

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM NEONATOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DA RESIDÊNCIA MÉDICA

Ana Paula Cargnelutti Venturini

Atualização de Protocolo Assistencial para triagem de sepse neonatal precoce e tardia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre

2022

Atualização de Protocolo Assistencial para triagem de sepse neonatal precoce e tardia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

A apresentação deste Trabalho de Conclusão é exigência da Comissão de Residência Médica (COREME) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) para a certificação de finalização do Programa de Residência Médica em Neonatologia.

Orientadores: Profa. Dra. Rita de Cássia dos Santos Silveira e Prof. Dr. Renato Soibelman Procianoy

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Cargnelutti Venturini, Ana Paula

Atualização de Protocolo Assistencial para triagem de sepse neonatal precoce e tardia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ana Paula Cargnelutti Venturini. -- 2022.

9 f.

Orientadora: Rita de Cássia dos Santos Silveira

Coorientador: Renato Soibelman Procianoy

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Residência Médica em Neonatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Recém nascido. 2. Sepse precoce. 3. Sepse tardia. 4. Infecção. I. dos Santos Silveira, Rita de Cássia, orient. II. Soibelman Procianoy, Renato, coorient. III. Título

TRIAGEM PARA SEPSE NEONATAL

1. DEFINIÇÃO

- Sepsis neonatal precoce: início dos sintomas ≤ 72 h de vida do bebê
- Sepsis neonatal tardia: início dos sintomas > 72 h de vida do bebê.

I. Principais fatores de risco materno:

1. Colonização por *Streptococcus agalactiae*
2. Ruptura de membranas amnióticas > 18 horas
3. Corioamnionite clínica ou confirmada:
 - a. Hipertermia materna igual ou maior do que $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ **ou**
 - b. Hipertermia materna entre $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ acompanhada de pelo menos um dos seguintes sinais: leucocitose materna, secreção vaginal purulenta, taquicardia fetal, LA fétido e/ou purulento, placenta de aspecto alterado.
4. Infecção do trato urinário **ativa** ou doença infecciosa invasiva (pneumonia, colecistite, pancreatite...).

II. Fatores de risco do recém-nascido:

- a) Prematuridade
- b) Asfixia neonatal
- c) Quebra de barreiras naturais: como lesões e lacerações de pele
- d) Uso de cateteres centrais por longo período
- e) Procedimentos invasivos: como intubação traqueal, uso de cateteres centrais por longo período
- f) Uso prolongado de antibioticoterapia empírica (≥ 5 dias)

III. Principais sinais clínicos de infecção do recém-nascido:

- a) Instabilidade térmica: hipotermia ($T_{ax} < 36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) ou hipertermia ($T_{ax} > 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- b) Apnéia, bradi ou taquipneia, gemência, esforço respiratório, batimento de asas nasais e cianose.
- c) Hipotonia e convulsões; irritabilidade (choro estridente) e letargia; hipertonia.
- d) Distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico e dificuldade de aceitação alimentar.
- e) Icterícia idiopática.
- f) Palidez cutânea, pele fria e sudorética, hipotensão e tempo de enchimento capilar > 3 segundos
- g) Sinais de sangramento, com quadro clínico sugestivo de coagulação intravascular disseminada
- h) Avaliação subjetiva: RN que “não parece estar bem”.

1.1 Sepsis Precoce

1. Prematuros com ≤ 34 semanas e 6 dias
2. Prematuros > 35 semanas e a termos

1. Sepsis Precoce em prematuros com $\leq 34 + 6$ semanas

- Principal fator de risco: corioamnionite \rightarrow “síndrome de infecção amniótica”.
- Risco de sepsis precoce é inversamente proporcional à IG e ao peso de nascimento.

Prematuros com $\leq 34 + 6$ semanas com **BAIXO** risco de Sepsis Precoce

- a. Nascimento por indicação obstétrica (pré-eclâmpsia, insuficiência placentária...) **E**
- b. Parto por cesariana **E**
- c. Ausência de trabalho de parto, ou de tentativas de induzir o parto ou de rompimento prematuro de membranas amnióticas.

Prematuros com $\leq 34 +6$ semanas com ALTO risco de Sepses Precoce

- a. Incompetência istmo-cervical OU
- b. Trabalho de parto prematuro OU
- c. Ruptura prematura de membranas amnióticas OU
- d. Corioamnionite OU
- e. Infecção amniótica OU
- f. Condição fetal não tranquilizadora OU

TRIAR:

- RN $\leq 34+6$ semanas sintomático.
- RN $\leq 34+6$ semanas assintomático com ao menos 1 fator de risco materno (acima mencionados)
- RN $\leq 34+6$ semanas assintomático, BR < 18h, pesquisa de SGB positiva ou indeterminada sem profilaxia adequada¹

QUANDO REALIZAR A TRIAGEM?

- RNs sintomáticos graves² ou com alto risco de sepse: imediatamente
- RNs com sintomas leves/moderados ou com baixo risco de sepse: com 6 horas de vida.

COMO TRIAR?

1. Hemograma;
2. Proteína C reativa;
3. Hemocultura (1 amostra);
4. Raio X de tórax quando houver sinais respiratórios;
5. Líquor
 - Não é rotina coletar LCR.
 - Após início da ATB empírica, considerar a estabilidade do paciente e os danos potenciais associados à ATB prolongada para definir a coleta de LCR.
 - Quando a sepse precoce for confirmada por hemocultura: considerar punção lombar.

2. Sepses precoce em prematuros com ≥ 35 semanas ou RN a termo

TRIAR:

- RN sintomático:
 - Presença de 3 sinais clínicos (por categoria) do recém nascido OU
 - Presença de 2 sinais clínicos do recém nascido + 1 ou mais fator de risco materno OU
 - Presença de 1 sinal clínico do recém nascido + 1 ou mais fator de risco materno + 1 ou mais fator de risco do recém nascido.
- Calculadora de risco para sepse
 - Risco de sepse estimado em $\geq 1 / 1.000$ nascidos vivos: **triagem + observação clínica.**
 - Risco de sepse estimado em $\geq 3 / 1.000$ nascidos vivos: **triagem + ATB empírica.**
- RN assintomático com algum sintoma associado a pelo menos 1 fator de risco materno (acima mencionados)
- RN assintomático, BR < 18h, pesquisa de SGB positiva ou indeterminada sem profilaxia adequada¹.

NÃO TRIAR:

¹ Profilaxia adequada: ao menos 1 dose de ATB: a) Penicilina Cristalina 5 milhões UI (dose de ataque) e 2,5 milhões UI a cada 4 horas até o parto; b) 2ª linha: Ampicilina 2g EV (dose de ataque) e 1g a cada 4 horas até o parto; c) Se paciente alérgica à Penicilina: Cefazolina 2g dose de ataque) e 1g a cada 8h até o parto.

² Graves: necessidade de suporte ventilatório, necessidade de volume e/ou drogas vasoativas.

- RN 35 a 37 semanas, assintomático, com BR < 18h, pesquisa de SGB negativa *ou* indeterminada *ou* positiva com profilaxia adequada *ou* independente da pesquisa de SGB no caso de PC com BR íntegra.
- RN > 37 semanas, assintomático com BR < 18h (independente do status da pesquisa de SGB, da profilaxia e da via de parto)
- RN ≥ 35 semanas assintomático, com história materna de ITU ou outras infecções **prévias** na gestação, independente de tratamento ou exames de controle.
- RN ≥ 35 semanas, assintomáticos, em investigação de STORCH isoladamente (seguir protocolo específico).
- RNs filhos de mães sem pré-natal serão encaixadas nos critérios como "sem pesquisa para strepto", *sem necessidade de triagem para sepse apenas pelo fato de ausência de PN*.

QUANDO REALIZAR A TRIAGEM?

- RNs sintomáticos graves³: imediatamente
- RNs com sintomas leves/moderados: com 6 horas de vida.

COMO TRIAR?

1. Hemograma; → Urocultura: não é indicada!
2. Proteína C reativa;
3. Hemocultura (1 amostra);
4. Raio X de tórax quando houver sinais respiratórios;
5. Líquor
 - Coletar LCR se sinais clínicos sugestivos como: irritabilidade, choro estridente padrão neurológico, hipertonia...
 - A punção lombar não deve ser realizada se a condição clínica do recém-nascido for comprometida ou procedimento retardar o início do antibiótico.
 - Se HMC estéril: não é necessária cultura e análise de LCR em bebês >35sem.

1.2 Sepse Tardia

TRIAR:

- Paciente com mais de 72h de vida que apresentem sinais e sintomas sugestivos de sepse.

COMO TRIAR?

1. Hemograma; → Urocultura: não é indicada!
2. Proteína C reativa;
3. Hemocultura (2 amostras);
4. Raio X de tórax quando houver sinais respiratórios;
5. Líquor sempre (exceto se instabilidade clínica severa ou se a coleta adiar o início do tratamento);
6. Urocultura.

2. DIAGNÓSTICO

- NÃO HÁ diagnóstico laboratorial confirmatório! Sempre correlacionar a triagem para sepse com os fatores de risco e o quadro clínico do paciente.
- Valorizar: relação neutrófilos imaturos por número total de neutrófilos ≥ 0,2, leucopenia (< 5.000) com neutropenia (< 1.000) ou leucocitose (> 25.000); PCR > 10mg/L; plaquetas < 50.000.
- Só terão diagnóstico de certeza se hemoculturas positivas (hemocultura ou cultural do líquido)

³ Graves: necessidade de suporte ventilatório, necessidade de volume e/ou drogas vasoativas.

3. TRATAMENTO

Sepse precoce (≤ 72 h de internação) para qualquer idade gestacional

- **Escolha inicial:** Ampicilina e Gentamicina (doses em capítulo subsequente)
- Antibiograma deve direcionar o esquema antibiótico para a droga específica indicada.
- Se o germe for desconhecido ou germe gram negativo: trocar o esquema antibiótico para Cefepime.

- LEMBRAR:

** **Em RN ≤ 34 +6 semanas:** instabilidade respiratória persistente é comum em prematuros com muito baixo peso e NÃO É uma indicação em si para manter ATB por tempo prolongado.

** **Em RN ≥ 35 semanas** com doença cardiorrespiratória crítica inexplicada, um curso empírico de antibioticoterapia pode ser justificado mesmo na ausência de infecção confirmada por cultura.

Sepse tardia (>72 h de internação):

- **Esquema 1:** Oxacilina e Amicacina.
- Se suspeita ou confirmada infecção no SNC: substituir esquema para Cefepime.
- **Esquema 2:** Se não houver resposta clínica ao esquema de nº1 **E** na ausência de resultados culturais que permitam a individualização do tratamento, considerar o uso de Vancomicina, mas com muita cautela (lembrar: Vancomicina é fator de risco para flora multirresistente e para ocorrência de infecção fúngica invasiva), nesses casos:
 - Substituir oxacilina por vancomicina (fica vancomicina e amicacina) ou se meningite: cefepime e vancomicina
- **Esquema 3.** Nos casos em que não houver resposta clínica aos esquemas antimicrobianos anteriores, e na ausência de resultados culturais que permitam a individualização do tratamento, sugere-se a troca de amicacina ou cefepime por Meropenem.
- **Esquema 4:** Na suspeita de infecção fúngica invasiva, a droga de 1ª escolha é a anfotericina B (se função renal normal), em associação opcional com o esquema antimicrobiano em uso. Na presença de alteração da função renal, usar micafungina como antifúngico.
- **Outros esquemas antimicrobianos:** Em casos muito selecionados, outros antimicrobianos, como cefalosporinas de 3º geração, piperacilina-tazobactam, sulfametoxazol-trimetropim, ticarcilina-clavulanato e polimixina B poderão ser utilizados (mediante discussão com a CCIH).

Enterocolite Necrosante:

- **Escolha inicial:** Cefepime
- Associar Metronidazol se enterocolite necrosante cirúrgica e/ou outras situações cirúrgicas com manipulação ou ruptura de alças intestinais.
 - Se paciente já estiver em uso de piperacilina--tazobactam ou carbapenêmicos, não há necessidade de inclusão do metronidazol, pois estes fármacos possuem excelente cobertura para os germes anaeróbios.

Sepse tardia adquirida na comunidade:

- **Escolha inicial:** Oxacilina e Amicacina.

5.2 Seguimento/Tempo de tratamento

- Em pacientes com hemocultura em execução cuja infecção decorre do mesmo germe presumido, não são necessárias novas hemoculturas. Uma nova coleta é válida se suspeita de **nova** infecção.
- Se hemocultura negativa em até 48h de incubação: descontinuar ATB, exceto se houver outra

infecção específica.

Hemocultura com germe reconhecidamente contaminante (ex: Staphylo coag neg):

- Paciente assintomático, sem ter iniciado ATBs: considerar germe contaminante e manter apenas observação clínica por 24h.
- Paciente sintomático e/ou que tenha iniciado ATBs: sugere--se coletar 2 amostras de HMC, reavaliar em 48h. Se bem clinicamente e HMC sem crescimento, suspender ATBs e observar por 24h. Se HMCs positivas ou piora clínica, considerar sepse comprovada.

Sepse neonatal comprovada

- Não complicada (ausência de meningite, endocardite, etc.): 10 dias.
- Se o germe isolado for *Staphylococcus* coagulase negativo: 7 dias.

Meningites

- Por Germe Gram Positivo: recomenda-se 14 dias.
- Por Germe Gram Negativo: recomenda-se 21 dias.

Infecções fúngicas

- Associadas a CVC, com pronta retirada do cateter: 10 a 14 dias após a obtenção de duas hemoculturas consecutivas negativas, colhidas com 48 horas de intervalo.
- Candidemia com infecção focal em órgão(s) alvo(s), como endocardite ou meningite, o tratamento deve ser de, no mínimo, 3 semanas.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM AS PRINCIPAIS STORCH E DOENÇAS VIRAIS

DIAGNÓSTICO	SINAIS/SINTOMAS	INVESTIGAÇÃO
Herpes simples vírus (HSV)	Vesículas mucocutâneas, trombocitopenia, Líquor com hiperproteínoorraquia e pleocitose, hepatite.	- Cultura viral - PCR para HSV
Citomegalovírus (CMV)	Trombocitopenia, calcificações intracranianas periventriculares, microcefalia, coriorretinite, perda auditiva neurossensorial	- Cultura viral - PCR para CMV
Toxoplasmose	Hidrocefalia, calcificações intracranianas difusas, Líquor com hiperproteínoorraquia e pleocitose (mononucleares)	- Toxoplasmose IgG e IgM
Enterovírus (EV)	Doença sistêmica fulminante, miocardite, hepatite, encefalite	- Cultura viral - PCR para EV
Influenza vírus	Sintomas respiratórios, rinorreia, sintomas gastrointestinais	- Cultura viral - Detecção de antígeno ou imunofluorescência
Vírus Sincicial respiratório (VSR)	Sintomas respiratórios, rinorreia, tosse, apneia, pneumonia	- Cultura viral - Detecção de antígeno VSR ou imunofluorescência
Candidíase	Hiperglicemia persistente, trombocitopenia, falência de múltiplos órgãos.	- Pesquisa de cândida no sangue, na urina e cultura de líquido

* Baseado em: Edwards, M. S, (2021). Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. In: Kaplan, A.L. & Garcia-Prats, J.A. (Ed), UpToDate.

REFERÊNCIAS

- 1) Achten NB, Klingenberg C, Benitz WE, Plötz FB, Stocker M, MD, Schlapbach L J, et al. Association of Use of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator With Reduction in Antibiotic Therapy and Safety: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019 Nov; 173(11): 1032–1040.
- 2) Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(3):F257–F263.
- 3) Edwards, M. S, (2021). Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. In: Kaplan, A.L. & Garcia-Prats, J.A. (Ed), UpToDate.
- 4) Global NEO-ASP Study Group. A global point prevalence survey of antimicrobial use in neonatal intensive care units: The no-more-antibiotics and resistance (NO-MAS-R) study. *E Clinical Medicine.* 2021 Feb; 32 (2021): 100727.
- 5) Hamdy RF, Bhattarai S, Basu, SK, Hahn A, Stone B, Sadler, ED. Reducing Vancomycin Use in a Level IV NICU. *Pediatrics.* 2020 Aug;146(2):e20192963.
- 6) Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(S1):80–6.
- 7) Multivariate risk and clinical signs evaluations for early-onset sepsis on late preterm and term newborns and their economic impact. Benincasa BC, Silveira RC, Schlatter RP, Neto GB, Procianoy RS. *Eur J Pediatr.* 2020 Dec;179(12):1859-1865.
- 8) Hamdy RF, Bhattarai S, Basu, SK, Hahn A, Stone B, Sadler, ED. Reducing Vancomycin Use in a Level IV NICU. *Pediatrics.* 2020 Aug;146(2):e20192963.