+gentamicina). A diminuição do diagnóstico de sepse precoce e, consequentemente, da necessidade de

Tabela 4 Regressão logística binária - variável dependente: período de aplicação do protocolo - Niterói - 2006-2008

	Exp B	IC 95%		Valor de p
		Mín.	Máx.	
Sepse (provável e comprovada)	6,64	2,79	15,76	< 0,001
Óbito total	5,67	1,25	25,56	0,024
Óbito relacionado à sepse	4,82	0,59	39,36	0,141
Uso de 1º esquema antibiótico	7,58	2,97	19,33	< 0,001
Uso de 3º esquema antibiótico	12,39	1,60	95,63	0,160
Uso de carbapenêmico	3,21	0,89	11,61	0,075

IC, intervalo de confiança; Máx., máximo; Mín., mínimo.

tratar esses RN com suspeita de sepse, foi o resultado mais expressivo deste estudo.

Tem sido muito discutida a dificuldade em afastar o diagnóstico de sepse em RN, principalmente nos de muito baixo peso, pela falta de especificidade dos parâmetros atuais para tal diagnóstico, a saber: quadro clínico, presença de fatores de risco e quadro laboratorial.^{7,15,16} Estes fatores levam ao uso excessivo de antimicrobianos e suas eventuais consequências, tais como toxicidade e aumento da resistência bacteriana.

Antibióticos são as drogas mais prescritas em UNN, e o seu uso racional é crucial. A utilização de antimicrobianos de amplo espectro e por tempo prolongado está associada a risco aumentado de candidíase invasiva, enterocolite necrosante (NEC), sepse tardia e aumento da resistência bacteriana.¹⁷⁻²² Nesta unidade neonatal, os antibióticos da classe dos aminoglicosídeos são utilizados para tratamento tanto dos quadros de sepse precoce quanto da sepse tardia. É descrito na literatura que eventos adversos a curto e longo prazo, tais como dano coclear e vestibular, podem ocorrer com o uso de aminoglicosídeos. Em 2010, a NPSA (*National Patient Safety Agency*) relatou 507 eventos adversos envolvendo o uso de gentamicina em neonatos no período de um ano.²³ Dessa forma, qualquer possibilidade de diminuir o uso de antibióticos em RN, população de alto risco para sepse neonatal, é essencial.

Este estudo, entretanto, não demonstrou redução no diagnóstico de sepse tardia, pois este é baseado no quadro clínico e nos exames laboratoriais alterados, proporcionando poucas dúvidas para a equipe clínica quanto ao tratamento.

Blackburn *et al.* questionam a segurança da suspensão da antibioticoterapia em RN com sepse precoce provável após 36 horas da suspeita diagnóstica, tendo em vista a baixa sensibilidade das hemoculturas. Há relato de positividade de hemoculturas no período neonatal em RN suspeitos de sepse de 12% para bactérias ou fungos, e de apenas 2% no primeiro dia de vida.²⁴ No presente estudo é demonstrada a eficácia e a segurança da suspensão da terapia antimicrobiana baseada no protocolo proposto pela ANVISA, pois nenhum RN no qual esta conduta foi adotada necessitou retornar à antibioticoterapia ou apresentou piora clínica relacionada.

Mesmo apresentando tempo de ruptura prolongada de membranas quatro vezes maior no grupo pós-intervenção,

a utilização do protocolo conseguiu diminuir a necessidade de uso de antimicrobianos nesta população.

As taxas de mortalidade (geral e associada à infecção) foram reduzidas no período pós-intervenção. Não houve diferença entre a gravidade dos RN atendidos nos períodos estudados e nem em relação à presença das principais morbidades, incluindo a taxa de sepse comprovada. Como não houve mudança em relação às condutas clínicas, aquisição de novas tecnologias ou alteração no perfil de gravidade dos pacientes atendidos nesta unidade, sugerimos que a redução na taxa de mortalidade observada pode ser correlacionada com a redução no uso de antimicrobianos desnecessários, em consequência do aprimoramento no diagnóstico de sepse precoce provável, único parâmetro diferente entre os grupos.

Conclusão

Este estudo demonstrou que a aplicação do protocolo sugerido pela ANVISA reduziu a quantidade de diagnóstico de sepse precoce provável e a necessidade de uso de antimicrobianos em recém-nascidos de muito baixo peso.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1996;129:72-80.
2. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med.* 2000;342:15-20.
3. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics.* 2001;107:E1.

4. Palazzi DL, Klein JO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, eds. *Infectious disease of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 248-83.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126:443-56.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E.coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127:817-26.
7. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129:1006-15.
8. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, eds. *Manual de neonatologia*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2005.
9. Wilkins CE, Emmerson AJ. Extravasation injuries on regional neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F274-5.
10. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37:421-38.
11. Campos DP, Silva MV, Machado JR, Castellano LR, Rodrigues V, Barata CH. Early-onset neonatal sepsis: cord blood cytokine levels at diagnosis and during treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:509-14.
12. Nupponen I, Andersson S, Järvenpää AL, Kautiainen H, Repo H. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2001;108:E12.
13. BATTERY JP. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87:F25-8.
14. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [Internet]. Brasília: Anvisa [acessado em 2 Abr 2008]. Consulta Pública nº 13, de 1 de abril de 2008. D.O.U de 02/04/2008. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm>
15. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Neonatologia: critérios nacionais de infecção relacionadas à assistência à saúde*. Brasília: Anvisa; 2010 (2ª versão).
16. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*. 1998;102:E41.
17. Cordero L, Ayers LW. Duration of empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:662-6.
18. Bedford Russell AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *BJOG*. 2006;113:758-65.
19. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123:58-66.
20. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159:720-5.
21. Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2441-3.
22. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2012;39:61-8.
23. Isaacs D. Empirical antibiotics for suspected neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F75-6.
24. Blackburn RM, Muller-Pebody B, Planche T, Johnson A, Hopkins S, Sharland M, et al. Neonatal sepsis: many blood samples, few positive cultures: implications for improving antibiotic prescribing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F487-8.