Diretrizes Clínicas Protocolos Clínicos

031

Sepse Neonatal

Última revisão: 29/11/2019
Estabelecido em: 29/12/2008

Responsáveis / Unidade
Síura A. Borges Silva – Médica | MOV
Luciana D. Gizze – Médica | MOV
Terezinha Finamore – Médica | MOV

Colaboradores

Validadores
Fabiana Guerra Pimenta - Enfermeira | CCPC
Gui Tarcísio Mazzoni Junior - Médico | CCPC

Responsáveis / Unidade - Versão 2013:
Ana Lucia de Lima Guedes - Médica | HRJP
Ana Maria de Jesus Cardoso - Médica | MOV
Giselle Lima Barbosa Cuconato -Médica| HRJP
Sandra Lima Ornelas - Médica | MOV
Valda M. Franqueira Mendonça - Médica | HIJPII

Disponível em www.fhemig.mg.gov.br e intranet

FHEMIG FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS

INTRODUÇÃO / RACIONAL

Sepse Neonatal é uma síndrome clínica caracterizada por sinais sistêmicos de infecção e acompanhada por bacteremia, no primeiro mês de vida, podendo ou não apresentar hemocultura positiva. Não há teste diagnóstico definitivo e a sensibilidade das culturas não ultrapassam 80%. Corresponde à terceira causa de óbito neonatal, sendo precedida por prematuridade como maior causa e complicações intraparto em segundo lugar.

A sepse neonatal é classificada em precoce, se os sintomas ocorrem antes de 72 h de vida, e tardia, se os sintomas ocorrem após 72 h de vida. Esse critério utilizado nas Unidades Neonatais da FHEMIG para fins de manejo e tratamento da sepse, leva em conta a maioria dos estudos epidemiológicos, embora na literatura esse ponto de corte varie de 48 horas a 7 dias.

A sepse neonatal precoce tem incidência de 0,9-1,5 por 1000 nascidos vivos, sendo os germes mais comuns ***Streptococcus*** do grupo B *e* ***Escherichia coli.*** Em RN menores de 1500 g, a ***E. coli*** prevalece sobre o ***Streptococcus.*** A sepse neonatal tardia tem incidência de 3-3,7 por 1000 nascidos vivos e o agente mais comum é ***Staphylococcus*** coagulase negativo. Ambas são mais comuns entre os RN prematuros. O acometimento do SNC pode levar a sequelas em 30 a 50% dos sobreviventes, sendo mais comum na sepse neonatal tardia. RN que apresentam infecções no período neonatal são mais propensos às alterações do DNPM, como paralisia cerebral, déficit motor e mental, deficiência visual e crescimento prejudicado.

PALAVRAS CHAVE

Sepse neonatal precoce, sepse neonatal tardia, prematuridade.

OBJETIVOS

Estabelecer um protocolo para o atendimento de paciente com suspeita ou diagnóstico de sepse neonatal para padronização de condutas.

POPULAÇÃO ALVO

Pacientes neonatos atendidos nas unidade da FHEMIG.

UTILIZADORES POTENCIAIS

Equipe multidisciplinar que participar da assistência a pacientes neonatais com suspeita ou diagnóstico de sepse.

METODOLOGIA

Revisão de fontes nacionais e internacionais e UPTODATE elencados na bibliografia, com adaptação das evidências para realidade local, acrescida das práticas e experiências acumuladas pelo Serviço de Neonatologia da Maternidade Odete Valadares no acompanhamento de neonatos com suspeita e/ou diagnóstico de sepse neonatal.

RECOMENDAÇÕES E PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS

A sepse neonatal permanece como a principal causa de morbimortalidade em RN prematuros e de muito baixo peso.

A sepse precoce, causada principalmente por Streptococus do grupo B e E. coli deve ser tratada empiricamente com ampicilina + aminoglicosídeo.

A sepse tardia, causada principalmente por ***Stafilococcus*** coagulase negativo, ***Stafilococcus aureus*** e bactérias gram negativas deve ser tratada com esquemas duplos de aminoglicosídeo + oxacilina ou aminoglicosídeo + vancomicina dependendo da epidemiologia local.

Considerando o aumento de eventos adversos e do risco crescente de resistência bacteriana, o tratamento da sepse neonatal deve ser efetuado em RN sintomáticos.

Em caso de início do uso de antimicrobianos em RN, embasado na evolução clínica e exames realizados, em que, posteriormente, foi descartada infecção, a **descontinuação** do uso de antibióticos é recomendada.

SIGLAS

AC: Alojamento Conjunto

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATB: Antibiótico

BCF: Batimento cardíaco fetal

BGN: Bastonetes Gram negativos

BR: Bolsa rota

CDC: *Centers for Diseases Control and Prevention* (Centro de Controle de Doenças Contagiosas - EUA)

CIVD: Coagulação intravascular disseminada

CVC: Cateter venoso central

DMH: Doença da Membrana Hialina

DNPM: Desenvolvimento neuropsicomotor

DP: Desvio padrão

EAS: Exame sumário de urina

EB: Endocardite Bacteriana

EDTA: Etileno diamino tetra-acético (usado como anticoagulante em tubos de coleta)

FC: Frequência cardíaca

FO: Fundo de olho

GBS: ***Streptococcus*** *do* grupo B

H: Horas

HC: Hemocultura

HD: Hemodinâmica

HG: Hemograma

HIC: Hemorragia Intracraniana

IG: Idade Gestacional

IRAS: Infecção relacionada à assistência

ITU: Infecção do trato urinário

LG: Leucócito global

MOV: Maternidade Odete Valadares

N: normais

NEC: Enterocolite necrotizante

PAV: Pneumonia associada à ventilação mecânica

PCR: Proteína C reativa

PICC: Cateter central de inserção periférica

PL: Punção lombar

PLN: Punção lombar normal

PN: Peso ao nascer

RN: Recém-nascido

RCPT: Recém-nascido pré-termo

RNT: Recém-nascido a termo

RX: Raios-X

SADT: Serviço de Apoio Diagnóstico e Terapêutico

SAM: Síndrome de aspiração meconial

SCIH: Serviço de controle de infecção hospitalar

SN: Sepse neonatal

SNC: Sistema nervoso central

TP: Trabalho de parto

TPP: Trabalho de parto prematuro

TTRN: Taquipnéia transitória do RN

US: Ultrassom

UTIN: Unidade de Tratamento Intensivo neonatal

MATERIAL / PESSOAL NECESSÁRIO

Material:

• Seringas de 1 e 5 ml, scalp nº 23 e nº25, frascos de hemocultura, tubos para coleta de sangue: secos e com EDTA;
• Bandeja de punção estéril;
• Bandeja de sondagem vesical, com sonda uretral de alívio nº 4 e nº6;
• Coletor plástico infantil para urina;
• Álcool 70%;
• Clorohexidina alcoólico e degermante (concentração 0,5% a 2%);
• *Swabs* para coleta de secreções;
• Antibióticos;
• Equipo para uso em bomba de infusão;
• Cateter central de inserção periférica, cateter umbilical, cateteres centrais;
• Incubadoras de parede dupla e de transporte;
• Berço de calor radiante;
• Laboratório com capacidade de realizar todos os exames relacionados no protocolo em tempo hábil, inclusive PCR quantitativo, hemocultura para pesquisa de bactérias e fungos.
•Materiais de proteção individual;

Pessoal:

Equipe multiprofissional e interdisciplinar composta por:

• Equipe médica: coordenação clínica, pediatras assistentes, especialistas;
• Equipe de enfermagem: coordenação técnica, enfermeiros, técnicos de enfermagem;
• Fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo, psicólogo e assistente social;
• Serviço de Apoio Diagnóstico e Terapêutico;
• Serviço de Controle de Infecção Hospitalar;
• Farmácia.

ATIVIDADES ESSENCIAIS

Baseiam-se em três pilares principais:

1. DIAGNÓSTICO
2. MANEJO E TRATAMENTO DA SEPSE
3. PREVENÇÃO

1. DIAGNÓSTICO:

1.1 - Identificação dos Fatores de Risco:

1.1.1. sepse precoce:

• Corioamnionite:

Febre materna (>38°C) é o sinal mais importante e pode ser valorizado isoladamente ou em associação com pelo menos dois dos seguintes sinais: taquicardia materna (FC>100 bpm), taquicardia fetal (BCF>160 bpm), líquido fétido, leucocitose materna (LG>15.000/mm^3), sensibilidade uterina aumentada;

• Profilaxia inadequada para ***Streptococcus*** do grupo B em gestantes quando estiver indicada;

• Trabalho de parto em gestação menor que 37semanas;

• Outras infecções maternas concomitantes no momento do parto.

Esses fatores são considerados no algoritmo de sepse precoce (vide anexo 1).

1.1.2. sepse tardia:

- Prematuridade;
- Tempo de internação prolongada (maior que uma semana);
- Cirurgias;
- Nutrição parenteral prolongada;
- Uso de dispositivos externos: acesso venoso central, sonda vesical de demora, tubo endotraqueal;
- Falha de adesão aos protocolos de prevenção e controle de infecção hospitalar, como higienização das mãos e desinfecções adequadas dos ambientes, superlotação da Unidade Neonatal, entre outros.

1.2 – Identificação dos Sinais Clínicos de Sepse:

- Intolerância alimentar, distensão abdominal, vômitos;
- Convulsões;
- Hipotonia, hipoatividade ou letargia;
- Desconforto respiratório (taquipnéia, bradipnéia ou apnéia) não justificável pela doença de base;
- Temperatura axilar >37,7ºC ou<35,5ºC;
- Sucção débil;
- Icterícia;
- Hepatoesplenomegalia;
- Instabilidade glicêmica;
- Acidose metabólica;
- Instabilidade hemodinâmica;
- CIVD.

1.3 - Exames Laboratoriais:

a. hemocultura:

Em função das características do neonato e risco de espoliação importante, colher apenas uma amostra. Segundo critérios da ANVISA, em casos de suspeita de contaminação da amostra por germes contaminantes da pele, considerar coleta de mais uma amostra, em local diferente, com intervalo máximo de 48 horas.

A hemocultura deve ser obtida, preferencialmente, por punção vascular, com antissepsia rigorosa e uso de Clorohexidina solução alcoólica, entretanto, é possível realizar a coleta através do cateter venoso umbilical logo após a inserção do mesmo. Colher o sangue imediatamente após a suspeita de sepse, antes do início da antibioticoterapia, e antes da troca do esquema, anteriormente, iniciado.

A hemocultura é o padrão-ouro, sendo que o valor preditivo negativo é de 97,9% em 36 horas após coleta e 99,4% em 48 horas devendo ser acompanhado regularmente. O crescimento bacteriano após 72 h de incubação sugere contaminação.

Atualmente, o volume sanguíneo mínimo recomendado para culturas em neonatos é de 1 ml. Amostra com volume inferior pode contribuir para baixa positividade das hemoculturas.

b. Hemograma - dados a valorizar:

Leucocitose ≥ 34.000/mm^3;

Leucopenia ≤ 5.000/mm^3;

Neutrófilos imaturos >10%;

Neutrófilos Imaturos/Neutrófilos total > 0,2;

Neutropenia;

Plaquetopenia (<100.000/mm^3).

O hemograma pode estar alterado, devido a fatores perinatais, nas primeiras 72 h de vida. A importância do hemograma se dá pelo alto valor preditivo negativo.

A realização do hemograma e a utilização dos critérios devem seguir a orientação dos algoritmos (ANEXO 1 e 2). Os valores de referência de neutrófilos em RN encontram-se na Tabela1.

Tabela 1 - Valores de Neutrófilos (/mm^3) em Recém-nascidos

	Neutropenia		Neutrofilia		↑ Neutrófilos	↑ Imaturos/
	PN <1,5kg*	PN>1,5kg#	PN <1,5kg*	PN >1,5kg#	Imaturos#*	Totais#*
Nascimento	<500	<1.800	>6.300	>5.400	>1.100	>0,16
12 horas	<1.800	<7.800	>12.400	>14.500	>1.500	>0,16
24 horas	<2.200	<7.000	>14.000	>12.600	>1.280	>0,16
36 horas	<1.800	<5.400	>11.600	>10.600	>1.100	>0,15
48 horas	<1.100	<3.600	>9.000	>8.500	>850	>0,13
60 horas	<1.100	<3.000	>6.000	>7.200	>600	>0,13
72 horas	<1.100	<1.800	>6.000	>7.000	>550	>0,13
120 horas	<1.100	<1.800	>6.000	>5.400	>500	>0,12
4º ao 28º dia	<1.100	<1.800	>6.000	>5.400	>500	>0,12

(#Manroe et al., 1979; *Mouzinho et al., 1994)

c. proteína C reativa (PCR):

Trata-se de um bom marcador para detecção de processos inflamatórios, incluindo infecção. Pode ser usada como mais um dado diagnóstico, se for feita de forma seriada, ou para avaliação terapêutica. Um único valor de PCR possui baixa sensibilidade, especialmente durante os estágios iniciais da infecção. Coletas seriadas 24-48 horas após o início dos sintomas aumentam a sensibilidade de 74% para 89% e especificidade de 74% para 95%. Dois exames negativos apresentam alto valor preditivo negativo para sepse, ou seja, descartam sepse na maior parte dos casos. A PCR aumenta com 24 h de evolução da infecção, atinge um pico máximo em 2 a 3 dias, permanece elevada até o controle da infecção e retorna ao normal com 5 a 10 dias de tratamento adequado. Em geral, os estudos usam como ponto de corte 10 mg/l.

Níveis descendentes em RN clinicamente bem e com hemocultura negativa podem indicar interrupção da terapêutica antibiótica.

d. líquido cefalorraquidiano:

A punção lombar com coleta de líquor para exame deve ser realizada, na sepse precoce, quando se optar pela manutenção do tratamento antibiótico, devendo ocorrer o mais precoce possível. Na sepse tardia, a coleta de líquor para exame de rotina e cultura é obrigatória, devendo ser realizada antes do início ou troca dos ATB, se RN estável. Se o RN estiver instável, deve-se realizar o procedimento tão logo seja possível. Plaquetopenia (plaquetas < 50.000/mm^3) contraindica o procedimento.
Os valores de referência do líquor encontram-se nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2: Valores de Achados liquóricos em RNT e RNPT

	RNPT		RNT	
	≤7 dias	>7dias	≤7 dias	>7dias
Celularidade	1 a 18	1 a 12	1 a 23	1 a 32
Glicose	43 a 65	40 a 58	44 a 46	45 a 64
Proteína	93 a 213	69 a 203	54 a 137	42 a 158

Adaptado de Srinivasan L. et al. Cerebrospinal Fluid Reference Ranges in Term and Preterm Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. J Pediatr. 2012. In Fanaroff, 8ªed.

Tabela 3: Valores de achados liquóricos em RN com Peso < 1500g em função da IG Corrigida

IGCo	Celularidade (média +/- DP)	Glicose (média +/-DP)	Proteína (média +/- DP)
26-28 sem	6 +/-10	85+/-39	177+/-60
29-31 sem	5+/-4	54+/-18	144+/-40
32-34 sem	4+/-3	55+/-21	142+/-49
35-37 sem	6+/-7	56+/-21	109+/-53
38-40 sem	9+/-9	44+/-10	117+/-33

Adaptado de Rodrigues AF et al. Cerebrospinal fluid values in the very-low-birth-weight infant. J Pediatr, 1990. In Volp, 2007.

e. urina:

Na sepse tardia, coletar amostras de urina para exames de rotina e cultura, antes do início ou troca de ATB, inicialmente, em coletor plástico, porém o diagnóstico de ITU deve ser sempre confirmado por cateterismo vesical em caso de dúvida. A realização da punção supra-púbica, por dificuldades técnicas, deve ser aventada em situações especiais.

f. culturas de outros fluidos e secreções:

Quando pertinente e em suspeita de infecções atípicas.

g. rx de tórax:

Quando pertinente (normalmente já disponível pelo protocolo de prematuridade).

h. outros exames:

Podem auxiliar no diagnóstico manejo e acompanhamento do RN com suspeita de sepse: gasometria, lactato, glicemia, ionograma, bilirrubinas, provas de função hepática e renal.

1.4 Diagnósticos Diferenciais:

DMH, TTRN, apnéia do prematuro, SAM, HIC, obstrução intestinal e outros quadros infecciosos não bacterianos.

2. MANEJO E TRATAMENTO DA SEPSE:

2.1. Sepse Precoce:

2.1.1. abordagem materna:

- Pesquisa de colonização por GBS em gestantes com 35-37semanas (*swab* vaginal e retal);
- Profilaxia do GBS com Penicilina Cristalina intraparto nas seguintes situações:
  - ✓ Mães com rastreamento positivo para GBS com 35-37semanas de gestação (Exceto para cesáreas eletivas, sem TP e/ou rotura de membranas);
  - ✓ Estado de Colonização pelo GSB desconhecido com um ou mais dos seguintes fatores de risco intraparto:
    - RN < 37 semanas,
    - Bolsa rota ≥ 18 h,
    - Febre materna ≥38^{o}C;
  - ✓ Bacteriúria por GBS na presente gestação;
  - ✓ História de doença pelo GBS em RN de gestações anteriores.

- Droga de escolha para profilaxia: Penicilina G Cristalina;

- Outras opções terapêuticas:

  - Ampicilina (evitar o uso devido ao espectro ampliado e risco de resistência);
  - Cefazolina: em casos de alergia à Penicilina sem história de anafilaxia ou na falta dessa;
  - Clindamicina ou Vancomicina: em casos de alergia à Penicilina com história de anafilaxia.

É considerada profilaxia adequada se a gestante recebeu uma dose pelo menos 4 horas antes do parto.

2.1.2. abordagem do RN:

Conforme descrito abaixo (VIDE algoritmo no **ANEXO 1**):

a. para RN com sinais clínicos de sepse (descritos no item 1.2):

- Coletar HC, HG, PCR, LCR (rotina e cultura);
- Iniciar Ampicilina + Gentamicina;
- Reavaliar clínica + HG e PCR em 72h.

a.1 Se exames em melhora: (PCR descendente), HC negativa e RN clinicamente bem: suspender ATB em 5dias.

a.2 Se exames alterados e/ou clínica desfavorável:

- Ajustar ATB conforme HC;
- Substituir o aminoglicosídeo por Cefotaxima em caso de meningite;
- Discutir caso a caso com equipe multidisciplinar incluindo scih , considerando prolongar o tratamento.

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES:

- Avaliar criteriosamente os sinais de sepse para evitar excesso de diagnósticos desnecessários.
- Não considerar os distúrbios respiratórios com boa evolução e atribuíveis a outras causas isoladamente, como sinal de sepse.
-"O USO CRITERIOSO DE ATB CONTRIBUI PARA REDUÇÃO DOS CASOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA".

Em caso de suspeita clínica inicial, mas RN evolui bem, com hemoculturas negativas e PCR seriadas negativas: DESCONTINUAR ATB

b. Para **RN sem** sinais clínicos de sepse, e mãe **sem corioamnionite**:

b.1. Se não há indicação de profilaxia para GBS ⟶ CUIDADOS DE ROTINA

b.2. Se há indicação de profilaxia para GBS e a mesma foi adequada ⟶ OBSERVAÇÃO POR 48H.

b.3. Se há indicação de profilaxia para GBS e a mesma não foi adequada:

i. **Para RN < 37 semanas:** Coletar hemocultura e observar por 48-72h. Considerar antibioticoterapia se dúvida clínica. Neste caso, avaliar hemograma e PCR. Se HC negativa e RN continua bem, manter apenas observação pelo período proposto. Considerar possibilidade de contaminação de HC se esta for positiva e o RN está bem (nesse caso, coletar nova HC e observar RN).

ii. **Para RN > 37 semanas:** Observação clínica por 48 h. Caso sinais clínicos de sepse se desenvolvam, propedêutica completa deve ser realizada e antibióticos deverão ser iniciados.

c. Para **RN sem** sinais clínicos de sepse e mãe **com corioamnionite**:

Coletar hemocultura e observar por 48-72 h. Se HC positiva, mas RN continua bem, descartar contaminação (coletar nova HC). Considerar antibioticoterapia SE DÚVIDA CLÍNICA. Neste caso avaliar necessidade de hemograma e PCR. Se HC negativa e RN continua bem, manter apenas observação pelo período proposto.

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES:

- ✓ Para RN assintomáticos, que permanecem bem clinicamente durante todo período de observação proposto **NÃO HÁ NECESSIDADE DE SOLICITAR EXAMES.** A clínica é o mais importante. Caso haja suspeita clínica de sepse, em qualquer momento, deve-se completar a propedêutica e iniciar ATB.

- ✓ Para os casos de parto domiciliar, BR ≥ 18 h, mãe sem pré-natal, febre materna inespecífica, cerclagem uterina ou qualquer outro procedimento de medicina fetal realizado nas 72 horas anteriores ao parto, ITU materna (ou outras fontes de bacteremia) com menos de 48 h de tratamento ou infecção bacteriana invasiva suspeita ou confirmada (como septicemia) em qualquer momento durante o parto, ou no período de 24 h antes ou depois do parto em RN assintomático: manter observação por, pelo menos, 48 h. Nestes casos **NÃO HÁ NECESSIDADE DE SOLICITAR EXAMES**, exceto se houver clínica sugestiva de sepse.

- ✓ Em qualquer dos casos, em que o RN fique em observação clínica, deverá ser solicitada curva térmica rigorosa de 3 / 3 h, nas primeiras 24 horas, após esse período passar para 6/6 horas. As reavaliações clínicas devem ser realizadas pela manhã, tarde e noite, nas primeiras 24 horas e após esse período, manter as avaliações de rotina nos demais dias de internação.

- ✓ RN que permanecer em observação por algum fator de risco deverá ser encaminhado preferencialmente para consulta no ambulatório de EGRESSOS da FHEMIG em até sete dias após a alta ou outro serviço para acompanhamento.

2.2. Sepse Tardia:

Seguir algoritmo, descrito abaixo da sepse Tardia (Vide **ANEXO 2)**:

- Na suspeita de sepse tardia, coletar HC, HG, PCR, líquor, EAS, Urocultura, RX de tórax;

a. Para RN **SEM** INSTABILIDADE CLÍNICA**:**

- Iniciar Oxacilina e Amicacina (ou Gentamicina) (se não houve uso prévio da mesma);

ATENÇÃO:

Nos casos de sepse tardia adquirida da comunidade (RN que ficou internado até 72 horas no AC), sem uso de dispositivos invasivos ou lesões de pele, INICIAR AMPICILINA E GENTAMICINA (nas doses usuais).

- Realizar Punção Lombar (PL):

- Se LCR **NORMAL**: Manter antibióticos;
- Se LCR **ALTERADO**: Substituir aminoglicosídeo por Cefotaxima;
- Se LCR **HEMORRÁGICO:** Repetir PL em 48h.

b. Para **RN GRAVE COM** INSTABILIDADE HEMODINÂMICA:

- Iniciar Vancomicina + Gentamicina (se não houve uso prévio da mesma) ou Amicacina**;**

- Realizar PL:

- Se LCR **NORMAL:** Manter antibióticos;
- Se LCR **ALTERADO:** substituir aminoglicosídeo por Cefotaxima;
- Se Líquor **HEMORRÁGICO**: repetir PL em 48h.

c. Nos casos de falha terapêutica:

- Deve ser considerada se piora do quadro clínico e/ou ausência de melhora clínica/laboratorial (PCR e leucograma), após 72 h de tratamento efetivo com esquema ATB inicial. Nesse caso, se as hemoculturas são negativas, proceder como abaixo:

- Se RN está com Oxacilina + aminoglicosídeo ⟶ substituir por Vancomicina + Cefepime;
- Se RN está com Vancomicina + aminoglicosídeo ⟶ substituir aminoglicosídeo por Cefepime;
- Se RN evolui mal com Cefepime/Cefotaxime ⟶ Substituir por Meropenem
- Considerar a introdução de Anfotericina B, caso fator de risco para candidíase ou plaquetopenia;
- Discutir caso a caso com coordenação e/ou SCIH.

ATENÇÃO:

- **EM CASO DE CULTURAS POSITIVAS, ORIENTAR-SE POR ELAS E REPETIR HC APÓS 48 – 72 h DO TRATAMENTO INICIAL.**
- **EM CASO DE HC PERSISTENTEMENTE POSITIVAS: DISCUTIR COM SCIH.**

EM CASO DE SUSPEITA CLÍNICA INICIAL, MAS RN EVOLUI BEM, TEM HEMOCULTURAS NEGATIVAS E PCR SERIADAS NEGATIVAS: CONSIDERAR DESCONTINUAR ATB.

2.3. Duração do Tratamento:

- Sepse precoce sem foco, HC negativa, exames normais e boa evolução clínica: 5 dias (uso maior que 5 dias, principalmente, em RN menores de 1000g está associado à maior mortalidade e maior risco de NEC).
- Sepse tardia sem foco, HC negativa, exames normais e boa evolução clínica: 5 a 7dias.
- Sepse tardia com foco definido, sem bacteremia: 7-14 dias conforme evolução clínica/laboratorial.
- Pneumonia sem agente definido tratar por 7 a 10 dias, conforme evolução clínica.
- Infecção urinária sem agente definido tratar por 7 dias, desde que urocultura de controle esteja negativa. Se urocultura positiva: 10 a 14 dias, conforme o agente isolado.

Em caso de HC + (na ausência de cateter central):

- **GBS** ⟶ 10dias (se meningite: 14dias);
- ***Staphylococcus epidermidis*** ⟶ 5-7dias (se meningite: 14dias);
- ***Staphylococcus aureus*** ⟶ 14dias (se meningite: 14-21dias)
- ***Gram negativos*** ⟶ 10-14dias (se meningite: 21dias);
- ***Enterococcus*** ⟶ 10-14dias (se meningite: 21dias).

2.4. Abordagem Da Sepse Na Presença De Cateter Central:

O cateter venoso central é o principal fator de risco para infecção da corrente sanguínea em neonatologia e, por essa razão, a sua inserção e manutenção devem seguir criteriosamente as boas práticas descritas pelo CDC e ANVISA. Os ***Staphylococcus*** coagulase negativo são responsáveis pela maior parte dos casos, correspondendo a até 50% das infecções. Por se tratar de germes comensais de pele, a interpretação das hemoculturas deve ser cuidadosa e a decisão do tratamento baseada em dados clínicos e laboratoriais.
Os pacientes com CVC por mais de 48 horas são susceptíveis a colonização e consequente infecção do cateter. A abordagem deve ser feita com base nos sinais locais e na hemocultura periférica.

a. Observar o local de inserção:

Sem sinais flogísticos

- Solicitar uma hemocultura periférica;
- Avaliar necessidade de tratamento empírico.

Com sinais flogísticos

- Retirar o cateter imediatamente;
- Coletar uma amostra de hemocultura periférica e solicitar cultura de ponta de cateter;
- Iniciar o tratamento empírico de sepse.

b. Abordagem do paciente com CVC e HC periférica positiva:

Conforme algoritmo descrito abaixo (vide **ANEXO 3**):

b.1. Se HC positiva em RN com CVC:

Em RN instáveis clinicamente ⟶ retirar CVC, enviar ponta para cultura e tratar.
Em RN estáveis clinicamente ⟶ manter CVC e solicitar cultura de refluído (na

impossibilidade de refluído e HC periférica positiva para ***Staphylococcus aureus***, ***Candida sp***, ***Enterococcus sp*** e **gram negativos**: RETIRAR CVC E MANDAR PONTA PARA CULTURA.

HC periférica e de refluído de cateter com mesmo germe = sepse relacionada a cateter

Nesses casos:

- ✓ Para ***Staphylococcus aureus, gram negativos, Enterococcus sp, Candida sp*** → Retirar CVC, adequar tratamento conforme protocolo de sepse e colher nova hc em 72 h.

- ✓ Para ***Staphylococcus coagulase negativo***:
  ⟶ RN bem, HG e PCR normais ⟶ pode-se não tratar. Retirar cateter e coletar nova HC.
  ⟶ Presença de sinais clínicos de sepse e/ou HG e PCR alterados ⟶ manter cateter e tratar 10 a 14 dias.
  Caso essa HC persista **positiva**: Iniciar vancomicina e coletar nova HC em 72 h. Caso essa HC AINDA ASSIM PERSISTA POSITIVA, retirar CVC e coletar nova HC em 48-72 h. Fazer ecocardiograma para pesquisa de endocardite e tratar 7 dias após HC negativar.

IMPORTANTE:

Ecocardiograma deve ser realizado 5 a 7 dias após início dos sintomas de sepse relacionada a cateter nos seguintes casos:

- ✓ HC por ***Staphylococcus*** coagulase negativo persiste positiva após 72 h de tratamento efetivo;
- ✓ Se o agente é o ***Staphylococcus aureus*** ou a ***Candida sp*** (neste caso, fazer também US abdominal e FO);
- ✓ Se HC de controle após a retirada do CVC permanecer positiva para gram negativos ou ***Enterococcus sp.***

2.5. Considerações Sobre Meningites (na sepse precoce e tardia):

- ✓ Para o tratamento de germes específicos: vide item 2.3;

- ✓ Para tratamento de meningites complicadas: duração variável de 4 a 6 semanas;
- ✓ Para tratamento de meningite sem agente definido (líquor e hemocultura negativa): avaliar tratamento por 14 dias se líquor NORMAL com 7 dias de tratamento;
- ✓ Realizar nova punção lombar em RN com HC positiva para germes gram negativos mesmo com líquor normal nas primeiras 48-72 h;
- ✓ Solicitar exame de imagem para os quadros de meningite complicada e evolução arrastada.

2.6. Considerações Sobre Sepse Fúngica:

- ✓ Realizar pesquisa de foco profundo para determinar tempo de tratamento: ecocardiograma, US abdominal e fundoscopia, sete dias após início dos sintomas. Exames realizados muito precocemente podem ser falsamente negativos.
- ✓ A droga de escolha é a Anfotericina B. Anfotericina Lipossomal está indicada para pacientes com disfunção renal.
- ✓ Se ausência de foco profundo, tratar por 14 dias após a primeira HC negativa que deve ser repetida a cada 72 h. Em caso de identificação de foco profundo, tratar por quatro semanas e acompanhar resolução do foco.
- ✓ Se a infecção por fungos não for confirmada, deve-se suspender a Anfotericina.

2.7. Dose De Antimicrobianos:

Ver **ANEXO 1.**

3. PREVENÇÃO:

- Higienização adequada das mãos;
- Aleitamento materno exclusivo;
- Cuidados na inserção de cateter central;
- Suspensão de cateter umbilical em até cinco dias de uso;
- Uso racional de antimicrobianos.

ATIVIDADES CRÍTICAS	
Atividade	**Responsável**
Reconhecer os sinais clínicos de sepse e definir os fatores de risco para infecção a serem considerados	Equipe médica e multidisciplinar
Indicar tratamento, selecionar o esquema antibiótico e definir sua duração	Equipe médica/SCIH
Executar coleta de exames laboratoriais e radiológicos	Equipe do serviço de apoio diagnóstico e terapêutico, enfermagem e equipe médica
Administrar os antibióticos	Equipe de enfermagem
Dispensar antibióticos e acompanhar prescrição	Farmácia
Definir conduta em relação aos cateteres	Equipe médica, enfermagem e SCIH
Liberar as culturas e resultados laboratoriais em tempo hábil	Equipe do serviço de apoio diagnóstico e terapêutico
Acompanhar os itens de controle e dar o retorno à equipe multiprofissional	SCIH / Coordenação Médica
Evitar uso indiscriminado de antibióticos e contribuir para diminuir a resistência bacteriana na unidade	Toda a equipe

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Padronizar, com as melhores evidencias disponíveis, as codutas no atendimento de pacientes com suspeita ou diagnóstico de sepse.

RISCOS POTENCIAIS

O uso deste protocolo não apresenta riscos potenciais

ITENS DE CONTROLE

- Densidade de incidência de infecção relacionada à assistência (IRAS) tardia;
- Densidade de incidência de infecção associada a cateter;
- Densidade de incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV);
- Densidade de incidência de infecção urinária, enterocolite necrotizante e meningite;
- Taxa de letalidade relacionada a IRAS.

REFERÊNCIAS

Formatação do texto Referências em tabela

Evidências científicas
1. Klein JO. Bacterial Sepsis and Meningitis in Remington JS, in Klein J. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 2001:943-84.
2. Consulta Pública nº 13, de 1º de abril de 2008. D. O. U. de 02/04/2008.
3. Edwards, M.S. (2002). Postnatal Bacterial Infections in Fanaroff, A.A., Martin, R.J. Neonatal – Perinatal Medicine. St. Louis. Mosby. Vol. 2, pag.706-721.
4. MMWR. Recommendations and Reports. Prevention of Perinatal Group Streptococcal Diseases. August 16, 2002/51(RR11); 1-22.
5. Monroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld R. The neonatal blood count in heath and diseases. Pediatrics References values for neutrophilic cells. J. Pediatrics, 1979, jul;95: 89-98.
6. Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Neonatologia. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasil -out/2008.
7. sepsisnet.org; www.survivingsepsis.org; ihi.org
8. Richard A. Polin and the COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Pediatrics 2012. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial sepsis.
9. Alison Bedford Russell, 1 Mike Sharland, 2 Paul T Heath2, Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act, Published by group.bmj.com.
10. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 7th edn. / [edited by] Jack S. Remington ... [et al.]. – 7th ed. ISBN 978-1-4160-6400-
11. Guidelines for the Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Encontrado em: www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/guidelines.html; 2010.
12. Critérios diagnósticos de infecções relacionadas a assistência à saúde. Neonatologia. Encontrado em: www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/junho/Modulo3-Neonatologia.pdf.
13. Site de pesquisas Uptodate em maio/2019. Encontrado em: www.uptodate.com/contents/search.
14. Atenção à Saúde do Recém-nascido - Guia para profissionais de saúde/MS, 2015.
15. Cloherty, J.P. ET. Al. Manual of neonatal care.7ª ed.2012.
16. Alonso, Z.V.; Ochoa, T.J. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. Journal of Tropical Pediatrics, 2015, 61, 1–13.
17. Tristram, D.; Santos, R.P. A Practical guide to the Diagnosis, treatment, and Prevention of

Neonatal infections. PediatrClin. 62 (2015)491-508.

18. Gonzalez, A.C., at al. Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis. PediatrClin North Am. 2013. April; 60(2); 60(2);367-389

19. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease, Jul2012.

20. Renzo, G.C. Di, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotics prophylaxis: a European consensus conference. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. Aug;2014.

21. Cerebrospinal Fluid Reference Ranges in Termand Preterm Infants in the Neonatal Intensive Care Unit Lakshmi Srinivasan, MBBS1, Samir S. Shah, MD, MSCE2, Michael A. Padula, MD1, Soraya Abbasi, MD3, Karin L. McGowan, PhD4, and Mary C. Harris, MD1 J Pediatr. 2012 October; 161(4): 729–734. doi:10.1016/j.jpeds.2012.03.051.

22. Leonard A. Merme et al, Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America, in IDSA Guidelines.

23. Vanessa Clifford et al. Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century. Journal of Paediatrics and Child Health © 2011 Paediatrics and Child Health Division (Royal Australasian College of Physicians).

24. Seale, AC et al. Rational development of guidelines for management of neonatal sepsis in developing countries. CurrOpin Infect Dis.2015.

25. Manual de Rotinas. Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher (CAISM). UNICAMP, 2015.

26. Clinical Guideline. Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment. NICE, London, 2012. Encontrado em: www.nice.org.uk/guidance/cg149.

27. 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. Montevidéu: CLAP/SMR-OPS/OMS,2016.

28. Pammi, M. Treatment and prevention of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on june, 2019.)

29. Pammi, M. Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on june, 2019.)

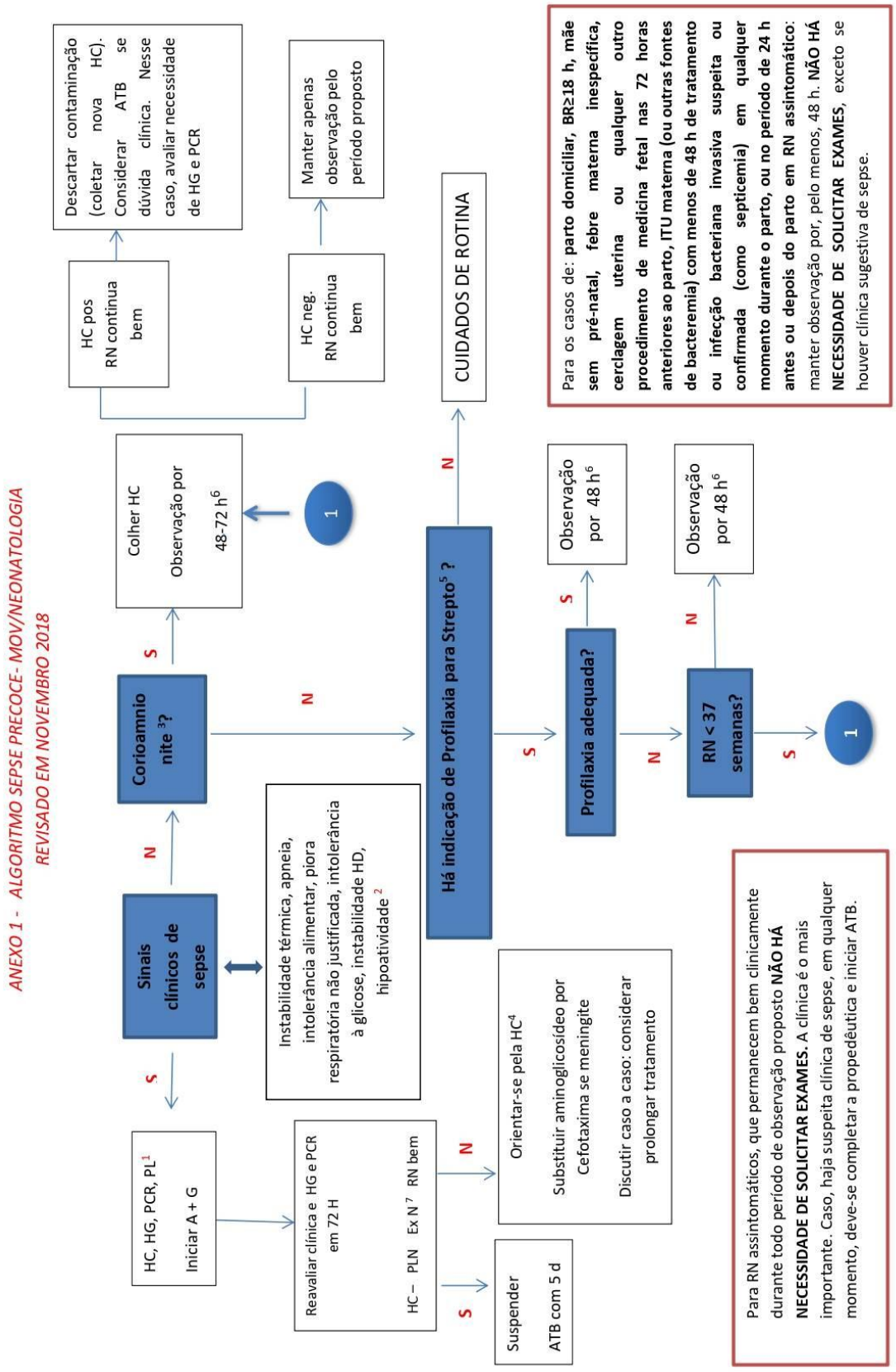
30. Edwards M.S. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on june, 2019.)

31. Edwards M.S. Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on june, 2019.)

32. Kalil, R. Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em Neonatologia, 2017.

ANEXOS

ANEXO I



LEGENDA:

1. No momento do diagnóstico clínico. No CTI seguir rotina vigente de coleta de HC no momento do cateterismo umbilical e demais exames posteriormente. PL deve ser realizada tão logo que possível após a decisão de se tratar a sepse.

2. Descartar outras possíveis causas para os sintomas.
   IMPORTANTE: Avaliar criteriosamente os sinais de sepse para evitar excesso de diagnósticos desnecessários. Não considerar os distúrbios respiratórios com boa evolução e atribuíveis à outras causas, isoladamente como sinal de sepse. O USO CRITERIOSO DE ATB CONTRIBUI PARA REDUÇÃO DOS CASOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA.

3. Diagnóstico de corioamnionite: febre materna (>38 º) é o sinal mais importante e pode ser valorizado isoladamente ou em associação com pelo menos 2 dos seguintes sinais: taquicardia materna >100, taquicardia fetal>160, líquido fétido, leucocitose materna > 15000, "tenderness uterina").

4. Duração do tratamento em caso de HC +: GBS→10 dias (meningite: 14 dias)
   S. epidermidis → 7 dias (meningite: 14 d)
   S aureus (inclusive MRSA) ou gram negativos→10-14 dias (meningite: 14-21d)
   Enterococcus→10 dias (meningite: 21 d)

5. Profilaxia adequada para GSB:
   8.1. Indicações:
   Mães com rastreamento positivo para GSB com 35-37 sem (Exceto para cesáreas eletivas sem trabalho de parto e rotura de membranas)
   Estado de Colonização pelo GSB desconhecido com um ou mais fatores de risco intraparto: RN <37 sem, BR≥18 h, febre materna ≥ 38ºC
   Bacteriúria por GSB na presente gestação
   História de doença pelo GSB em RN de gestações anteriores
   8.2. Esquema profilático:
   Penicilina G ou ampicilina ou Cefazolina por pelo menos 4 horas antes do parto

6. Caso sinais clínicos de sepse, se desenvolvam, propedêutica completa deve ser realizada e antibióticos iniciados.

7. Níveis descendentes de PCR em RN clinicamente bem, com hemocultura negativa podem indicar interrupção da terapêutica antibiótica.

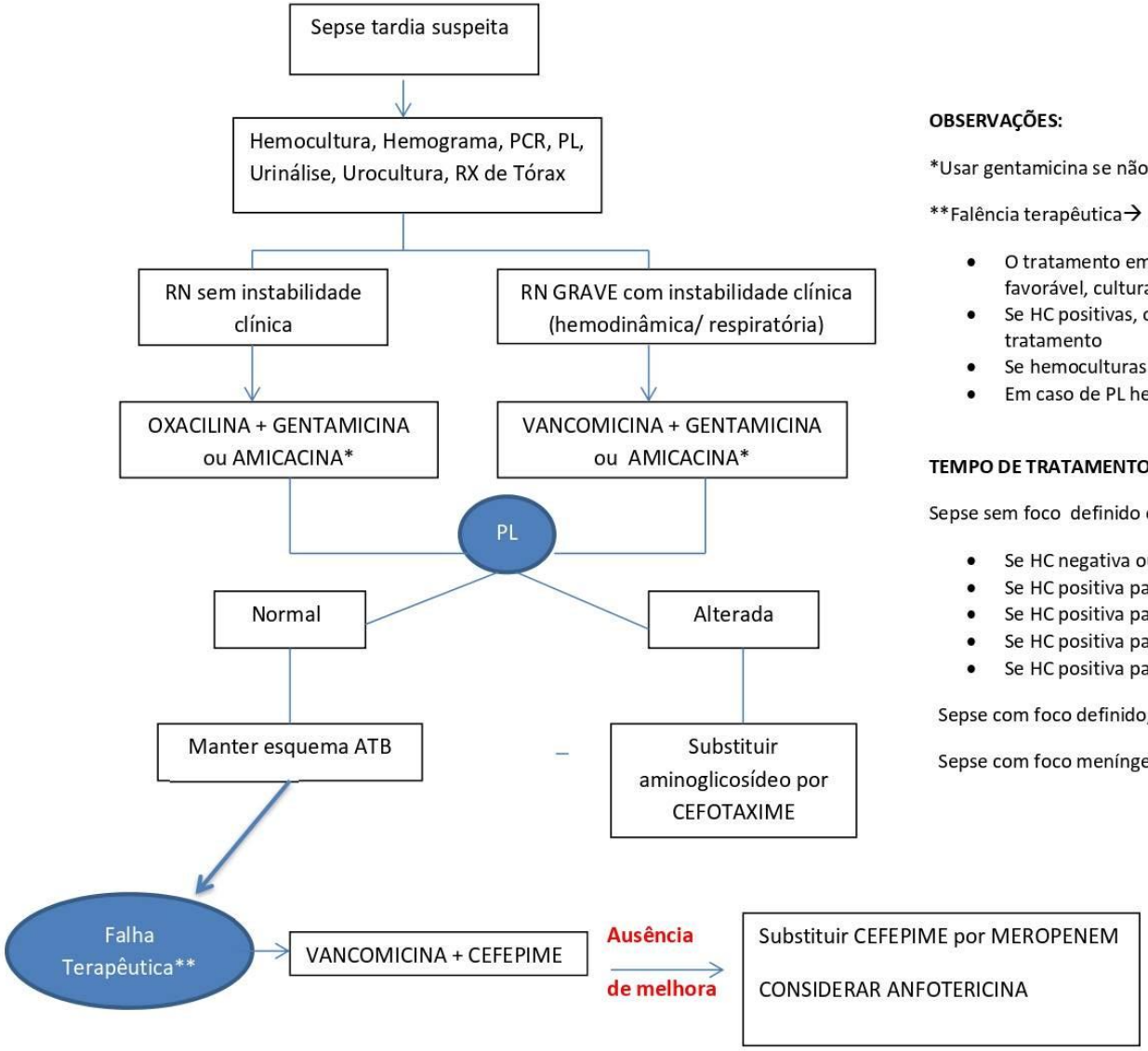
LCR	RNPT	RNPT	RNT	RNT
	≤7 dias	>7dias	≤7 dias	>7dias
Celularidade	1 a 18	1 a 12	1 a 23	1 a 32
Glicose	43 a 65	40 a 58	44 a 46	45 a 64
Proteína	93 a 213	69 a 203	54 a 137	42 a 158
Proteína	93 a 213	69 a 203	54 a 137	42 a 158

IMPORTANTE:

- ✓ Para RN assintomáticos, que permanecem bem clinicamente durante todo período de observação proposto **NÃO HÁ NECESSIDADE DE SOLICITAR EXAMES.** A clínica é o mais importante. Caso, haja suspeita clínica de sepse, em qualquer momento, deve-se completar a propedêutica e iniciar ATB.
- ✓ Para os casos de: **parto domiciliar, BR≥18 h, mãe sem pré-natal, febre materna inespecífica, cerclagem uterina ou qualquer outro procedimento de medicina fetal realizado nas 72 horas anteriores ao parto, ITU materna (ou outras fontes de bacteremia) com menos de 48 h de tratamento ou infecção bacteriana invasiva suspeita ou confirmada (como septicemia) em qualquer momento durante o parto, ou no período de 24 h antes ou depois do parto em RN assintomático**: manter observação por, pelo menos, 48 h. **NÃO HÁ NECESSIDADE DE SOLICITAR EXAMES**, exceto se houver clínica sugestiva de sepse.
- ✓ Em qualquer dos casos, em que o RN fique em observação clínica, deverá ser solicitada curva térmica rigorosa de 3 / 3 h, nas primeiras 24 horas, após esse período passar para 6/6 horas. As reavaliações clínicas devem ser realizadas pela manhã, tarde e noite, nas primeiras 24 e após esse período, manter as avaliações de rotina nos demais dias de internação.

ANEXO 2 - ALGORITMO SEPSE TARDIA – MOV/NEONATOLOGIA

REVISADO NOVEMBRO 2018



OBSERVAÇÕES:

*Usar gentamicina se não houve uso prévio da mesma

**Falência terapêutica→ piora do quadro clínico e/ou ausência de melhora

- O tratamento empírico deve ser suspenso em caso de evolução clínica favorável, culturas negativas e PCR seriadas negativas
- Se HC positivas, orientar-se por elas e colher controle com 48-72 h de tratamento
- Se hemoculturas persistentemente positivas: discutir com o SCIH
- Em caso de PL hemorrágica, repeti-la em 48 h

TEMPO DE TRATAMENTO:

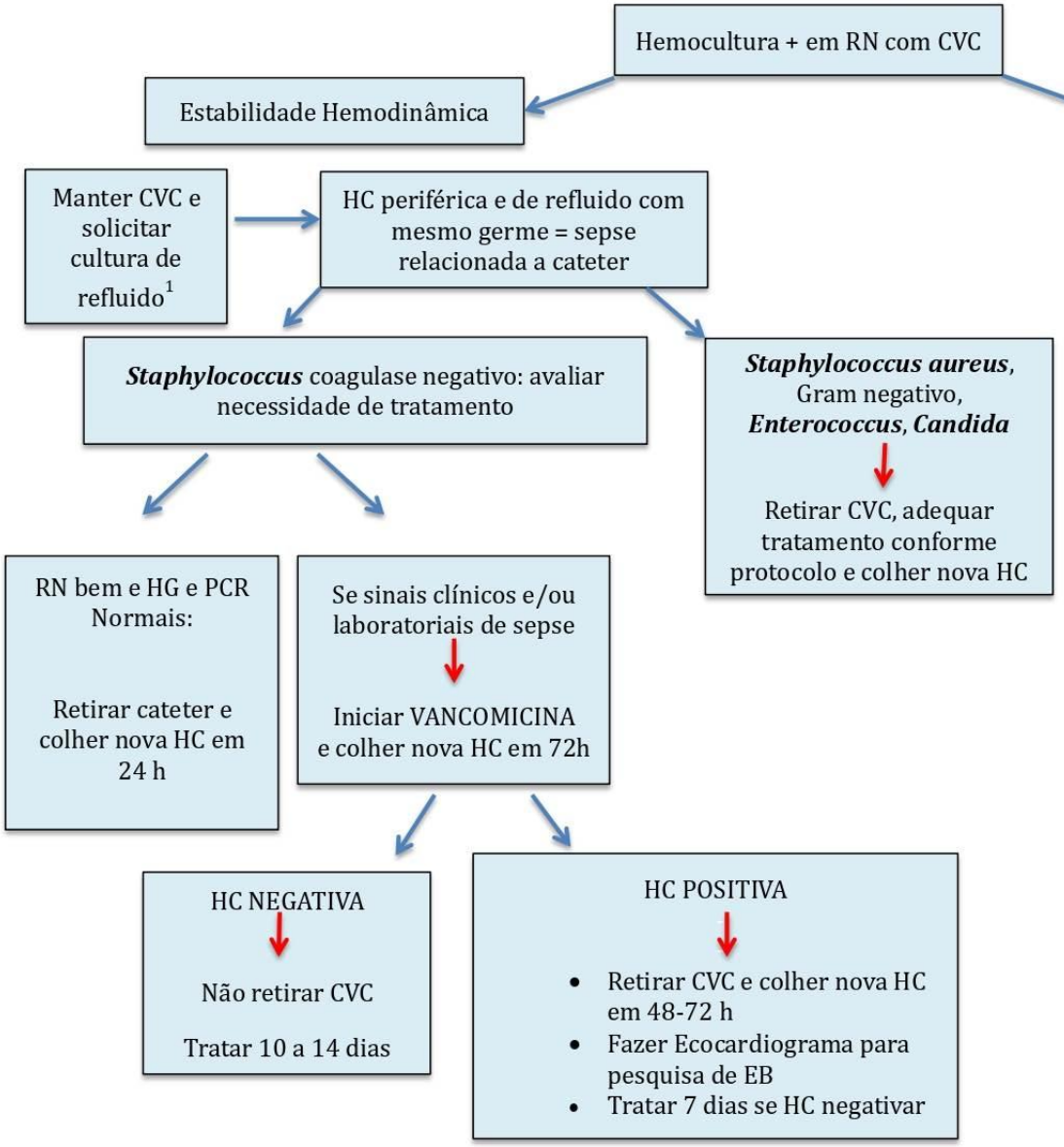
Sepse sem foco definido e com evolução favorável:

- Se HC negativa ou positiva para ***S.*** coagulase negativo → 5-7 dias
- Se HC positiva para ***S. Aureus*** → 14 dias
- Se HC positiva para Gram negativo →10 a 14 dias
- Se HC positiva para ***Candida*** → 14 dias após negativação da HC
- Se HC positiva para ***Enterococcus*** → 10 a 14 dias

Sepse com foco definido, sem bacteremia → 10-14 dias

Sepse com foco meníngeo → 21 dias (14 dias se por ***S. epidermidis***)

Revisão: novembro 2018



[1]**Na impossibilidade de coletar refluido:**
Se HC periférica inicial for positiva para ***Staphylococcus aureus***, ***Candida sp***, ***Enterococcus sp*** **e gram negativos**, retirar CVC e mandar para cultura.
Se HC periférica inicial for positiva para ***Staphylococcus coagulase negativo***, proceder como fluxograma.

- **INDICAÇÃO DO ECOCARDIOGRAMA NA SEPSE RELACIONADA A CVC (5 a 7 dias após início dos sintomas)**
  - HC + para ***Staphylococcus*** coagulase negativo, após 72 h de tratamento efetivo
  - Se o agente for o ***Staphylococcus aureus***
  - HC de controle após retirada do cateter positiva para gram negativos e ***Enterococcus***.
  - Sepse por fungo **(+ FO e US abdome)**

- **DURAÇÃO DO TRATAMENTO**
  - ***Staphylococcus*** coagulase negativo: 5 a 7 dias se CVC retirado e 10 a 14 se CVC mantido
  - ***Staphylococcus aureus***: 14 dias se ECO normal
  - ***Enterococcus*** e BGN: 10 a 14 dias
  - ***Candida sp***: 14 dias após primeira HC negativa

ANEXO 4 - PADRONIZAÇÃO DE DOSES DE ANTIBIÓTICOS PARA O RN

Neonatologia/MOV

Revisado em: Novembro 2018

Referência: ***Lexicomp Drug Reference Handbooks 22 edition***

AMICACINA (100mg/2mL) - Correr a dose calculada em 2 a 3 ml de ABD em 1 hora			
Situação Clínica	Peso	Dias de vida	Dose
Dose geral	< 1000 g	≤14 dias	15 mg/kg/dose a cada 48 h
		15 a 28 dias	15 mg/kg/dose a cada 24 a 48 h (discutir caso a caso esse intervalo)
	1000 a 2000g	≤7 dias	15 mg/kg/dose a cada 48 h
		8 a 28 dias	15 mg/kg/dose a cada 24 h
	>2000g	≤ 7 dias	15 mg/kg/dose a cada 24 h

AMOXACILINA+CLAVULANATO Susp. oral (250 + 62,5 mg/5mL) – EV (1000 + 200 mg) -> Diluir a ampola em 20 ml de diluente (próprio ou ABD ou SF 0,9%). Rediluir em SF 0,9% em uma concentração de 10mg/mL e correr essa solução em 30-40 minutos na BIC			
Situação Clínica	Peso	Dias de vida	Dose
Dose geral (otite média)	qualquer	qualquer	VO 30 mg/kg/dia de 12/12 h EV 50 mg/kg/dia de 12/12 h ou 8/8 h

AMPICILINA (1g/10mL) - Correr em bolus em 1 a 2 ml de ABD (3-5min)			
Situação Clínica	Peso	Dias de Vida	Dose
Dose geral	<1000g	≤14 dias	50mg/kg/dose a cada 12 h
		15 a 28 dias	50 mg/kg/dose a cada 8 h
	1000 a 2000g	≤7 dias	50mg/kg/dose a cada 12 h
		8 a 28 dias	50 mg/kg/dose a cada 8 h
	> 2000g	≤7dias	50 mg/kg/dose a cada 8 h
		8 a 28 dias	50 mg/kg/dose a cada 6 h
Sepse por GBS (presumida ou comprovada)	≤ 2000g	≤7 dias	100 mg/kg/dose a cada 12 h
		8 a 28 dias	50 mg/kg/dose a cada 8 h
	> 2000g	≤7 dias	100 mg/kg/dose a cada 12 h
		8 a 28 dias	50 mg/kg/dose a cada 6h
Meningite por GBS	TODOS		75mg/kg/dose a cada 6h

ANFOTERICINA B (50mg/10ml) - Rediluir a dose calculada em SGI 5% para 0,5mg/ml em acessos centrais ou 0,1mg/ml em acessos periféricos. Correr em 4 h.
1 mg (até 1,5mg) /kg/dose a cada 24h

ANFOTERICINA LIPOSSOMAL (50mg/12ml ABD) - Rediluir em SGI para 0,5mg/ml, infundir em 2 h
3 a 5 mg/kg/dose a cada 24h

AZITROMICINA Susp. oral (200mg/5ml) – EV Frasco ampola 500 mg
ORAL: 20 mg/kg 1 x ao dia (para conjuntivite por *Chlamydia trachomatis* usar por 3 dias) EV: 10-20 mg/kg 1x ao dia (Correr em 1 hora)

CEFALEXINA Sol. Oral (250mg/5mL)		
Situação clínica		
Profilaxia para ITU	Qualquer idade e peso	12,5mg/kg/dose x 1

CEFTRIAXONE (1g/3,5ml de Lidocaína 1%)			
Situação clínica	Peso	Dias de vida	Dose
Conjuntivite por Gonococo	Qualquer	Qualquer	125 mg IM dose única – Reconstituir a Ceftriaxona 1g em 3,5 ml de solução de Lidocaína 1% (Preparo da solução de Lidocaína 1% a partir da Lidocaína 2% => Numa seringa com 2ml de Lidocaína 2%, acrescentar 2 ml de ABD. Dessa solução retirar 3,5 ml e reconstituir a Ceftriaxona

CEFAZOLINA (1g/10mL) - Correr a dose calculada em 1 a 2 ml de ABD, em 5 min (não necessita rediluir)		
PESO	Dias de vida	Dose
<2000g	TODOS	25 mg/kg/dose a cada 12h
>2000g	≤7 dias	25 mg/kg/dose a cada 12h
	8 - 28 dias	25 mg/kg/dose a cada 8h

CEFEPIME (1g/10mL) - Rediluir para 40 mg/mL em SF, SG, ABD e correr em 30min			
Situação clínica	Peso	Dias de vida	Dose
Meningite ou Pseudomonas	<1000g	0 a 14 dias	50mg/kg/dose a cada 12h
		≥14 dias	50 mg/kg/dose a cada 8h
	1000g a 2000g	0 a 7 dias	50mg/kg/dose a cada 12h
		≥8 dias	50 mg/kg/dose a cada 8h
	>2000g	todos	50 mg/kg/dose a cada 8h
Demais infecções	todos	todos	30mg/kg/dose a cada 12 h

CEFOTAXIMA (1g/10mL) - Correr a dose calculada em 1 a 2 ml ABD em 5 min (não necessita rediluir)		
PESO	Dias de vida	Dose
< 1000 g	≤14 dias	50 mg/kg/dose a cada 12 h
	15 a 28 dias	50 mg/kg/dose a cada 8 a 12 h
1000 a 2000g	≤7 dias	50 mg/kg/dose a cada 12h
	8 a 28 dias	50 mg/kg/dose a cada 8 a 12h
>2000g	≤ 7 dias	50 mg/kg/dose a cada 12h
	8 a 28 dias	50 mg/kg/dose a cada 6 a 8h
Meningite *usar doses menores e intervalos maiores em < 2000g	≤7 dias e ≥2000g	100 a 150 mg/kg/**DIA*** a cada 8-12h
	>7 dias e ≥ 2000g	150 a 200 mg/kg/ **DIA*** a cada 6-8h

CLINDAMICINA (600mg/4mL) - Diluir 1ml em 9 ml de SF0,9% e correr a dose calculada em 2 a 3 ml de ABD em 1 hora. Conc. Max. Permitida: 18mg/ml.		
Peso	Dias de vida	Dose
<1000g	≤14 dias	5 mg/kg/dose a cada 12h
	15 a 28 dias	5 mg/kg/dose a cada 8h
1000 a 2000g	≤7dias	5 mg/kg/dose a cada 12 h
	8 a 28 dias	5 mg/kg/dose a cada 8 h
>2000g	≤7dias	5 mg/kg/dose a cada 8h
	8 a 28 dias	5 mg/kg/dose a cada 6h

ERITROMICINA Susp. oral (250 mg/5ml)		
PESO	Dias de vida	Dose
TODOS	≤7 dias	10 mg/kg/dose a cada 12h VO
	8 - 28 dias	10 mg/kg/dose a cada 8h VO

GENTAMICINA (20mg/mL) - Correr a dose calculada em 2 a 3 ml de ABD em 40 min		
Peso	Dias de vida	Dose
<1000g	≤14 dias	5 mg/kg/dose a cada 48h
	15 a 28 dias	4 a 5 mg/kg/dose a cada 24 a 48 h
1000 a 2000g	≤7dias	5 mg/kg/dose a cada 48h
	8 a 28 dias	4 a 5 mg/kg/dose a cada 24 h
>2000g	≤7dias	4 mg/kg/dose a cada 24h

MEROPENEM (500mg/10mL) - Rediluir para 20 mg/ml e correr em 30 min			
Situação Clínica	Peso ou IG	Dias de vida	Dose
Dose geral	≤2000g	≤14 dias	20mg/kg/dose a cada 12h
		15 a 28 dias	20mg/kg/dose a cada 8h
		29 a 60 dias	30mg/kg/dose a cada 8h
	>2000g	≤14 dias	20 mg/kg/dose a cada 8h
		15 a 60 dias	30mg/kg/dose a cada 8h
Infecção intra-abdominal	<32 sem	<14 dias	20 mg/kg/dose a cada 12h
		≥ 14 dias	20 mg/kg/dose a cada 8h
	≥ 32 sem	<14 dias	20 mg/kg/dose a cada 8h
		≥ 14 dias	30mg/kg/dose a cada 8h
Meningite	TODOS	TODOS	40mg/kg/dose a cada 8h

METRONIDAZOL (500mg/100ml) - Administrar sem diluir (5mg/ml) em 60 minutos Doses variáveis no neonato – Referência: RED BOOK in Lexicomp, 22ª edição		
Peso	Dias de vida	Dose
<1000g	≤14 dias	15 mg/kg de ataque e a seguir 7,5 mg/kg a cada 48h
	15 a 28 dias	15 mg/kg/dose a cada 24 h
1000 a 2000g	≤7dias	15 mg/kg de ataque e a seguir 7,5 mg/kg a cada 24 a 48h
	8 a 28 dias	15 mg/kg/dose a cada 24 h
>2000g	≤7dias	15 mg/kg/dose a cada 24h
	8 a 28 dias	15 mg/kg/dose a cada 12h
Profilaxia cirúrgica (Bratzler, 2013)	<1,2 kg	7,5 mg/kg em dose única 30 – 60 min antes do procedimento
	≥ 1,2 kg	15 mg/kg em dose única 30 – 60 min antes do procedimento

OXACILINA (500mg/5mL) - Correr a dose calculada em 1 a 2 ml de ABD em 10 minutos		
Peso	Dias de vida	Dose
<1000g	≤14 dias	25 mg/kg/dose a cada 12h
	15 a 28 dias	25 mg/kg/dose a cada 8h
1000 a 2000g	≤7dias	25 mg/kg/dose a cada12h
	8 a 28 dias	25 mg/kg/dose a cada 8h
>2000g	≤7dias	25 mg/kg/dose a cada 8h
	8 a 28 dias	25 mg/kg/dose a cada 6h
Meningite	≤7dias	75 mg/kg/ **DIA*** a cada 8 horas
	8 a 28 dias	150 a 200mg/kg/**DIA*** a cada 6 horas

PENICILINA G PROCAÍNA (Frasco com 400.000U- 300.000U de Procaína + 100.000U de cristalina) – Reconstituir em 2ml de SF0,9% (400.000U/2ml) e aplicar a dose calculada IM sem diluir		
Para RN com Peso > 1200 g Para sífilis congênita: 10 dias	< 28 dias	50.000U/kg/d a cada 24h

PENICILINA G BENZATINA (Frasco com 1.200.000) – Reconstituir em 4ml de SF0,9% (1.200.000U/4ml) e aplicar a dose calculada IM sem diluir		
Para sífilis congênita: dose única	< 28 dias	50.000U/kg DOSE ÚNICA

PENICILINA G CRISTALINA (Reconstituir o frasco em 8 ml de SF0,9% = 5.000.000/10mL) - Diluir a dose calculada em 2-3ml de ABD e correr em 30 min			
Situação Clínica	Peso ou IG	Dias de vida	Dose
Dose geral	<1000g	≤14 dias	25.000 a 50.000U/Kg/dose a cada 12h
		15 a 28 dias	25.000 a 50.000U/Kg/dose a cada 8h
	≥1000g	≤7 dias	25.000 a 50.000U/Kg/dose a cada 12 h
		8 a 28 dias	25.000 a 50.000U/Kg/dose a cada 8 h
Meningite por Streptococcus	TODOS	≤7 dias	250.000 a 450.000U/kg/**DIA*** a cada 8 h
		8 a 28 dias	450.000 a 500.000U/kg/**DIA*** a cada 6 h
Sífilis: TRATAR 10 DIAS	TODOS	≤7 dias	50.000U/kg/dose a cada 12h
		8 a 28 dias	50.000U/kg/dose a cada 8h

POLIMIXINA B (500.000 UI) - Reconstituir em 10 ml de ABD. Correr em 60 a 90 min Reservada para casos de risco de vida, para germes gram negativos resistentes a outras opções
EV: 15.000 a 45.000 U/kg/**DIA*** a cada 12 h

VANCOMICINA* (500mg/10mL) - Rediluir em um volume 10x maior que a dose calculada (5mg/ml) em SF 0,9%, SG, ABD e infundir em 1 hora		
Peso	Dias de vida	Dose
<1200g	todos	15 mg/kg/dose a cada 24h
1200 – 2000g	<7 dias	10-15 mg/kg/dose a cada 12h
	≥7 dias	10-15 mg/kg/dose a cada 8-12h
>2000g	<7 dias	10-15 mg/kg/dose a cada 8-12h
	≥7 dias	10-15 mg/kg/dose a cada 6 -8 h

Dosar nível sérico entre o 3º e 4º dias de uso

CONFLITO DE INTERESSES DOS AUTORES

Não há quaisquer conflitos ou interesses especiais dos autores em relação aos procedimentos e produtos mencionados no presente protocolo.