

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 16/12/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

KISSILA DA SILVA PEREIRA

**COORTE DE RECÉM-NASCIDOS EXPOSTOS AO RISCO
INFECCIOSO: AVALIAÇÃO DE UM NOVO PROTOCOLO**

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, no programa de Pós-Graduação em Medicina - Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Orientadora: Professora Associada
Maria Regina Bentlin

**BOTUCATU
2023**

KISSILA DA SILVA PEREIRA

**COORTE DE RECÉM-NASCIDOS EXPOSTOS AO RISCO INFECCIOSO:
AVALIAÇÃO DE UM NOVO PROTOCOLO**

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, no programa de Pós-Graduação em Medicina - Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Orientadora: Professora Associada
Maria Regina Bentlin

**BOTUCATU
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Pereira, Kissila da Silva.

Coorte de recém-nascidos expostos ao risco infeccioso :
avaliação de um novo protocolo / Kissila da Silva Pereira.
- Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Maria Regina Bentlin
Capes: 40100006

1. Recém-nascido. 2. Seps neonatal - Protocolos.
3. Coorte de nascimento. 4. Estudos de coortes. 5. Protocolos
médicos.

Palavras-chave: Recém-nascido; Risco infeccioso; Seps
precoce.

Agradecimentos

Primeiramente a Deus e a Nossa Senhora por me guiarem por todo caminho, me dando sabedoria e força para enfrentar os desafios.

Aos meus pais, Mara e Marcos, por serem minha base, meu alicerce, por acreditarem em mim e sempre me incentivarem em todos os momentos da minha vida. Por sonharem meus sonhos e lutarem junto comigo para realizá-los.

À minha irmã Priscila, por ser meu exemplo de determinação e inteligência. Por me apoiar nas minhas escolhas e me incentivar ser sempre melhor. E ao meu cunhado Pedro por também estar comigo nessa trajetória.

Ao meu marido Alan por estar presente diariamente nesta caminhada comigo, com quem eu divido as angústias e comemoro as vitórias. Por toda parceria, por cada palavra e por cada abraço.

À minha sogra Adenilce, meu sogro Antônio Luiz, meus cunhados Cindy e Diego, pelas orações e apoio.

À minha família, que comemora minhas conquistas, dando-me suporte de amor e orações em todos os momentos.

À Dra. Regina, minha inspiração diária, por toda a paciência, dedicação e confiança. Por ter me orientado e guiado nessa trajetória. Pela disponibilidade e confiança. Por todo zelo. Obrigada por se fazer presente na construção desse sonho e por cada palavra. Por ter me ensinado além de um trabalho.

À FMB, lugar onde eu fiz a residência de pediatria e tive a oportunidade de também realizar o mestrado.

A tantos mestres que participaram da minha formação como pediatra e me serviram de exemplo como médicos e professores.

Aos professores da banca, pela disponibilidade e presteza.

Aos meus amigos Stefanie, William, Gisela, Mateus e Nathália, companheiros de residência, por tornarem o processo mais prazeroso e alegre.

Aos residentes da pediatria e neonatologia por também ajudarem na coleta de dados para concretização deste trabalho.

E por fim, aos pacientes, meu eterno respeito e carinho. Vocês são a razão pela qual buscamos aprender cada dia mais.

RESUMO

Introdução: Muitos recém-nascidos expostos a fatores de risco materno, mesmo assintomáticos, recebem antibióticos inadvertidamente nos primeiros dias de vida.

Objetivos: Avaliar a implantação do protocolo de sepse precoce (SP) em recém-nascidos (RN) com idade gestacional (IG) ≥ 35 semanas, peso de nascimento (PN) $\geq 2.000\text{g}$, expostos à risco infeccioso, assintomático, admitidos no Alojamento Conjunto (AC) do HCFMB UNESP logo após o nascimento e investigar: quantos evoluíram para sepse e quantos permaneceram assintomáticos, sem coleta de exames e sem antibióticos. **Métodos:**

Estudo de coorte prospectiva realizado no AC- HCFMB, entre julho de 2021 a julho de 2022. Foram incluídos, todos os RN, com IG ≥ 35 semanas, PN $\geq 2000\text{g}$, com fatores de risco de risco para SP, assintomáticos ao nascer internados no AC- HCFMB. Amostra foi constituída de todos que preencheram critérios de inclusão, 172 RN. Foram estudadas variáveis maternas, do parto e neonatais. Desfecho primário: sepse precoce. Sepse precoce foi definida como alterações clínicas, laboratoriais, com ou sem isolamento do agente, nas primeiras 72 horas de vida. Delineamento: Os RN incluídos foram submetidos ao protocolo com avaliação clínica sistematizada e seriada sem coleta de exames, exceto no caso de sinais e sintomas não explicados, múltiplos ou persistentes. Se diagnosticados com sepse, eles eram transferidos para a Unidade Neonatal e iniciado terapia antimicrobiana. Estatística: descritiva com tabelas de frequência e associação. **Resultados:** No período estudado, foram internados no AC 1795RN e destes 172 foram incluídos. Apenas 4RN (2,4%) foram investigados para sepse. Não houve nenhum caso de sepse e nenhum RN recebeu antibióticos. 60% dos RN apresentaram alguma sintomatologia, que em mais de 80% dos casos foi a hipotermia ambiental, de forma isolada. **Conclusão:** o protocolo de sepse precoce, com manejo conservador, se mostrou seguro, contribuindo para redução da coleta de exames laboratoriais e do uso de antibióticos, sem impacto negativo no diagnóstico de sepse e na alta hospitalar.

Palavras-chaves: sepse precoce, recém-nascido, risco infeccioso.

ABSTRACT

Introduction: Many newborns exposed to maternal risk factors, even asymptomatic, receive antibiotics inadvertently in the first days of life. **Objectives:** To evaluate the implementation of the early sepsis (SP) protocol in newborns (NB) with gestational age (GA) ≥ 35 weeks, birth weight (BW) $\geq 2,000$ g, exposed to infectious risk, asymptomatic, admitted in rooming-in of the HCFMB UNESP shortly after birth and investigate: how many evolved to sepsis and how many remained asymptomatic, without collection of exams and without antibiotics. **Methods:** Prospective cohort study carried out at rooming-in of HCFMB, from July 2021 to July 2022. All newborns with GA ≥ 35 weeks, BW ≥ 2000 g, with risk factors for PS, asymptomatic at birth, were included hospitalized at rooming-in of the HCFMB. The sample consisted of all who met the inclusion criteria, 172 NB. Maternal, childbirth and neonatal variables were studied. Primary outcome: early sepsis. Early sepsis was defined as clinical and laboratory alterations, with or without identification of the etiological agent, in the first 72 hours of life. Design: The NB included were submitted to the protocol with systematic and serial clinical evaluation without collection of exams, except in the case of unexplained, multiple, or persistent signs and symptoms. If diagnosed with sepsis, they were transferred to the Neonatal Unit and started on antimicrobial therapy. Statistics: descriptive with frequency and association tables. **Results:** During the studied period, 1795RN were admitted to the rooming-in and of these 172 were included. Only 4NB (2.4%) were investigated for sepsis. There were no cases of sepsis and no NB received antibiotics. 60% of the newborns presented some symptomatology, which in more than 80% of the cases was isolated environmental hypothermia. **Conclusion:** the early sepsis protocol, with conservative management, proved to be safe, contributing to a reduction in the collection of laboratory tests and the use of antibiotics, with no negative impact on the diagnosis of sepsis and hospital discharge. **Keywords:** early sepsis, newborn, infectious risk.

SUMÁRIO

1.Introdução	9
1.1 Definição	9
1.2 Incidência e mortalidade	9
1.3 Agentes etiológicos	10
1.4 Fatores de Risco	10
1.5 Diagnóstico	11
1.6 Diagnósticos Diferenciais	13
1.7 Abordagem do RN sob risco de sepse	14
1.8 Tratamento	17
2. Justificativa	18
3. Objetivos	19
4. Metodologia	20
4.1 Tipo de Estudo	20
4.2 Critérios de Inclusão	20
4.3 Critérios de Exclusão	20
4.4 Cálculo Amostral	20
4.5 Variáveis estudadas	20
4.6 Desfechos	21
4.7 Comparação entre grupos	21
4.8 Definições	21
4.9 Abordagem do RN com IG $\geq$ 35 semanas, assintomático ao nascer, sob risco infeccioso	22
4.10 Delineamento	23
4.11 Coleta e tabulação de dados	23

4.12 Análise Estatística	24
5. Resultados	25
5.1 Dados gerais	25
5.2 Dados Maternos	25
5.3 Fatores de Riscos Maternos	26
5.4 Dados dos Recém-nascidos	28
5.5 Manifestações clínicas dos recém-nascidos	28
5.6 Investigação laboratorial	29
5.7 Desfechos.....	30
6. Discussão	32
7. Conclusões	38
Referências Bibliográficas	39
Anexo 1	43
Anexo 2	44
Anexo 3	47
Anexo 4	50
Anexo 5	54
Anexo 6	56
Anexo 7	58
Anexo 8	60

1. INTRODUÇÃO

1.1 Definição

Sepse neonatal é uma condição multissistêmica de origem bacteriana, viral ou fúngica, sendo importante causa de morbidade e mortalidade particularmente entre recém-nascidos prematuros (RNPT).¹ Devido a isto, há uma grande preocupação quanto ao reconhecimento precoce e tratamento adequado dos recém-nascidos (RN) acometidos.

A sepse neonatal precoce consiste em manifestações clínicas e laboratoriais sugestivas de infecção, associadas ou não ao isolamento de um patógeno em fluido corporal estéril, principalmente sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR).²

Segundo o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC)³ dos Estados Unidos e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁴ do Brasil, a sepse neonatal é definida como precoce (de provável origem materna) quando a evidência diagnóstica clínica, laboratorial e/ou microbiológica ocorre em até 48 horas de vida, considerando que 60% a 80% dos casos apresentam manifestação clínica nas primeiras 24 horas.⁵ A Academia Americana de Pediatria (AAP) utiliza como ponto de corte 72 horas de vida,⁶⁻⁷ critério também adotado por redes de pesquisas nacionais e internacionais (Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais⁸, Rede Vermont Oxford, *National Institute of Child Health and Human Development – NICHD*⁹).

Denomina-se sepse clínica quando os achados clínicos e laboratoriais estão presentes, mas o microorganismo causador não foi identificado e sepse confirmada quando houve isolamento do microorganismo patogênico em culturas obtidas de sítios estéreis.¹⁰

1.2 Incidência e Mortalidade

A incidência de sepse precoce é inversamente proporcional ao peso de nascimento (PN) e idade gestacional (IG). A quimioprofilaxia materna para *Streptococcus beta-hemolítico do grupo B* (GBS) reduziu de forma considerável a infecção por esse agente, um dos principais da sepse. Nos Estados Unidos (EUA) houve redução de 3 a 4 casos para aproximadamente 0,8 casos por 1.000 nascidos vivos (NV).⁷ Dados norte-americanos mostram uma taxa de 0,5/1.000 NV para recém-nascidos a termo (RNT), 1/1000 NV em RN de 34-36 semanas, 6/1000 NV com menos de 34 semanas, 20/1000 NV com menos de 29 semanas e chega a 32/1000 NV em RN com idade gestacional entre 22-24 semanas.^{6,7,11}.

Dados do NICHHD mostram uma taxa de sepse precoce de 13,9/1.000 NV entre RN de muito baixo peso ao nascer. Não foram observadas diferenças significativas na incidência de sepse precoce por sexo, raça ou etnia. Outro dado interessante é que a probabilidade de sepse precoce confirmada é de apenas 0,21% em RN assintomáticos com fatores de risco, 2,6% quando há dúvida no exame clínico e cerca de 11% quando há manifestação clínica.¹² A incidência de sepse precoce confirmada situa-se entre 1 e 5%.²

A mortalidade associada à sepse precoce aumenta à medida que a IG diminui: ≥ 37 semanas: 1,6%; ≥ 35 semanas: 2% a 3%; entre 25 a 28 semanas: 30%; 22 a 24 semanas: 50%.^{6,7,11,13} A mortalidade também aumenta com a redução do PN: ≥ 1.500 g: 3,5%; < 1.500 g: 35%.¹⁰ Na sepse precoce por GBS a mortalidade também é maior entre os RNPT quando comparada à dos RNT (19,2% x 2,1%).¹⁴

1.3 Agentes Etiológicos

Os principais agentes responsáveis pela sepse precoce são o *Streptococcus beta-hemolítico do grupo B*, a *Escherichia coli*, e mais raramente a *Listeria monocitogenes*, além de outras enterobactérias que eventualmente colonizam o trato geniturinário da gestante. O patógeno pode ascender quando as membranas amnióticas se rompem ou antes do início do trabalho de parto, causando infecção intra-amniótica (IIA). Assim, o RN pode adquirir o patógeno tanto intra-útero quando no momento do parto.¹⁵

1.4 Fatores de Risco

São considerados fatores de risco para sepse precoce:¹

- Trabalho de parto prematuro;
- Rotura de membranas por tempo igual ou maior a 18 horas;
- Rotura prematura de membranas de pré-termo;
- Colonização pelo GBS em gestante sem antibioticoterapia profilática intraparto, quando indicada;
- Corioamnionite (infecção intra-amniótica);
- Febre materna nas 48 horas que antecedem o parto;
- Cerclagem;
- Procedimentos de medicina fetal nas últimas 72 horas antes do parto ou nascimento;
- Infecção do trato urinário materno sem tratamento ou em tratamento a menos de 72 horas.

O principal fator de risco para sepse precoce por GBS é a colonização do trato genitourinário e gastrointestinal, presente em 10% a 30% das mulheres. Aproximadamente 50% das gestantes colonizadas transmitem o estreptococo do grupo B para seus RN. Na ausência de antibioticoprofilaxia intraparto, nos casos indicados, 1% a 2% desses RN desenvolvem infecção.¹⁶

A antibioticoprofilaxia intraparto é indicada naquelas gestantes com cultura para GBS positiva, infecção do trato urinário ou bacteriúria assintomática por GBS ou então com histórico de filho com infecção por GBS confirmada no período neonatal. Caso não tenha sido realizado o rastreio, a antibioticoterapia intraparto deve ser iniciada em gestantes com fatores de risco determinados: rotura de membranas ovulares por mais de 18 horas em gestação à termo, rotura prematura de membranas de pré-termo, febre intraparto ou trabalho de parto prematuro.¹⁶ O antibiótico de escolha para a profilaxia é a penicilina cristalina, sendo que a ampicilina e a cefazolina podem ser utilizadas. A clindamicina e a vancomicina, também são opções, porém não são consideradas adequadas para a prevenção da doença no feto e no RN. O intervalo entre a medicação e o parto deve ser de pelo menos 4 horas para que os benefícios da prática sejam atingidos.^{14,16}

Corioamnionite ou infecção intra-amniótica está fortemente associada à sepse precoce em prematuros.^{6,17} De acordo com o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)¹⁶, a confirmação diagnóstica de corioamnionite é feita por resultado bacteriológico positivo na coloração pelo Gram ou cultura do líquido amniótico ou pelo exame histopatológico da placenta. Como esta informação diagnóstica raramente está disponível no momento do parto, para fins de abordagem do RN é aceitável o critério de suspeita clínica de corioamnionite, caracterizada por febre materna intraparto $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ ou temperatura entre $38-38,9^{\circ}\text{C}$ que persiste por mais de 30 minutos associada a pelo menos um dos seguintes achados: a) leucocitose materna ($>15.000/\text{mm}^3$); b) drenagem cervical purulenta; c) taquicardia fetal (>160 bpm por 10 minutos ou mais).¹⁸

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico clínico de infecção em RN é difícil uma vez que os sintomas são inespecíficos, podendo fazer parte do quadro de outras doenças.

As condições de nascimento e a evolução clínica nas primeiras 12 a 24 horas de vida são fortes preditores de sepse precoce, independente do agente causal. A maioria dos RN infectados iniciam os sintomas neste período.⁶

As principais manifestações clínicas de sepse precoce são:^{4,5,19}

- Instabilidade térmica: a temperatura do RN pode estar normal, elevada ou diminuída. A hipotermia é mais frequente nos RNPT e a hipertermia nos RNT;
- Dificuldade respiratória: é a manifestação mais comum, presente em 90% dos casos. Varia desde taquipneia até insuficiência respiratória aguda grave;
- Apneia: difere da apneia da prematuridade por ser acompanhada de outros sinais clínicos;
- Manifestações do sistema nervoso central: hipoatividade, hipotonia, convulsões, irritabilidade e letargia;
- Manifestações gastrointestinais: observadas em 35% a 40% dos casos; recusa alimentar, vômitos, resíduos gástricos, distensão abdominal, hepatomegalia e diarreia;
- Instabilidade hemodinâmica: além da taquicardia e hipotensão, o choque pode manifestar-se com palidez cutânea, má perfusão periférica, extremidades frias, redução do débito urinário e letargia. Ocorre principalmente na sepse por estreptococo do grupo B;
- Icterícia: elevação das bilirrubinas, sendo que a elevação da bilirrubina direta ocorre em até um terço dos casos, sobretudo na infecção por germes gram-negativos;
- Sinais de sangramento: pode ocorrer no choque séptico, quando da presença de coagulação intravascular disseminada (sangramento em locais de punção venosa, hematúria, petéquias, entre outros).

O isolamento do microrganismo patogênico em líquido estéril principalmente sangue ou líquido é considerado “padrão ouro” e o método mais específico para o diagnóstico de sepse neonatal. No entanto, estes testes microbiológicos na prática apresentam uma positividade baixa, razão pela qual os exames laboratoriais coadjuvantes são empregados para o diagnóstico de sepse neonatal. Para coleta de hemocultura, deve ser obtido ao menos 1 ml de sangue, sendo a sensibilidade diretamente proporcional ao volume de sangue utilizado.² Recomenda-se a coleta de duas amostras de sangue, de sítios diferentes com o menor tempo possível entre elas para que se possa diferenciar organismos comensais de agentes causadores de infecção.^{2,14} Entretanto, como os agentes de pele não são os habitualmente responsáveis por infecções precoce, aceita-se nessa situação a coleta de uma hemocultura. A coleta de LCR para exame quimiofisiológico e cultura é recomendada na investigação de sepse precoce, uma vez que a ocorrência de bacteremia

pode cursar com elevada incidência de meningite, chegando, em alguns estudos a 23%; além disso, 38% das meningites podem cursar com hemocultura negativa. No entanto, quando as condições do RN não permitirem a coleta, como por exemplo nos RN com distúrbios hemodinâmicos, plaquetopênicos ou com sangramentos ativos, o exame será postergado, devendo nesse caso ser iniciado o tratamento com dose de antibiótico adequada para cobertura de sistema nervoso central. Outra situação de coleta líquórica que deve ser individualizada é a de RN com muito baixo peso, nos primeiros 3 dias de vida em função do alto risco de hemorragia peri-intraventricular (HPIV).⁵

Os exames laboratoriais inespecíficos utilizados para diagnóstico e seguimento dos casos de sepse neonatal precoce são o hemograma completo e os marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT). A contagem de leucócitos é bastante inespecífica e pode ser alterada (leucocitose ou leucopenia) por inúmeros fatores como o uso de corticoterapia antenatal, síndromes hipertensivas gestacionais e o trabalho de parto *per si*. A avaliação do hemograma, através do Escore de *Rodwell* (anexo 1) apresenta sensibilidade de 96% e especificidade de 78% quando ≥ 3 . Escore < 3 tem valor preditivo negativo de 99%. A proteína C reativa não é um marcador precoce de infecção, o pico de positividade ocorre entre 48h-72h de evolução do quadro, reduzindo seus níveis com o controle de infecção. Apresenta alto valor preditivo negativo (quase 99%), ou seja, quando negativa auxilia na exclusão do diagnóstico de sepse, principalmente se dosada de maneira seriada.^{2,15} A PCR como marcador inflamatório, pode estar aumentada em outras condições não infecciosas, como na asfixia perinatal, na síndrome de aspiração meconial, trabalho de parto *per si*, e, portanto, não deve ser valorizada isoladamente. A procalcitonina tem um aumento mais precoce em relação a PCR, com vida média variável em função da IG, entretanto possui um pico fisiológico nas primeiras 24 horas de vida, o que pode dificultar a sua interpretação, e não deve ser valorizada isoladamente.¹

1.6 Diagnósticos Diferenciais

Os sinais e sintomas da sepse neonatal são inespecíficos, podendo-se confundir com condições próprias do nascimento e da adaptação ao meio extrauterino.

Embora o quadro de dificuldade respiratória seja a manifestação clínica mais comum nos casos de sepse precoce, é necessário diferenciá-lo de outras causas. Sinais de desconforto respiratório, geralmente caracterizado por gemência, taquipneia, retração do esterno e/ou subcostal e cianose, são comuns especialmente em RNPT ou próximo ao

termo. O desconforto respiratório logo após o nascimento pode ser devido a outros problemas não infecciosos como síndrome do desconforto respiratório, taquipneia transitória ou aspiração de líquido meconial por exemplo. No primeiro momento, pode ser difícil excluir quadro infeccioso, sendo necessário avaliar a presença de fatores de risco maternos para infecção e realizar triagem infecciosa incluindo exames laboratoriais e radiológicos antes do início de tratamento.⁵ O grande desafio é diferenciar os sinais de infecção dos sinais de instabilidade da transição cardiorrespiratória ao nascer.⁶ Visando o uso racional de antibióticos, a AAP sugere que RN com sinais de desconforto respiratório leve a moderado imediatamente após o nascimento possam ser monitorados, sem início de tratamento com antibiótico, exceto se os sinais piorarem ou persistirem por mais de 6 horas e houver fator de risco para infecção.²⁰ As distermias também são bastante comuns, sendo necessário ficar atento para as problemas ambientais.²

1.7 Abordagem do RN sob risco de sepse

A principal dificuldade é identificar RN de mãe com fatores de risco para infecção neonatal que necessitarão de tratamento. A demora no início da antibioticoterapia quando necessária pode aumentar significativamente a morbidade e mortalidade neonatal. Por outro lado, o uso inadvertido de antibióticos, na situação de risco infeccioso, pode resultar em tratamento de muitos bebês não infectados, contribuindo para efeitos adversos, hospitalização prolongada, dor (devido punções), superinfecções (enterocolite necrosante, sepse tardia ou fúngica), despesas de saúde desnecessárias (antibióticos, exames, dias de internação), resistência bacteriana, alteração na microbiota intestinal e impacto na família aumentando o tempo de separação entre mãe e recém-nascido.²

A fim de evitar o uso desnecessário de antibióticos em RN com fator de risco para sepse precoce, têm-se procurado estabelecer novos protocolos. A Academia Americana de pediatria, propõe inicialmente a avaliação em dois grandes grupos: RN ≥ 35 semanas de IG e RN ≤ 34 semanas de IG.¹⁴

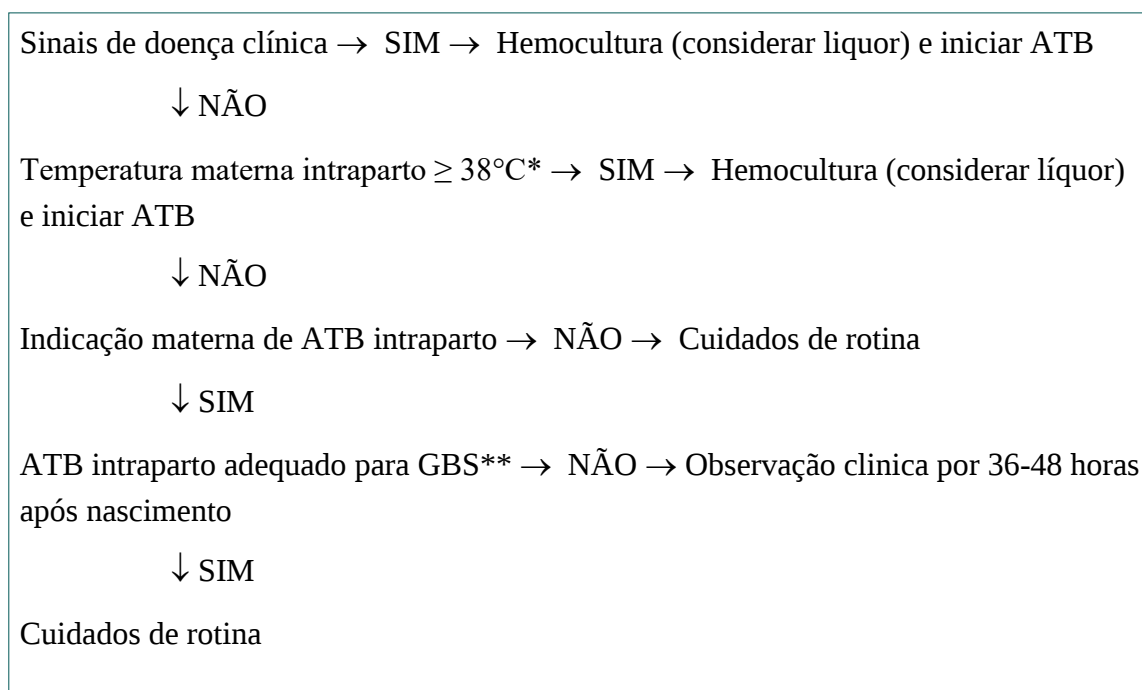
Abordagem para os RN de risco para sepse precoce com IG ≥ 35 semanas

Existem três recomendações para avaliação de risco de sepse neonatal precoce em RN ≥ 35 semanas: avaliação por categoria de risco, calculadora de sepse neonatal precoce e avaliação de risco baseada na observação clínica.⁶

a. Avaliação por categoria de risco

Nessa proposta muitos RN mesmo assintomáticos, poderão receber antibióticos apenas pelo fator de risco (Figura 1).

Figura 1. Avaliação por categoria de risco (Fonte: adaptado de Puopolo et al, 2019)¹⁴



*ATB: antibióticos; * substituto de infecção intra-amniótica; ** ATB intraparto adequado: penicilina cristalina, ampicilina ou cefazolina, mínimo 4 horas antes do parto.*

b. Avaliação multivariada de risco (calculadora de risco sepse precoce)

Estima o risco de Sepse precoce com base na prevalência de sepse e em 5 fatores de risco maternos. A partir desses dados obtém-se a estratificação do risco (alto, moderado ou baixo) e em função do risco, associado a avaliação clínica, define-se a conduta que pode ser: cuidados de rotina; coleta de hemocultura e observação; coleta de hemocultura e início de antibióticos (figura 2).^{1,6}

Figura 2: Calculadora de Risco para sepse Neonatal. (Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria¹).

Calculadora de Risco para Sepse Neonatal Precoce	
Incidência Sepse Neonatal Precoce 	Selecionar status de colonização para EGB ☐ Negativo ☐ Positivo ☐ Desconhecido
Semanas 	Tipo antibiótico e tempo uso ☐ Antibiótico de amplo espectro >4 horas antes do parto ☐ Antibiótico de amplo espectro de 2-3-4 horas antes do parto ☐ Antibiótico de amplo espectro específico para EGB > 2h antes do parto ☐ Nenhum antibiótico de amplo espectro ou tempo de uso de algum < 2 horas antes do parto
Dias 	Calcular?
Unidade de Temperatura ☐ Celsius ☐ Fahrenheit	
Tempo Bolsa Rota (horas) 	

c. Avaliação de risco baseada na condição clínica do recém-nascido

Baseia-se na condição clínica do RN, com avaliação sistematizada a cada 6 - 8 horas durante as primeiras 48 horas de vida nos pacientes sob risco infeccioso. Dessa forma, mesmo os RN que estejam efetivamente infectados serão identificados precocemente, sem prejuízos para o tratamento (Figura 3).⁶

Figura 3: Avaliação baseada na condição clínica do RN (Fonte: adaptado de Puopolo et al, 2019)¹⁴

Sinais de doença clínica → SIM → Hemocultura (considerar líquido) e iniciar ATB

↓ NÃO

Temp. mãe intraparto $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou ATB intraparto inadequado → SIM → RN assintomático → EF seriado e SSVV por 36/48h.

RN sintomático → Hemocultura (considerar líquido)
ATB empírico se sinais de doença

ATB: antibiótico; Temp: temperatura; RN: recém-nascido; EF: exame físico; SSVV: sinais vitais

Corroborando com a proposta de vigilância clínica sistematizada, o 10º Consenso de Sepses da Sociedade Ibero-Americana de Neonatologia, mostra que o risco de sepsis em RN assintomáticos é de menos de 0,3%.² Devido à dificuldade de interpretação dos exames laboratoriais inespecíficos, como hemograma e dosagem da proteína C reativa (PCR), o consenso vai além e diz que a avaliação clínica é mais sensível para o diagnóstico de sepsis neonatal precoce do que estes marcadores.²

1.8 Tratamento

Embora os efeitos benéficos dos antibióticos no cenário de infecção sejam incontestáveis, o uso empírico prolongado e de amplo espectro em RN sem infecção documentada está associado ao aumento do risco de sepsis tardia, enterocolite necrosante, aumento da resistência bacteriana e morte, alteração da microbiota e associação com doenças da vida adulta como obesidade e alergias.¹

A associação de antibióticos mais comumente utilizada no tratamento da sepsis neonatal precoce é a de ampicilina ou penicilina cristalina com aminoglicosídeo (gentamicina/amicacina). Esta combinação é eficaz para os principais agentes causais da sepsis precoce: GBS, *E. coli*, *Listeria monocitogenes* e outros gram-negativos entéricos que eventualmente colonizem a gestante.^{2,14,15} Após o resultado das culturas, o tratamento pode ser adequado de acordo com o antibiograma e a presença ou não de meningite. Quando é feito o diagnóstico de sepsis precoce, deve-se realizar punção lombar para coleta de líquido. A partir deste resultado, programa-se o tempo do tratamento, que deve ser o menor possível em função do foco e do agente.^{14,15} Se a hemocultura for positiva recomenda-se de 7 a 10 dias. Sepsis neonatal precoce com culturas negativas ou pneumonia com boa evolução, 5 a 7 dias. Se houver meningite por Gram-positivo 14 dias e por Gram-negativo 21 dias.¹

7. CONCLUSÃO

O protocolo para avaliação da sepse precoce com manejo conservador no alojamento conjunto, em RN com IG $\geq$ 35 semanas, PN $\geq$ 2.000g, expostos à risco infeccioso, assintomático, mostrou-se seguro.

A presença de sintomas foi frequente em quase 2/3 dos casos, mas mais de 80% deles foram isolados, não persistentes e associados a hipotermia ambiental, não se justificando a triagem laboratorial.

O percentual de RN investigados foi muito baixo e nenhum deles foi diagnosticado com sepse e nenhum recebeu antibióticos.

Menos de 10% dos pacientes foram transferidos para UCE, nenhum deles por infecção.

Todos os pacientes receberam alta hospitalar.

Dessa forma, o protocolo de sepse precoce, com manejo conservador, contribuiu para que: a coleta de exames fosse muito baixa; recém-nascidos não utilizassem antibióticos de forma desnecessária; recém-nascidos permanecessem com suas mães no alojamento conjunto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Pediatria - (2019-2022). Sepses neonatal precoce e a abordagem do recém-nascido de risco: o que há de novo? Documento científico N° 11, 15 de junho de 2022.
2. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz, J, & Golombek, S. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *NeoReviews*. 2020; 21(8), e505–e534.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease – CDC – MMWR. 2010;59:RR10.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS), Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES). Critérios Diagnósticos de Infecção Associada à Assistência à Saúde - Neonatologia. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde, 2017.
5. Organização Pan-Americana da Saúde. Centro Latino-Americano de Perinatologia, Saúde da Mulher e Reprodutiva. Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia. Montevideu: CLAP/SMR-OPS/OMS, 2016. (CLAP/SMR. Publicação Científica, 1613-03).
6. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at $\geq 35\frac{0}{7}$ weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182894.
7. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at $\leq 34\frac{6}{7}$ weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182896.
8. Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MF, Lopes JM, Marba ST, Fiori HH, Procianny RS, Leone CR; Brazilian Network on Neonatal Research. Late-Onset Sepsis in very Low Birth Weight Infants: A Brazilian Neonatal Research Network Study. *J Trop Pediatr*. 2014; 60(6):415-21.
9. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlom WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2020;110(2):285-91.

10. Ozmeral Odabasi et al, Neonatal Sepsis/ doi: 10.14744/SEMB.2020.00236. Med Bull Sisli Etfal Hosp. 2020;54 (2):142-158.
11. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T et al. Epidemiology of invasive early onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20162013.
12. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PB, Bell EF, Carlo WA, et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies. *JAMA Pediatr*. 2020;174:e200593.
13. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51.
14. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of infants at risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics*. 2019;144(2):e20191881.
15. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(1): 21–47.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of group B Streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee Opinion, number 797. *Obstet Gynecol*. 2020;135(2):e51-e72.
17. Villamor-Martinez E, Lubach GA, Rahim OM, Degraeuwe P, Zimmermann LJ, Kramer BW et al. Association of Histological and Clinical Chorioamnionitis With Neonatal Sepsis Among Preterm Infants: A Systematic Review, MetaAnalysis, and Meta-Regression. *Front Immunol*. 2020;11:972.
18. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K et al; Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):426-36.
19. Ministério da Saúde. Atenção à Saúde do Recém-Nascido: Guia para os Profissionais de Saúde; 2.ed v.2. Brasília: Brasil, 2014. p.59-77.
20. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of Guidelines for Management of Neonates with Suspected Early-Onset Sepsis. *J Pediatr*. 2015;166(4):1070-4.

21. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13: 59.
22. Silverman WA, Andersen DH. A controlled clinical trials effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics*, 1956; 17 (1): 1-10.
23. Marba STRM, Caldas JPS, Pacífico SL. Apneia do recém-nascido pré-termo: atualização do conceito, tratamento e repercussões. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; PRORN - Programa de Atualização em Neonatologia. Porto Alegre, ARTMED Panamericana. Ciclo 13, 2016. p 39-60.
24. Lyra JC, Guirado AMK, Rugolo LMSS. Atualização em hipoglicemia neonatal. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; PRORN - Programa de Atualização em Neonatologia. Porto Alegre, ARTMED Panamericana. Ciclo 17,2020. p. 11–39.
25. Briggs-Steinberg C, Roth P. Early-Onset Sepsis in Newborns. *Pediatr Rev*. 2023;44(1):14-22.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee Opinion, Number 782. *Obstet Gynecol*. 2019;134(1):e19–e40.
27. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 2;(12):CD001058
28. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B streptococcal disease in the United States, 2006 to 2015: multistate laboratory and population-based surveillance. *JAMA Pediatr*. 2019;173(3):224–233.
29. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159(5):720–725.
30. Dierikx TH, Deianova N, Groen J, et al. Association between duration of early empiric antibiotics and necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter cohort study. *Eur J Pediatr*. 2022;181(10):3715-24.
31. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(4):F350-4.
32. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, Kipnis P, Escobar GJ. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(4):365-71.

33. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129:1006–15.
34. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017; 390:1770-80.
35. Cailles B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattnayak S, Greenough A, Matthes J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103:F547-53.
36. Nunes RD, Cesconeto MC, Siqueira IR. Avaliação da prevalência e dos fatores associados à colonização por *Streptococcus* Beta Hemolítico na gestação. *Arq Cat Med* 2016; 44(3), 53–65.
37. Costa ARL, Lamy Filho F, Chein MBC, Brito LMO, Lamy Zc, Andrade KI. Prevalência de colonização por estreptococos do grupo B em gestantes atendidas em maternidade pública da região Nordeste do Brasil. *RBGO*. 2008; 30 (6):274-80.
38. Camargo JF, Almeida JL, Fernandes LF, Marba STM, Caldas JPS. Conservative management of newborns with 35 weeks or more of gestational age at risk for early-onset sepsis: a Brazilian cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2023; 99(2): 181-6.
39. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. (CDC). *MMWR* 2010;59(RR-10):1-36.
40. Joshi NS, Gupta A, Allan JM, Cohen RS, Aby JL, Weldon B et al. Clinical monitoring of well-appearing infants born to mothers with chorioamnionitis. *Pediatrics*. 2018; 141(4):e20172056.
41. Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Frymoyer A, Benitz WE. The Term Newborn: Early-Onset Sepsis. *Clin Perinatol*. 2021;48(3):471-84.
42. Cantoni L, Ronfani L, Da Riolo R, Demarini S; Perinatal Study Group of the Region Friuli-Venezia Giulia. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B *Streptococcus*: support for the Centers for Disease Control and Prevention's 2010 recommendations. *J Pediatr*. 2013;163(2):568–73.
43. Fleiss N, Schwabenbauer K, Randis TM, Polin RA. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023;108(1):10-4.