Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Fatores associados à mortalidade de neonatos com sepse neonatal em antibioticoterapia com vancomicina

Factors associated with mortality of neonates with neonatal sepsis under antibiotic therapy with vancomycin

Factores asociados a la mortalidad en neonatos con sepsis neonatal que reciben terapia antibiótica con vancomicina

Thaís Barbosa de Oliveira[1], Marta Maria de França Fonteles[1], Tiago Lima Sampaio[1], Renata Sousa Sampaio[1], Arthur da Silva Rebouças[1], Francisco Wallison Barbosa de Lima[1], Alisson Menezes Araújo Lima[2], Francisca Marliane Teixeira de Sousa[3], Tairine Lobo Gurgel[4], Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes[1].

RESUMO

Objetivo: Avaliar alterações clínico-laboratoriais associadas ao óbito em pacientes neonatos em uso de vancomicina. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa de coorte, retrospectiva, envolvendo análise do monitoramento sérico de vancomicina em 57 pacientes neonatos internados em uma maternidade de referência no estado do Ceará, no período de janeiro a julho de 2021. Foram colhidos dados relativos a parâmetros clínicos, exames laboratoriais e desfecho de óbito dos pacientes.Os dados foram obtidos a partir de prontuários físicos e eletrônicos. **Resultados:** Dentre o total de 57 recém-nascidos (RNs), 32 (56%) eram do sexo feminino e 25 (44%) do sexo masculino. Em relação ao desfecho clínico, observou-se que 33% nos neonatos evoluíram para óbito. Pacientes com níveis de vancocinemia acima da janela terapêutica apresentaram aumento dos níveis séricos de creatinina (p=0,0152). Foi observada correlação significativa de força moderada entre as concentrações séricas de creatinina e vancomicina (r = 0,5822; p = 0,0007). Ainda nesse sentido, a curva ROC mostrou que a análise da creatinina sérica auxilia na predição de níveis alterados de vancocinemia (AUC= 0,7813; p<0,05). **Conclusão:** Conclui-se que a análise revelou que alteração nos níveis de creatinina, associada ou não à vancocinemia alta, foram preditoras de óbito nos pacientes estudados.

Palavras-chave: Prematuridade, Baixo peso ao nascer, Sepse neonatal, Vancomicina, Monitorização.

ABSTRACT

Objective: To evaluate clinical and laboratory alterations associated with death in neonatal patients using vancomycin. **Methods:** This is a retrospective cohort study in volving analysis of serum vancomycin monitoring in 57 neonatal patients admitted to a reference maternity hospital in the state of Ceará, from January to July 2021. Data were collected on clinical parameters, laboratory tests, and death out come of patients. Data were obtained from physical and electronic medical records. **Results:** Of the 57 newborns (NBs), 32 (56%) were female and 25 (44%) were male. Regarding the clinical outcome, it was observed that 33% of the neonates evolved to death. Patients with vancomycinemia levels above the therapeutic window presented increased serum creatinine levels (p = 0.0152). A significant correlation of moderate strength was observed between serum creatinine and vancomycin concentrations (r = 0.5822; p = 0.0007). In this sense, the ROC curve showed that the analysis of serum creatinine helps in predicting altered levels of vancomycinemia (AUC = 0.7813; p < 0.05). **Conclusion:** It is concluded that the analysis revealed that changes in creatinine levels, associated or not with high vancomycinemia, were predictors of death in the patients studied.

Keywords: Prematurity, Low birth weight, Neonatal sepsis, Vancomycin, Monitoring.

[1] Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza – CE.
[2] Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza - CE.

SUBMETIDO EM: 2/2025 | ACEITO EM: 3/2025 | PUBLICADO EM: 5/2025

RESUMEN

Objetivo: Evaluar cambios clínicos y de laboratorio asociados con la muerte en pacientes neonatales que utilizan vancomicina. **Métodos:** Se trata de una investigación de cohorte retrospectiva, que involucra el análisis del monitoreo de vancomicina sérica en 57 pacientes neonatales ingresados en una maternidad de referencia en el estado de Ceará, de enero a julio de 2021. Se recogieron datos relacionados con los parámetros de exámenes clínicos, pruebas de laboratorio y pacientes. resultados de muerte. Los datos se obtuvieron de historias clínicas físicas y electrónicas. **Resultados:** Del total de 57 recién nacidos (RN), 32 (56%) fueron del sexo femenino y 25 (44%) del sexo masculino. En cuanto al resultado clínico, se observó que el 33% de los recién nacidos fallecieron. Los pacientes con niveles de vancoquinemia por encima de la ventana terapéutica mostraron niveles elevados de creatinina sérica(p=0,0152). Se observó una correlación significativa de fuerza moderada entre las concentraciones séricas de creatinina y vancomicina (r=0,5822;p = 0,0007). Aún en este sentido, lacurva ROC mostró que el análisis de la creatinina sérica ayuda a predecir niveles alterados de vankoquinemia(AUC=0,7813;p<0,05). **Conclusión:** Se concluye que el análisis reveló que los cambios en los niveles de creatinina, asociados ono con vancoquinemia elevada, fueron predictores de muerte en los pacientes estudiados.

Palabras clave: Prematuridad, Bajo peso al nacer, Sepsis neonatal, Vancomicina, Monitoreo.

INTRODUÇÃO

Em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), os pacientes que são acometidos por infecções hospitalares estão sujeitos a uma maior morbidade e mortalidade. Além disso, as infecções podem ocasionar maiores custos, aumento do tempo de internação e o surgimento de bactérias resistentes, mostrando-se como um grave problema de saúde pública, que afeta diretamente a segurança e a qualidade da assistência à saúde prestados aos pacientes (SANTOS PCD e MARTINS MJL, 2019). As infecções neonatais são consideradas um grande desafio quanto ao manejo clínico. No que se refere ao ambiente hospitalar, os recém-nascidos estão propensos a uma maior variedade de micro-organismos patogênicos, uma vez que este ambiente é considerado extremamente contaminado.

Em relação a UTI, este setor está sujeito a uma maior capacidade de transmissibilidade de infecções, logo, o uso de antibióticos de amplo espectro se faz necessário, com intuito de combater os agentes causadores de doenças e com isso, contribuir para redução das taxas de infecções hospitalares (CARVALHO MLC, et al., 2015). A prematuridade e o baixo peso ao nascer são considerados importantes fatores de risco para o desenvolvimento da sepse neonatal. A sepse é considerada uma síndrome clínica que repercute com sinais e sintomas inespecíficos, apresentando alta taxa de morbimortalidade. Diante disso, estratégias devem ser implementadas com a finalidade de melhorar a qualidade da assistência neonatal, adotar medidas para prevenir e reconhecer precocemente, bem como tratar farmacologicamente a sepse (MEDEIROSFVA, et al., 2016).

A população neonatal é considerada um grupo desafiador para qualquer estratégia farmacoterapêutica. São várias as razões que contribuem para este fato, podendo ser fisiológicas; farmacológicas e patológicas. Todos estes fatores acabam por interferir na variabilidade inter e intra individual, transformando cada caso numa exceção (CARVALHO MLC, et al., 2015). A monitorização terapêutica de medicamentos (MTM) é considerada uma prática clínica indispensável nos serviços de saúde.

A monitorização utiliza as concentrações dos fármacos, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas para garantir a individualização da dose a ser administrada, e com isso, promover a otimização terapêutica de cada paciente, mantendo assim as concentrações do fármaco dentro da janela terapêutica (WONG G, et al., 2014). Na prática da MTM, à vancomicina é um dos medicamentos mais estudados, devido as suas características de nefrotoxicidade, janela terapêutica estreita e por apresentar variação da concentração sérica devido às alterações hemodinâmicas do paciente.

A vancomicina em uma concentração inadequada, poderá repercutir em falha do tratamento, contribuindo assim, para um aumento de casos de resistência bacteriana e até mesmo de nefrotoxicidade. Em vista disso, o monitoramento terapêutico da vancomicina ou vancocinemia, é um parâmetro farmacológico de suma relevância para o gerenciamento da terapia medicamentosa, utilizado para acompanhar sua eficácia clínica,

principalmente em pacientes com infecções graves (WILCOX M, et al., 2019; SOUZA LG, et al., 2021). Desta forma, avaliar e prevenir o quadro séptico neonatal é fundamental, para isso, a implementação da monitorização clínica e laboratorial são necessárias para conduta diagnóstica e para redução da taxa de mortalidade.

As manifestações clínicas dos recém-nascidos, isoladamente, não são suficientes para fechar o diagnóstico clínico; porém, reconhecer essas manifestações de forma precoce, bem como identificar o micro-organismo causador da infecção, são medidas que levam a um tratamento farmacológico direcionado capaz de reverter rapidamente o quadro clínico da doença (BRASIL, 2014). Diante do exposto, teve-se como objetivo avaliar alterações clínico-laboratoriais associadas ao óbito em pacientes neonatos em uso de vancomicina em uma maternidade de referência no estado do Ceará, trazendo informações que possam contribuir com a melhora no manejo clínico de neonatos em uso de vancomicina, como também direcionar pesquisas científicas voltadas ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas efetivas e seguras para esta população.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte, retrospectivo, envolvendo análise do monitoramento sérico de vancomicina em pacientes neonatos internados em uma Maternidade de referência no estado do Ceará (Brasil). Os dados foram coletados a partir de prontuários físicos e eletrônicos no período de janeiro a julho de 2021. A amostragem foi feita por conveniência. Primeiramente, foram inclusos na pesquisa pacientes neonatos que receberam infusão intravenosa de vancomicina para uso empírico ou confirmado de infecções neonatais como monoterapia ou em combinação com outros antimicrobianos, internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Convencional (UCINCO) que fizeram pelo menos duas dosagens séricas de vancomicina durante o tratamento.

Em seguida, foram excluídos aqueles que vieram a óbito durante o tratamento e pacientes neonatos que suspenderam o esquema terapêutico antes da data prevista por motivo de resultado de cultura, substituição por outro antibiótico ou transferência para outra unidade hospitalar. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão elecandos para o presente estudo, chegou-se à amostra final de 57 neonatos para avaliação dos parâmetros clínicos-laboratoriais associados ao uso de vancomicina. Para todos os RNs, foi utilizado como critério de seleção a análise da 1º e 2º vancocinemia realizada durante o tratamento. Desta forma, foram avaliadas 114 dosagens séricas de vancomicina ao longo dos meses de janeiro a julho de 2021.

Diante dos 114 exames, utilizou-se como seleção para análise de correlação entre as variáveis do presente estudo, os dados referentes a dosagem da segunda vancocinemia, por ser considerada a mais homogênea entre a amostra e por apresentar em maior proporção os valores séricos de vancomicina dentro da faixa terapêutica, que vai de 5 a 10 µg/mL, em situações de avaliação clínica, e de 10 a 15 µg/mL, como alvo terapêutico ideal. Os valores de vancocinemia ≥5µg/mL e >15µg/mL foram considerados fora da faixa terapêutica. Todas essas informações vão de acordo com o que se preconiza no protocolo institucional (BRASIL, 2022). As informações foram coletados a partir de uma ficha de monitorização farmacoterapêutica.

A ficha foi composta por variáveis neonatais e laboratoriais. As variáveis utilizadas para o desenvolvimento da pesquisa, foram: sexo; etnia; idade gestacional (IG); peso ao nascer; classificaçãodo peso ao nascer; classificação do peso segundo IG; apgar no 1 min e 5 min; estatura; perímetro cefálico; perímetro torácico; malformação; tocotrauma; tipo de parto; encaminhamento; suporte ventilatório; tempo de internação e desfeclo clínico (BRASIL, 2018). Em relação as variavéis laboratoriais, foram: hemocultura; concentração inibitória mínima (CIM) para vancomicina; mensuração sérica da 1º e 2º vancocinemia; neutrófilo; linfócito; plaquetas; ureia; creatinina; proteína C reativa (PCR); cálcio; sódio; potássio e magnésio.

Os dados obtidos no estudo foram organizados em uma planiha no programa Microsoft Excel® e em seguida, foram analisados a partir de programas estatísticos, entre eles, IBM-SPSS® v.22 e GraphPad Prism® v.6. De acordo com o estudo das variáveis, os dados foram analisados de modo descritivo e apresentado por meio de tabelas e/ou figuras. A normalidade das variáveis contínuas foram verificadas pelo teste de Shapiro-Wilk.

A distribuição das variáveis categóricas foi feita por meio do teste de qui- quadrado (X^2) e teste exato de Fisher. As variáveis contínuas de até dois grupos foram analisadas por meio do testet de Student, sendo os resultados expressos como média ± desvio padrão. Para análise de predição quanto ao desfecho de óbito, foi realizada o teste de regressão logística binária. Para todas as análises, foi adotado p<0,05 como critério de significância estatística. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 466/12,CNS),sob o nº CAAE: 45749621.3.0000.5050 e parecer 6.204.220.

RESULTADOS

Um total de 57 RNs que fizeram tratamento farmacológico com vancomicina no período de janeiro a julho de 2021, 32 (56%) eram do sexo feminino, enquanto 25 (44%) correspondia ao sexo masculino. Os dados clínicos desses pacientes estão sumarizados na (**Tabela 1**). Em relação a idade gestacional (IG), teve como média 30,10 semanas (± 5,16) e o peso ao nascer, expressando uma média de 1.417g (± 995), com menor peso de 480g e o maior de 4.720g.

No que se refere a faixa de peso ao nascer, a maioria dos RNs tiveram peso <1.000g com 28 (49%), seguido do peso ≥1.000g <1.500g com 12 (21%). Outra informação relevante, foi que os RNs tiveram sua classificação com base na IG, em que a maior parte se enquadrou na IG≥28 <34 semanas 23 (40%), recém-nascido pré-termo (RNPT) moderado, acompanhado da IG <28 semanas com 18 (32%), RNPT extremo.

Conforme a classificação do RN ao nascer, 28 (49%) eram adequados para idade gestacional (AIG), 26 (46%) pequenos para idade gestacional (PIG) e 3 (5,3%) grandes para idade gestacional (GIG) (BRASIL, 2018). O Apgar no 1 minuto teve como média 5,46 (±2,54) e o Apgar no 5minuto com 7,77 (±1,43). Outras variáveis de interesse foram coletadas, dentre elas, estatura do neonato com média de 37,1 cm (±6,4), perímetro cefálico com 27,2 cm (±4,4) e perímetro torácico com 28,0 cm (±5,3). A mal formação congênita também consistiuem uma informação de relevância, dentre os 57 RNs analisados, 16 (31%) tiveram diagnóstico para malformação. O tocotraumatismo consiste em lesões causadas em decorrência do trabalho de parto. Diversos fatores podem predispor um RN ao trauma durante o nascimento. Sendo assim, 8 (17%) RNs tiveram tocotrauma fetal.

Em relação a via de parto mais comum, foi o parto por via cesárea, totalizando 46 (81%) (**Tabela 1**). Dentre os RNs estudados, 53 tiveram encaminhamento para alguma das unidades de internação, sendo a UTIN a de maior prevalência entre os neonatos, com 48 (91%). O suporte ventilatório foi uma variável importante para avaliar a condição respiratória do bebê após o nascimento.

Desta forma, foi possível inferir que 19 (68%) precisaram fazer o uso da ventilação mecânica para desconforto respiratório. Baseado no tempo de internação hospitalar, houve uma média de 113 ± 61 dias. Em relação ao desfecho clínico dos neonatos, observou-se que a maioria dos RNs tiveram alta hospitalar, com um total de 26 (46%).

A solicitação de hemocultura consiste em uma prática clínica indispensável no serviço. Diante disso, todos os RNs submetidos ao tratamento farmacológico com vancomicina tiveram a realização do exame. Dos 57 RNs, 12 (21%) apresentaram resultado positivo, sendo o *Saphylococcus epidermidis* 8 (67%) o micro-organismo mais prevalente. Uma vez identificado o agente etiológico causador da sepse neonatal, é realizado o teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA) com intuito de avaliar quais os antibióticos são sensíveis e quais são resistentes para o tipo de bactéria isolado.

Para os antibióticos sensíveis à bactéria, é expresso a concentração inibitória mínima (CIM), ou seja, a quantidade mínima necessária do fármaco para que ele seja responsivo ao tratamento. Desta forma, a CIM mais comum para vancomicina, correspondendo a 5 (42%) dos casos, foi de <=0.5 (µg/mL) (**Tabela 1**). Assim sendo, a média da dose diária da vancomicina foi de 14,04 ±1,99. O tempo de tratamento estimado para opaciente vai depender diretamente da condição clínica apresentada. Para os RNs do referido estudo, a maioria teve um tempo de tratamento de 10 dias, correspondendo a 31 (54%), seguido de 14 dias com 21 (37%) (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Perfil clínico dos recém-nascidos tratados com vancomicina em uma maternidade de referência no estado do Ceará (Brasil) no período de janeiro a julho de 2021 (n=57).

Variável	N	(%)
Sexo		
Feminino	32	56%
Masculino	25	44%
Etnia		
Branca	7	13%
Parda	47	87%
Idade gestacional (IG) semanas	30,10±5,16	-
Classificação da IG		
A termo (IG ≥ 37e < 42 semanas)	13	23%
Pré-termo moderado (IG ≥ 28 < 34 semanas)	23	40%
Pré-termo tardio (IG ≥ 34 < 37semanas)	3	5,3%
Pré-termo extremo (IG < 28semanas)	18	32%
Peso	1,417±995	-
Classificação do peso		
Macrossomia (≥ 4.000g)	2	3.5%
Peso adequado (≥ 3.000g < 3.999g)	2	3,5%
Peso insuficiente (≥ 2.500g < 2.999g)	7	12%
Baixo peso (≥ 1.500g < 2.500g)	6	11%
Muito baixo peso (≥ 1.000g < 1.500g)	12	21%
Extremo baixo peso (< 1.000g)	28	49%
Classificação do peso segundo IG		
Adequado para idade gestacional (AIG)	28	49%
Grande para idade gestacional (GIG)	3	5,3%
Pequeno para idade gestacional (PIG)	26	46%
Apgar 1’	5,46±2,54	-
Apgar 5’	7,77±1,43	-
Contato pele a pele	2	3,7%
Amamentação 1ª hora	0	0%
Estatura (cm)	37,1± 6,4	-
Perímetro cefálico (cm)	27,2± 4,4	-
Perímetro torácico (cm)	28,0± 5,3	-
Malformação	16	31%
Tocotraumatismo	8	17%
Tipo de parto		
Cesáreo	46	81%
Vaginal	11	19%
Encaminhamento		
Ucinco	5	9,4%
Utin	48	91%
Suporte ventilatório		
Ar ambiente	3	11%
CPAP	6	21%
VM	19	68%
Tempo de internação	113±61	-
Desfecho clínico		
Alta	26	46%
Óbito	19	33%2
Transferência hospitalar	12	1%
Solicitação de hemocultura		
Sim	57	100%
Resultado		
Negativo	45	79%
Positivo	12	21%
Micro-organismo isolado		

Staphylococcus aureus	1	8,3%
Staphylococcus epidermides	8	67%
Staphylococcus haemolitycus	3	25%
CIM vancomicina (µg/mL)		
<=0.5	5	42%
1	2	17%
2	5	42%
Dose diária da vancomicina (mg/kg/dose)	14.04±1.99	-
Tempo de tratamento (dias)		
7	2	3,5%
10	31	54%
14	21	37%
21	2	3,5%
28	1	1,8%

Nota: Os dados categóricos são apresentados através de frequência absoluta (n) e frequência relativa (%). Já as variáveis numéricas estão expressas como média ± desvio padrão. IG: idade gestacional; UCINCO: unidade de cuidado intermediário neonatal convencional; UTIN: unidade de tratamento intensivo neonatal; CPAP: pressão positiva contínua em vias aéreas; VM: ventilação mecânica; CIM: concentração inibitória mínima. **Fonte:** Oliveira TB, et al., 2025.

Para avaliação da associação de parâmetros clínico-laboratoriais no desfecho clínico dos neonatos incluídos no estudo, inicialmente os pacientes foram agrupados quanto ao desfecho clínico (óbito ou alta), onde foi realizada a comparação dos parâmetros clínico-laboratoriais. Pacientes transferidos para outros hospitais foram excluídos dessa análise, uma vez que a informação de desfecho final não estava disponível, totalizando assim, 45 pacientes. Conforme apresentado na **Tabela 2**, a classificação do peso e a medida do perímetro cefálico estiveram associados ao desfecho clínico. Pacientes com extremo baixo peso ao nascer (74%) tiveram maior frequência de óbito do que os demais grupos (p = 0,008). Além disso, neonatos que evoluíram para óbito apresentaram medidas de perímetro cefálico significativamente menores que os que receberam alta hospitalar (p = 0,038).

Tabela 2- Associação do perfil clínico no desfecho dos neonatos em tratamento com vancomicina em uma maternidade de referência no estado do Ceará (Brasil) no período de janeiro a julho de 2021 (n=45).

Variáveis	N	Total	%	Alta (n=26)	%	Óbito (n=19)	%	Valor p
Sexo	45	-						0,463
Feminino		28	62%	15	58%	13	68%	-
Masculino		17	38%	11	42%	6	32%	
Etnia	42	-						0,280
Branca		4	9,5%	4	15%	0	0%	-
Parda		38	90%	22	85%	16	100 %	
Idade gestacional (IG) semanas	45	30,10± 5,16	-	30,25± 5,19	-	29,98± 5,13	-	0,863
Classificação da IG	45	-						0,260
A termo		9	20%	6	23%	3	16%	-
Pré-termo moderado		21	47%	14	54%	7	37%	
Pré-termo extremo		15	33%	6	23%	9	47%	
Peso(g)	45	1.291± 992		1.414± 1,030		1.121± 937		0,058
Classificação do peso	45	-						0,008
Macrossomia		2	4,4%	2	7,7%	0	0%	-
Peso adequado		2	4,4%	0	0%	2	11%	
Peso insuficiente		1	2,2%	0	0%	1	5,3%	
Baixo peso		5	11%	5	19%	0	0%	
Muito baixo peso		10	22%	8	31%	2	11%	
Extremo baixo peso		25	56%	11	42%	14	74%	

Classificação do peso segundo IG	45	-						0,195
Adequado para idade gestacional		20	44%	9	35%	11	58%	-
Grande para idade gestacional		3	6,7%	3	12%	0	0%	
Pequeno para idade gestacional		22	49%	14	54%	8	42%	
Apgar 1'	45	5,38± 2,65	-	5,35± 2,88	-	5,42± 2,36	-	0,898
Apgar 5'	45	7,73± 1,51		7,46± 1,77		8,11± 0,99		0,345
Contato pele a pele	45	2	4,4%	1	3,8%	1	5,3%	>0,99
Amamentação 1ª hora	44	0	0%	0	0%	0	0%	-
Estatura (cm)	45	36,3± 6,5	-	37,5± 6,4	-	34,6± 6,2	-	0,065
Perímetro cefálico (cm)	45	26,4± 4,0		27,2± 3,9		25,3± 4,0		0,038
Perímetro torácico (cm)	12	27,5± 6,1		27,5± 5,7		27,6± 7,7		>0,99
Malformação	39	12	31%	6	25%	6	40%	0,478
Tocotraumatismo	36	7	19%	3	13%	4	31%	0,225
Tipo de parto	45	-						0,211
Cesáreo		38	84%	20	77%	18	95%	-
Vaginal		7	16%	6	23%	1	5,3%	
Encaminhamento	41	-						>0,99
Ucinco		3	7,3%	2	8,7%	1	5,6%	-
Utin		38	93%	21	91%	17	94%	-
Suporte ventilatório	20	-						0,481
Ar ambiente		3	15%	3	25%	0	0%	-
Cpap		6	30%	3	25%	3	38%	
Vm		11	55%	6	50%	5	63%	
Tempo de internação	45	114±67	-	112± 66	-	116± 69	-	0,972
Solicitação de hemocultura	45	45	100%	26	100%	19	100%	-
Resultado	45							0,720
Negativo		35	78%	21	81%	14	74%	-
Positivo		10	22%	5	19%	5	26%	
Micro-organismo isolado	10	-						>0,99
Staphylococcus epidermides		8	80%	4	80%	4	80%	-
Staphylococcus haemolitycus		2	20%	1	20%	1	20%	
CIMv ancomicina (µg/mL)	10	-						>0,99
<=0,5		3	30%	2	40%	1	20%	-
1		2	20%	1	20%	1	20%	-
2		5	50%	2	40%	3	60%	-
Dose diária da vancomicina (mg/kg/dose)	45	14,00± 2,02	-	13,85± 2,15	-	14,21± 1,87	-	0,562
Tempo de tratamento (dias)	45	-						0,716
7		2	4,4%	1	3,8%	1	5,3%	-
10		25	56%	15	58%	10	53%	
14		16	36%	8	31%	8	42%	
21		2	4,4%	2	7,7%	0	0%	

Nota: Os dados categóricos são apresentados através de frequência absoluta (n) e frequência relativa (%). Já as variáveis numéricas estão expressas como média ± desvio padrão. IG: idade gestacional; UCINCO: unidade de cuidado intermediário neonatal convencional; UTIN: unidadede tratamento intensivo neonatal; CPAP: pressão positiva contínua em vias aéreas; VM: ventilação mecânica; CIM: concentração inibitória mínima. **Fonte:** Oliveira TB, et al., 2025.

Adicionalmente, a **Tabela 3** demonstra a comparação entre os resultados dos primeiros e segundos exames laboratoriais e o desfecho clínico nesses neonatos. A análise demonstrou que, para a primeira coleta

de sangue realizada, pacientes que evoluíram para óbito apresentaram valores mais baixos para contagem de plaquetas (p=0,038) e cálcio (p=0,004). Em relação à segunda coleta, pacientes que foram a óbito tinham cálcio mais baixo (0,046).

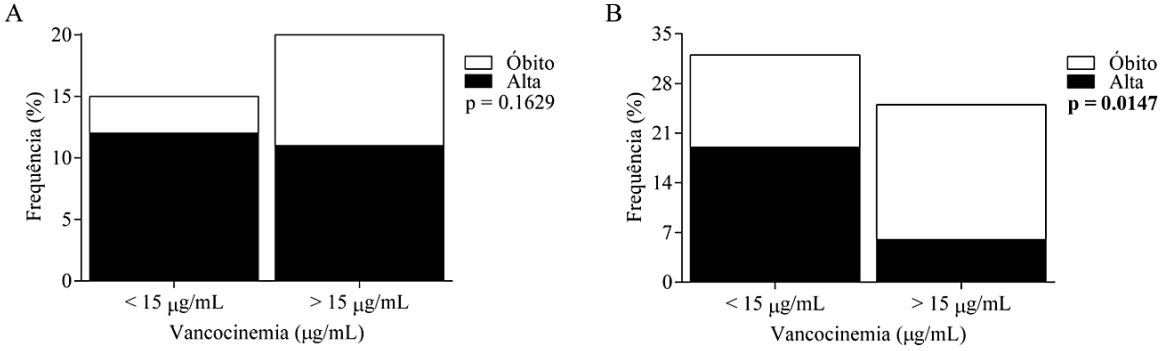
Tabela 3 – Comparação entre primeiros e segundos exames laboratoriais e desfecho de óbito em neonatos em tratamento com vancomicina no período de janeiro a julho de 2021 (n=45).

Primeiros Exames Laboratoriais					
Variáveis	**N**	**Total**	**Alta(n=26)**	**Óbito(n=19)**	**Valor p**
Vancocinemia (µg/mL)	45	18 ±12	18 ±12	17 ±13	0,459
Neutrófilos (/mm³)	35	7028±5758	6778±6283	7451±4953	0,468
Linfócitos (/mm³)	35	3631±1.757	3697±1.369	3520±2335	0,649
Plaquetas (×10³/mm³)	35	172,49 ±145,83	207,03± 163,01	114,05±88,70	0,038
Ureia (mg/dL)	28	43 ±47	33 ±21	56 ±66	0,170
Creatinina (mg/dL)	28	0,51±0,56	0,44±0,27	0,61±0,81	0,686
Proteína C Reativa (mg/dL)	31	3,9±4,4	3,3±4,2	5,1±4,7	0,245
Cálcio (mg/dL)	37	9,40±0,84	9,74±0,69	9,00±0,84	0,004
Sódio (mmol/L)	39	138,15±3,66	137,71±2,59	138,67±4,64	0,533
Potássio (mmol/L)	38	3,84±0,90	3,98±0,84	3,68±0,96	0,285
Magnésio (mg/dL)	38	2,06±0,28	2,08±0,24	2,03±0,33	0,647
Segundos Exames Laboratoriais					
Vancocinemia (µg/mL)	45	17 ±17	14 ±10	16 ±11	0,257
Neutrófilos (/mm³)	37	9087±5304	8601±5.633	9801±4881	0,491
Linfócitos (/mm³)	37	3486±1399	3651±1.271	3244±1.582	0,383
Plaquetas (×10³/mm³)	37	205,43± 139,77	230,12± 156,43	169,50± 105,79	0,202
Ureia (mg/dL)	23	38 ±23	35 ±24	48 ±18	0,093
Creatinina (mg/dL)	22	0,46±0,27	0,44±0,27	0,54±0,27	0,451
Proteína C reativa (mg/dL)	38	2,3±3,6	2,3±3,5	2,3±3,8	0,324
Cálcio (mg/dL)	37	9,54±0,97	9,84±0,79	9,09±1,07	0,046
Sódio (mmol/L)	39	139,49±2,95	139,67± 2,87	139,20±3,17	0,862
Potássio (mmol/L)	38	3,92±0,80	4,07±0,79	3,70±0,78	0,309
Magnésio (mg/dL)	37	2,09±0,30	2,13±0,29	2,05±0,32	0,391

Nota: NLR: relação neutrófilo-linfócito; PLR: relação plaqueta-linfócito. Os dados foram analisados por teste-t de Student, sendo utilizado p < 0,05 como critério de significância. **Fonte:** OliveiraTB, et al., 2025.

Em seguida, foi realizado o teste exato de Fisher para verificar a distribuição de desfecho de óbito em pacientes categorizados quanto ao nível sérico de vancomicina. Observou- se que pacientes com vancocinemia alta (acima de 15 µg/mL) tinham maior frequência de óbito que aqueles com valores baixos de vancocinemia (p = 0,0147). Para a primeira coleta, não foi observado efeito (**Figura 1**).

Figura 1 – Influência da vancocinemia sobre o desfecho de óbito em ambas as coletas de sangue em neonatos no período de janeiro a julho de 2021 (n=45).



Nota: (A) primeira coleta de sangue; (B) segunda coleta de sangue. Foi utilizado o teste exato de Fisher para à primeira e segunda vancocinemia, considerando p<0,05 como critério de significância. **Fonte:** Oliveira TB, et al., 2025.

Em seguida, foi realizado o teste exato de Fisher para verificar a distribuição de desfecho de óbito em pacientes categorizados quanto ao nível sérico de vancomicina. Observou-se que pacientes com vancocinemia alta (acima de 15 µg/mL) tinham maior frequência de óbito que aqueles com valores baixos de vancocinemia (p = 0,0147). Para a primeira coleta, não foi observado efeito (**Figura 1**). Além disso, foi realizada uma análise de regressão logística binária, para verificação da capacidade preditiva dos níveis de creatinina e de vancocinemia, separados ou em conjunto, na predição de desfecho de óbito nos pacientes do estudo.

O ensaio realizado foi do tipo *stepwise*, em que uma covariável é analisada isoladamente e, em seguida, a segunda é adicionada para verificar o efeito das covariáveis associadas. No primeiro modelo testado, a creatinina foi selecionada como primeira covariável. Ela se mostrou boa preditora de desfecho nos recém-nascidos (p=0,0002; IC 95%= 5,52590-2628,092). A razão de chances foi de 120,5096, indicando que neonatos com creatinina alta tiveram 120 vezes mais chances de óbito quando comparados aos que apresentaram valores de creatinina baixa. Os resultados estão apresentados na (**Tabela 4**).

No segundo modelo de regressão, foi adicionado o resultado da segunda vancocinemia como covariável. Na **Tabela 4** mostra o resultado da análise considerando a creatinina como preditor principal e a vancocinemia como preditor secundário, mostrando que ainda há capacidade preditora (p=0,003; IC 95%= 5,73480-4494,176). A razão de chances (160,5403) indica que a associação desses fatores aumentou o poder preditivo da creatinina sobre o desfecho. Ou seja, recém-nascidos que apresentaram creatinina e segunda vancocinemia alta tiveram 160 vezes mais chances de óbito em relação aos neonatos que expressaram valores dentro da normalidade.

Tabela 4 – Predição do desfecho de óbito em neonatos em uma maternidade de referência no estado do Ceará (Brasil) no período de janeiro a julho de 2021 (n=45).

Primeiro modelo						
Predição do desfecho de óbito em neonatos a partir dos níveis plasmáticos de creatinina						
-					Intervalo de confiança 95%	
Preditor	Estimativas	Erro-padrão	p	Razão de chances	Limite inferior	Limite superior
Intercepto	-3,57	1,16	0,002	0,0281	0,00288	0,274
Creatinina	4,79	1,57	0,002	120,5096	5,52590	2628,092
Segundo modelo						
Predição do desfecho de óbito em neonatos a partir dos níveis plasmáticos de creatinina e vancocinemia						
-					Intervalo de confiança 95%	
Preditor	Estimativas	Erro-padrão	p	Razão de chances	Limite inferior	Limite superior
Intercepto	-3.2443	1,2201	0.008	0,0390	0,00357	0,426
Creatinina	5.0785	1,7000	0,003	160,5403	5,73480	4494,176
Vancocinemia	-0.0317	0,0387	0,411	0,9688	0,89808	1,045

Nota: Primeiro modelo: Foi realizada uma regressão logística binária, utilizando a creatinina como primeira covariável relacionada ao desfecho clínico em neonatos. Segundo modelo: Foi realizada uma regressão logística binária, utilizando a creatinina como primeira covariável e a vancocinemia como segunda covariável relacionada ao desfecho clínico em neonatos. Para todas as análises, foi considerando p<0,05 como critério de significância. **Fonte:** Oliveira TB, et al., 2025.

DISCUSSÃO

A prematuridade é decorrente de circunstâncias diversas e imprevisíveis, podendo acometer todas as classes sociais. O nascimento prematuro é considerado um importante causador de mortalidade infantil, pois a imaturidade pode levar à disfunção ou até mesmo comprometimento em algum órgão ou sistema corporal e com isso, repercutir em um prognóstico desfavorável para esta população (QUEIROZ MN, et al., 2018). A sepse neonatal é considerada uma doença que repercute com alterações tanto hemodinâmicas quanto clínicas. É considerada uma das principais causas de morte neonatal, sendo os RNs prematuros e com baixo peso ao nascer, os mais suscetíveis a desenvolvê-la.

Uma vez diagnosticada, pode ser classificada quanto ao momento de aparecimento, em precoce, quando surge no período de até 72 horas, e tardia, quando o quadro clínico aparece após 72 horas de vida. No entanto, para cada tipo de sepse, existem micro-organismos que se mantém mais prevalentes. De acordo com Procianoy RS e Silveira RC (2020), os patógenos que mais frequentemente se associam com a sepse neonatal tardia são os Gram-positivo, correspondendo a um total de 79%. Essa informação condiz quando comparado ao resultado encontrado na referida pesquisa, onde os micro-organismos isolados também foram pertencentes ao grupo de bactérias Gram-positivo, com um total de 100%.

No presente estudo, o exame de hemocultura foi solicitado para todos os neonatos. Contudo, dos 57 RNs que fizeram este exame, apenas 12 (21%) tiveram resultado positivo. Levando em consideração esse achado, foi possível comparar com um estudo descritivo sobre a avaliação do diagnóstico da sepse neonatal, que dentre a amostra de 168 RNs, a positividade da hemocultura foi de 33,3%. Pode-se concluir que, nessas duas pesquisas, houve semelhança em relação a baixa taxa de positividade quando comparada ao número total de hemocultura realizadas (MEIRELES LA, et al., 2011). Vale salientar que o resultado negativo de hemocultura não implica necessariamente na inexistência da infecção neonatal, já que a hemocultura é considerada um exame de baixa sensibilidade, pois muitos fatores podem interferir quanto ao resultado, como por exemplo, o sítio de coleta, a quantidade da amostra de sangue coletada e o uso de antimicrobianos antes da coleta (MEIRELES LA, et al., 2011).

Em meio aos resultados positivos para hemocultura, foi identificado que o micro-organismo de maior prevalência entre os RNs foi *Staphylococcus epidermidis*, com um total de 8 (67%). Esse resultado torna- se semelhante quando comparado a um estudo conduzido na mesma maternidade de referência terciária no estado do Ceará, no ano de 2020, onde o patógeno de maior prevalência também foi o *Staphylococcus epidermidis* (CUSTÓDIO LS, et al., 2022). Em contraponto, o agente isolado de maior prevalência nesta análise difere quando comparado a uma outra pesquisa, onde o micro-organismo mais comumente isolado foi a *Klebsiella pneumoniae* (MEIRELES LA, et al., 2011).

O nascimento precoce e o baixo peso nascer são considerados importantes fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal e mortalidade entre os neonatos. Devido a estes fatores,observa-se, com base na literatura, que em alguns hospitais brasileiros, dentre os *Staphylococcus* coagulase negativo (*SCN*), o *Staphylococcus epidermidis*, é um dos principais agentes envolvidos na sepse tardia, representando importante desafio dentro das UTI neonatais (ROMANELLI RMC, et al., 2016; MOURA MM, et al., 2023).

O tratamento farmacológico requer que o medicamento seja responsivo para infecção, mas para isso deve ser realizado a monitorização sérica com intuito de garantir que a dose administrada está sendo a dose efetiva. Na prática clínica, o uso de vancomicina requer a monitorização terapêutica de seus níveis séricos e o ajuste posológico das doses administradas nos neonatos, tendo em vista que este fármaco possui uma alta variabilida de farmacocinética, ou seja, tende a sofrer alterações na absorção, distribuição, biotransformação e excreção de acordo com a idade, peso e função renal, e que dependendo do caso, pode levar ao alto risco de toxicidade e falha terapêutica (GOELZER GK, et al., 2016).

Entre as reações adversas relacionadas ao uso de vancomicina, a nefrotoxicidade é considerada uma das principais. Na maioria das vezes, a nefrotoxicidade é leve à moderada, sendo normalmente reversível com ajuste posológico ou até mesmo com a retirada da terapia farmacológica. Apesar de não haver um mecanismo totalmente elucidado, alguns estudos observaram que este antibiótico provoca estresse oxidativo, podendo levar a uma isquemia no túbulo proximal renal e até mesmo alteração da função mitocondrial, pois este fármaco acumula-se a nível renal. Portanto, a concentração-dependente da vancomicina está fortemente relacionada a maiores chances de induzir à nefrotoxicidade (ZAMONE RW, et al., 2019).

Para Peres LAB, et al. (2015), a Injúria Renal Aguda (IRA) consiste em uma síndrome capaz de promover alteração abrupta da função renal, podendo repercutir um rápido declínio na taxa de filtração glomerular, resultando em acúmulo de metabólitos e até mesmo distúrbios hidroeletrolíticos. A IRA é de etiologia multifatorial. Dentre os fatores de risco apresentados na literatura, a sepse é considerada o fator que mais comumente contribui para o desenvolvimento desta condição. Sob o ponto de vista de Lima RQ e Nunes CP (2018), a injúria renal é considerada o efeito adverso mais comum associado à antibioticoterapia, podendo a

incidência de nefrotoxicidade chegar a 36%. Dentre as classes de antibióticos que poderá repercutir com toxicidade renal, às terapias com glicopeptídeos, como a vancomicina, pode induzir a lesão renal aguda (LRA), variando entre taxas de incidência de 1% a 40%, dependendo diretamente da população que está sendo estudada (GUPTA A, et al., 2011).

A nefrotoxicidade associada ao uso de medicamentos está entre as principais causas de LRA. Os mecanismos que levam ao surgimento da lesão renal são diversos, e os mais prevalentes são os que estão associados a redução da taxa de filtração glomerular, necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda e obstrução tubular renal (LIMA RQ e NUNES CP, 2018). A pesquisa trouxe condições clínicas, dentre elas, a prematuridade e o baixo peso ao nascer como importantes fatores de risco associados à sepse neonatal. Os Rns do referido estudo, que fizeram uso de vancomicina em UTI, apresentaram diferentes respostas ao tratamento farmacológico. Na amostra, houve neonatos que atingiram a dose terapêutica e outros que não conseguiram atingir o alvo ideal devido à diversas circunstâncias.

Para Freire KMS, et al. (2010), RNs internados em UTI estão diariamente sendo expostos a situações que podem resultar em comprometimento a nível renal, aumentando significativamente a taxa de morbimortalidade. Dentre as inúmeras condições associadas a lesão renal, estão os processos inflamatórios decorrentes da sepse e uso de fármacos nefrotóxicos como aminoglicosídeos e glicopeptídeos. Dessa maneira, diz-se que a sepse, especialmente, o choque séptico é uma das principais causas de LRA em prematuros, apresentando uma prevalência em torno de 9 a 40% e quando diagnosticada leva a um prognóstico reservado, pois está associado a 70% de mortalidade.

Assim sendo, a pesquisa evidenciou que os RNs que apresentaram dosagem sérica de vancomicina acima de 15 µg/mL expressaram valores mais alto de creatinina. Esse resultado torna-se relevante, tendo em vista que já se é esperado farmacologicamente que dosagens alta do fármaco poderá levar à nefrotoxicidade. Esse achado está em conformidade com Álvarez R, et al. (2016), em que fala que a nefrotoxicidade é definida pelo aumento dos níveis séricos da creatinina > 0,5mg/dL (ou aumento de 50%), em diferentes amostras coletadas em dias alternados sem que haja outra explicação aparente. No caso da sepse neonatal, por ser considerada uma infecção grave e necessitar de uma atenção especial, Ávila TM e Alvim HGO (2021) relatam que um dos vários motivos de mortalidade por sepse está no atraso de reconhecimento dos sintomas clínicos e laboratoriais bem como a demora para início da terapia farmacológica.

Com base nas variáveis clínicas relacionadas a ocorrência de óbito, o baixo peso ao nascer foi considerado um dos desfechos desfavoráveis que teve associação com óbito na população neonatal. Segundo Soares ES e Menezes GMS (2010), fala que a mortalidade está diretamente relacionada com o peso ao nascer, ou seja, a probabilidade de morte aumenta à medida que diminui o peso, sendo que o risco de óbito entre os recém-nascidos de muito baixo peso, < 1.500g, é 30 vezes maior em relação aos nascidos com 2.500g ou mais. Essa informação corrobora com o achado do estudo, pois observou-se que os neonatos que tiveram extremo baixo peso, < 1.000g, apresentaram uma maior taxa de óbito. De acordo com Gaiva MAM, et al. (2014), explica que dentre as causas que levam aos neonatos a terem baixo peso ao nascer, destacam-se a prematuridade e a restrição do crescimento intrauterino.

Além do baixo peso ao nascer, a variável clínica relacionada ao perímetro cefálico também mostrou ter uma associação desfavorável. Neonatos que apresentaram perímetro cefálico reduzido evoluíram para óbito. Esse resultado pode ser explicado devido a maioria dos RNs se enquadrarem como prematuros. A condição da prematuridade pode repercutir com alterações anatômicas e estruturais do cérebro devido à interrupção das etapas de desenvolvimento pré-natal. Diante disso, RNs pré-termo tornam-se mais susceptíveis ao aumento do risco de mortalidade em consequência do incompleto desenvolvimento fetal (PEDRAZA DF, et al., 2022).

Segundo Conceição HN, et al. (2024), as manifestações clínicas da sepse neonatal são inespecíficas e constantemente são confundidas com condições relacionadas à prematuridade. Os exames laboratoriais consistem em importantes parâmetros para avaliar precocemente o surgimento da sepse. Diante disso, a monitorização clínica e laboratorial dos RNs torna-se fundamental para a conduta diagnóstica e para evolução de um bom prognóstico. Neonatos com sinais sugestivos para sepse, podem apresentar alterações tanto

clínicas quanto laboratoriais. Dentre os marcadores laboratoriais, o hemograma consiste em um importante exame capaz de acompanhar a progressão da doença. Uma vez havendo o diagnóstico de sepse neonatal, muitos RNs podem cursar com leucócitos e neutrofílica (ZAVARIZ SMR, et al., 2006).

Diante dessa informação, foi observado que os neonatos submetidos ao tratamento com vancomicina, apresentaram níveis elevados de neutrófilos quando associados à níveis de vancocinemia abaixo da janela terapêutica. Pode-se dizer que, uma vez não atingindo a concentração sérica ideal do fármaco, não haverá capacidade de controle da sepse, logo, o número de neutrófilos tende aumentar como mecanismo de defesa do organismo para combater o agente patológico causador da doença. Baseado nos exames monitorados na população neonatal, foi observado também que dentre os parâmetros laboratoriais, plaquetas e cálcio tiveram relação desfavoráveis para a ocorrência de óbito. A contagem de plaquetas mostrou ser um parâmetro avaliado com alterações nos neonatos com sepse.

Observou-se no estudo que os pacientes que tiveram trombocitopenia evoluíram para óbito quando comparado aos neonatos que apresentaram níveis dentro da normalidade. Esse resultado pode ser corroborado com a literatura, onde fala que plaquetas < 100.000/mm³ é encontrada em até 50% dos recém-nascidos com sinais de sepse neonatal e que está fortemente relacionada com a progressão da doença, podendo, então, afetar a sobrevivência em bebês prematuros e de baixo peso ao nascer (SILVEIRA RCS e PROCIANOY RS, 2012). O cálcio consistiu em um outro parâmetro que cursou com alterações entre os neonatos, onde foi observado uma associação entre a redução dos níveis séricos de cálcio com desfecho para óbito. De acordo com o Ministério da Saúde, a hipocalcemia pode estar associada a condição da prematuridade.

A literatura diz que quanto menor a idade gestacional, maior a possibilidade de os neonatos apresentarem cálcio reduzido. Isso acontece porque há uma interrupção precoce da gestação, tendo em vista que a maior parte da transferência de cálcio da mãe para o feto acontece no último trimestre gestacional. Existem estudos que relatam incidência de hipocalcemia de 30% até 89% em RN prematuros com peso ao nascer menor que 1.500g (BRASIL, 2014). A regressão logística binária realizada no estudo, evidenciou que a creatinina é um importante marcador laboratorial capaz de predizer níveis de toxicidade de vancomicina em neonatos. Foi analisado que RNs com níveis aumentados de creatinina e vancocinemia, por sua vez, estavam relacionados a uma maior taxa de óbito quando comparado aos neonatos que apresentaram níveis inferiores. Este parâmetro quando expresso em valores acima da normalidade, poderá refletir em um comprometimento dos rins sem manter homeostase adequada.

O comprometimento renal pode estar relacionado tanto a condição da prematuridade associada à sepse como também diante do uso de substâncias nefrotóxicas, como é o caso da vancomicina. Essas circunstâncias, por sua vez, podem ocasionar redução na taxa de filtração glomerular (TFG), vasoconstrição renal e diminuição do fluxo sanguíneo local, e com isso, contribuir para o surgimento da LRA, o que consequentemente, poderá levar a um desfecho desfavorável. Assim sendo, a creatinina pode ser considerada um importante marcador precoce para avaliar a ocorrência de óbito nos pacientes, pois como demonstram em alguns estudos, a LRA apresenta alta taxa de mortalidade, e sua detecção precoce permite o tratamento adequado e melhora o desfecho, assim como reduz o tempo de internação hospitalar e a morbimortalidade na população neonatal (BARBOSA JS, et al., 2021).

Entre as limitações desse estudo, destaca-se o fato da amostra ser considerada pequena, o que pode interferir no poder estatístico dos testes realizados. Contudo, por se tratar de neonatos prematuros e com sepse neonatal, cujo desenvolvimento da pesquisa ter sido realizada em um único hospital, essa população torna-se muito limitada, logo, já se é esperado que o tamanho amostral seja realmente pequeno. Outro aspecto a ser considerado como limitação do estudo diz respeito à monitorização clínica e laboratorial dos neonatos em tratamento com vancomicina. A falta de informações em prontuários físicos e eletrônicos, muitas vezes dificulta a coleta, e com isso, impossibilita na aferição de resultados que poderiam ser relevantes para análise e interpretação dos dados. Diante disso, o presente estudo abre perspectiva para que novas pesquisas busquem sanar as limitações da pesquisa atual com intuito de aprimorar o uso e o manejo da antibioticoterapia com vancomicina na sepse, principalmente na população neonatal, devido a suas particularidades.

CONCLUSÃO

Conclui-se com o presente estudo, que os pacientes neonatos em tratamento com vancomicina apresentaram alterações clínico-laboratoriais relevantes, principalmente relacionadas aos níveis de vancocinemia e de creatinina. Esses marcadores estiveram associados ao desfecho clínico, em que pacientes com maiores níveis de creatinina relacionados ou não à alteração de vancomicina mostraram-se com maior risco para óbito. Espera-se que a partir dos resultados alcançados, novas estratégias terapêuticas sejam delineadas em busca de resolver problemas relacionados à farmacoterapia nesta população, com intuitode garantir segurança e efetividade durante o tratamento farmacológico.

REFERÊNCIAS

1. ÁLVAREZ R, et al. Otimizando o uso clínico da vancomicina. Agentes antimicrobianos e quimioterapia, 2016; 60(5): 2601-2609.
2. ÁVILA TM e ALVIM HGO. Sepse em unidade de tratamento intensivo (uti): atuação do farmacêutico clinico. Revista JRG de Estudos Acadêmicos, 2021; 4(9): 197-207.
3. BARBOSA JS, et al. Biomarcadores não tradicionais de lesão renal aguda em recém-nascidos prematuros com sepse: diagnóstico precoce. Brazilian Journal of Nephrology, 2021; 44: 97-108.
4. BRASIL. Ministério da Educação. Protocolos Clínicos. Sistema de Gestão da Qualidade. Assistência Nutricionalem Neonatologia. Fortaleza,2018.Disponívelem: https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/acesso-a-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-meac/maternida de-escola-assis-chateaubriand/nutricao/pro-ntr-005-assistencia-nutricional-em-neonatologia-03-09-2018. pdf/view. Acessadoem: 15 de outubro de 2023.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: Guia para os profissionais de Saúde. Brasília, 2014; 2(1): 1-167. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude _recem_nascido_ v2.pdf. Acessado em: 16 de maio de 2024.
6. BRASIL.Ministério da Educação. Protocolos Clínicos. Sistema de Gestão da Qualidade. Uso e Manejo da Vancocinemia em Neonatos.Fortaleza, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/acesso-a-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-me ac/maternida de-escola-assis-chateaubriand/servico-de-controle-de-infeccao-hospitalar/uso-e-manejo-da-vancomicina-em-neonatos-pro-med-scih-011.pdf/view. Acessado em: 15 de outubro de 2023.
7. CARVALHO MLC, et al. Infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva neonatal. Revista Interdisciplinar, 2015; 7(4): 189-198.
8. CONCEIÇÃO HN, et al. Sepse Neonatal: Desafios no Diagnóstico e Tratamento. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, 2024; 6(2): 1243-1251.
9. CUSTÓDIOLS, et al. Monitoramento da vancocinemia em recém-nascidos: experiência em uma maternidade de referência terciária. Revista de Medicina UFC, 2022; 62(1): 1-5.
10. FREIREKMS, et al. Lesão renal aguda em crianças: incidência e fatores prognóstico sem pacientes gravemente enfermos. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, 2010; 22: 166-174.
11. GAIVA MAM, et al. Mortalidade neonatal em crianças com baixo peso ao nascer. Revista da Escola de Enfermagem da USP, 2014; 48: 778-786.
12. GOELZER GK, et al. Monitorização terapêutica de fármacos: alternativa para implementação hospitalar na monitorização de vancomicina, 2016.
13. GUPTA A, et al. Nefrotoxicidade da vancomicina: mitos e fatos. Neth J Med, 2011; 9: 379-383.
14. LIMARQ e NUNES CP. Lesão renal aguda pós uso de antibióticos. Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis, 2018; 2(1): 172-185.
15. MEDEIROS FVA, et al. A correlação entre procedimentos assistenciais invasivos e a ocorrênciade sepse neonatal. Acta Paulista de Enfermagem, 2016; 29(1): 573-578.
16. MEIRELES LA, e tal. Avaliação do diagnóstico da sepse neonatal: uso de parâmetros laboratoriais e clínicos como fatores diagnósticos. Revista da Escola de Enfermagem da USP, 2011; 45: 33-39.
17. MOURAMM, et al. Perfil microbiológico e sensibilidade antimicrobiana em recém-nascidos com sepse tardia por *staphylococcus* coagulase negativo. Revista Enfermagem Atual In Derme, 2023; 97(4).

18. PEDRAZA DF, et al. Avaliação do crescimento fetal de crianças por meio da razão peso/perímetro cefálico. Ciência & Saúde Coletiva, 2022; 27: 1629-1640.
19. PERES LAB, et al. Preditores de injúria renal aguda e de mortalidade em uma Unidade de Terapia Intensiva. Brazilian Journal of Nephrology, 2015; 37: 38-46.
20. PROCIANOYRS e SILVEIRARC. Os desafios no manejo da sepse neonatal. Jornal de Pediatria, 2020; 96: 80-86.
21. QUEIROZ MN, et al. Idade gestacional, índice de Apgar e peso ao nascer no desfecho de recém-nascidos prematuros. Comunicação em Ciências da Saúde, 2018; 29(4).
22. ROMANELLI RMC, et al. Empirical antimicrobial therapy for late - on set sepsis in a neo natal unit with high prevalence of coagulase-negative Staphylococcus. Jornal De Pediatria, 2016; 92(5): 472-478.
23. SANTOS PCD e MARTINS MJL. Infecções relacionadas à assistência à saúde na UTIneonatal:uma revisão integrativa. Revista H-TEC Humanidades & Tecnologia, 2019; 3(2): 164-191.
24. SILVEIRARCS e PROCIANOYRS. Uma revisão atual sobre sepse neonatal. Boletim Científico de Pediatria, 2012; 1(1).
25. SOARES ES e MENEZES GMS. Fatores associados à mortalidade neonatal precoce: análise de situação no nível local, 2010.
26. SOUZAL G, et al. Farmácia clínica e vancocinemia: da monitorização terapêutica à mudançade conduta nas unidadesde internação. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, 2021; 12(4): 697.
27. WILCOX M, et al. Reporting elevated vancomycin minimum inhibitory concentration in methicillin- resistant Staphylococcus aureus: consensus by an International Working Group. Future microbiology. London, Mar, 2019; 14(4): 345-352.
28. WONG G, et al. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? BMC infectious diseases, 2014; 14(1): 1-11.
29. ZAMONER W, et al. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. Clinical andExperimental Pharmacology and Physiology, 2019; 46(4): 292-301.
30. ZAVARIZS MR, e tal.Marcadores laboratoriais do choque séptico. Scientia Médica, 2006.