



Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO</b>	PRT.UTIUN.008 – Página 1/15	
Título do Documento	<b>SEPSE NEONATAL TARDIA</b>	Emissão: 01/07/2024	Próxima revisão: 01/07/2026
		Versão: 01	

## SUMÁRIO

1.	<b>SIGLAS E CONCEITOS</b> .....	2
2.	<b>OBJETIVOS</b> .....	2
3.	<b>JUSTIFICATIVAS</b> .....	2
4.	<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO</b> .....	3
5.	<b>ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES</b> .....	3
6.	<b>HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO</b> .....	3
6.1.	Fatores de risco.....	3
6.2.	Manifestações Clínicas da sepse neonatal.....	4
7.	<b>EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS</b> .....	5
7.1.	Exames laboratoriais indicados.....	5
8.	<b>TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO</b> .....	6
8.1	RN admitidos da comunidade.....	7
8.2	RN hospitalizados desde o nascimento.....	7
8.3.	Manejo do Cateter Venoso Central na sepse tardia.....	10
9.	<b>PREVENÇÃO</b> .....	10
10.	<b>FLUXOGRAMA</b> .....	11
11.	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	11
12.	<b>HISTÓRICO DE REVISÃO</b> .....	15

Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO</b>	PRT.UTIUN.008 – Página 2/15	
Título do Documento	<b>SEPSE NEONATAL TARDIA</b>	Emissão: 01/07/2024 Versão: 01	Próxima revisão: 01/07/2026

## 1. SIGLAS E CONCEITOS

- CCIRAS: Comissão de Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
- ITU: infecção do trato urinário
- RN: recém-nascido
- PCR: proteína C reativa
- IIA: infecção intraamniótica
- ATB: antibioticoterapia
- SNP: Sepses neonatal precoce
- UTI-NEO: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
- UCI: Unidade de Cuidados Intermediários
- HU-UFGD: Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
- RNs: Recém nascidos.

## 2. OBJETIVOS

- Ajudar os profissionais a reconhecer e tratar precocemente a sepse neonatal tardia com base nos principais fatores de risco e alterações clínicas do recém-nascido (RN);
- Realizar monitorização adequada dos RNs de risco;
- Indicar o tratamento precoce com base na melhor evidência disponível;
- Identificar os pacientes com maior risco de evolução para choque séptico e estabelecer tratamento precoce e adequado.

## 3. JUSTIFICATIVAS

A sepse neonatal é uma das condições mais graves de um neonato criticamente enfermo e é importante causa de morbidade e mortalidade. A incidência é elevada, especialmente nos recém-nascidos pré-termo (RNPT). A morbidade e mortalidade significativas justificam a preocupação com o diagnóstico e antibioticoterapia adequados, acompanhados do manejo apropriado dos distúrbios metabólicos, respiratórios e hemodinâmicos.

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRT.UTIUN.008 – Página 3/15	
Título do Documento	SEPSE NEONATAL TARDIA	Emissão: 01/07/2024	Próxima revisão: 01/07/2026
		Versão: 01	

#### 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Pacientes neonatos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI-NEO) e na Unidade de Cuidados Intermediários (UCI) do Hospital da Universidade Federal da Grande Dourados (HU-UFGD).

#### 5. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES

- Cabe a equipe médica das unidades avaliar precocemente os neonatos com risco de sepse tardia, prescrever adequado tratamento com a devida escolha e justificativa dos antimicrobianos e avaliar sistematicamente a resposta dos RN ao tratamento;
- Cabe à equipe de enfermagem a administração adequada e em tempo hábil do medicamento, bem como identificação dos sinais e sintomas de alerta, na avaliação do protocolo;
- Cabe ao médico infectologista da UVS/*Stewardship* a avaliação do antimicrobiano prescrito pelo médico pediatra/neonatologista e em caso de necessidade, discutir caso a caso com a equipe médica da unidade;
- Cabe à equipe de Gerenciamento de Antimicrobianos (*Stewardship*), em conjunto com a equipe assistencial neonatal, participar nas etapas de planejamento, desenvolvimento e avaliação dos protocolos; monitorar o desenvolvimento e execução das ações previstas; consolidação dos dados, análise dos casos e acompanhamento de ações corretivas / melhorias;
- Cabe à equipe da Farmácia, acompanhar, avaliar a prescrição medicamentosa e se necessário, contactar a equipe médica da unidade e dispensar o medicamento prescrito com segurança.

#### 6. HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

##### 6.1. Fatores de risco

- Prematuridade;
- Quebra de barreiras naturais: lesões e lacerações de pele e mucosa;
- Procedimentos invasivos: cateteres venosos, ventilação mecânica;
- Uso prévio de medicamentos: Bloqueadores H2, Inibidores da bomba de prótons, Corticóide pós-natal, **Cefalosporinas**;

Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO</b>	PRT.UTIUN.008 – Página 4/15	
Título do Documento	<b>SEPSE NEONATAL TARDIA</b>	Emissão: 01/07/2024 Versão: 01	Próxima revisão: 01/07/2026

- **Atenção:** Uso prolongado de antibioticoterapia empírica: uso por mais de 5 dias de antibioticoterapia empírica para sepse neonatal precoce aumenta a incidência de sepse neonatal tardia, especialmente em unidades com escasso uso de leite materno e excesso de prescrição de cefalosporinas de terceira e quarta geração;
- Jejum prolongado;
- Uso de nutrição parenteral prolongada;
- Mal formações: sistema nervoso central; anomalia do trato urinário, patologias do trato gastrointestinal.

## 6.2. Manifestações Clínicas da sepse neonatal

A sepse neonatal é uma síndrome clínica com alterações hemodinâmicas e outras manifestações clínicas sistêmicas decorrentes da presença de microrganismo patogênico (bactéria, vírus ou fungo) em fluido normalmente estéril, tais como sangue ou líquido, no primeiro mês de vida. A sepse neonatal é importante causa de sequelas neurocognitivas e de mortalidade neonatal. A sepse neonatal é classificada, quanto ao momento de aparecimento, em precoce ou tardia. Considera-se sepse neonatal precoce quando o quadro clínico aparece nas primeiras 72 horas de vida e como sepse neonatal tardia a que se inicia após 72 horas de vida e é mais frequente em recém-nascidos de muito baixo peso que permanecem internados um UTI neonatal por longo período ou em RNPT tardios ou de termo que necessitem internação prolongada. As manifestações clínicas na sepse neonatal são muito variadas e inespecíficas.

As infecções de início tardio podem ser adquiridas pelos seguintes mecanismos:

- Transmissão vertical, resultando em colonização neonatal inicial que evolui para infecção posterior.
- Transmissão horizontal a partir do contato com prestadores de cuidados ou fontes ambientais. Os microrganismos hospitalares são os principais agentes, como, por exemplo, bactérias gram positivas (*Staphylococcus coagulase-negativa*, *Staphylococcus aureus*), bactérias gram-negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp* e *pseudomonas sp*) e fungos (*Candida sp*).

Os sinais clínicos são de diferentes sistemas e podem ser agrupados da seguinte forma:

- Apneia, dificuldade respiratória, cianose;
- Taquicardia ou bradicardia, má perfusão ou choque;
- Irritabilidade, letargia; hipotonia, déficit de sucção, convulsões;
- Distensão abdominal, vômitos, intolerância alimentar, resíduo gástrico, hepatomegalia;

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRT.UTIUN.008 – Página 5/15	
Título do Documento	SEPSE NEONATAL TARDIA	Emissão: 01/07/2024 Versão: 01	Próxima revisão: 01/07/2026

- Icterícia inexplicável;
- Instabilidade térmica (hipotermia ou hipertermia);
- Petéquias ou púrpura;
- Instabilidade glicêmica.

## 7. EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS

O isolamento de bactérias patogênicas de uma hemocultura é o padrão-ouro para confirmar o diagnóstico de sepse neonatal. O isolamento da flora cutânea (por exemplo, difteróides e estafilococos coagulase-negativos) em cultura sugere contaminação em vez de infecção, embora os estafilococos coagulase-negativos possam ser patogênicos em pacientes com cateteres vasculares de demora ou outros dispositivos.

Em alguns casos, um patógeno pode não ser isolado na cultura (taxa de positividade de hemocultura em neonatologia é extremamente baixa, em decorrência, muitas vezes, de quantitativo mínimo de sangue coletado), mas o recém-nascido tem um curso clínico preocupante para sepse (por exemplo, instabilidade de temperatura contínua; sintomas respiratórios, cardiocirculatórios ou neurológicos contínuos não explicados por outras condições; ou anormalidades laboratoriais contínuas sugestivas de sepse (isto é, pleocitose do líquido cefalorraquidiano, proporção elevada de contagem total de neutrófilos imaturos ou proteína C reativa elevada). Um composto de avaliação observacional e testes laboratoriais em série são normalmente usados para fazer um diagnóstico de provável sepse.

Lactentes com sintomas leves e/ou transitórios (ou seja, febre isolada ou outros sintomas que remitem rapidamente) que permanecem com boa aparência com valores laboratoriais normais e culturas negativas em 48 a 72 horas provavelmente não apresentam sepse. A antibioticoterapia empírica deve ser descontinuada após 48 a 72 horas nesses neonatos.

### 7.1. Exames laboratoriais indicados

O isolamento de uma bactéria patogênica de uma hemocultura é o método confirmatório para o diagnóstico de sepse neonatal. No entanto, há um lapso de tempo significativo antes que os resultados das hemoculturas estejam disponíveis, além disso, as hemoculturas podem levar a resultados falso-negativos. Por isso, a avaliação clínica e os exames laboratoriais são usados para identificar neonatos com risco significativo de sepse, de modo que o tratamento com antibióticos empíricos possa ser iniciado enquanto se aguarda os resultados da hemocultura.

A avaliação laboratorial de sepse tardia inclui:

- **Hemograma:** Estudos mostram que leucopenia (< 5.000/mm<sup>3</sup>); neutropenia (17.670/

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRT.UTIUN.008 – Página 6/15	
Título do Documento	SEPSE NEONATAL TARDIA	Emissão: 01/07/2024 Versão: 01	Próxima revisão: 01/07/2026

mm<sup>3</sup>), leucocitose (> 20.000/mm<sup>3</sup>); índice neutrofilico (razão de neutrófilos imaturos sobre totais)  $\geq 0,2$  (razão I / T  $\geq 0,2$ ) e plaquetopenia são sugestivos de sepse neonatal. No entanto, nenhum dos testes foi suficientemente sensível para prever de forma confiável sepse neonatal.

- **PCR:** Está aumentada em condições inflamatórias, incluindo sepse. Uma única medida de PCR não é útil no diagnóstico de sepse neonatal. No entanto, a avaliação sequencial dos valores de PCR pode ajudar a apoiar o diagnóstico de sepse. Se o nível de PCR permanecer persistentemente normal, a sepse bacteriana neonatal é improvável.
- **Hemocultura:** Volume mínimo de sangue de 1 mL. Idealmente coletar 2 mL. De preferência coletar duas amostras em sítios distintos e de forma separada no mesmo dia ou em dias consecutivos.
- **Líquor** (rotina e cultura): Deve ser realizada idealmente antes do início dos antibióticos quando a suspeita clínica de sepse é alta, principalmente aqueles com doença crítica. No entanto, a punção lombar deve ser adiada se o procedimento comprometer a condição clínica do lactente ou se o procedimento atrasar o início dos antibióticos.
- **Urina** (Rotina, Gram e urocultura): A cultura de urina obtida por cateter ou punção vesical deve ser incluída na avaliação de sepse tardia.
- **Outras culturas de potencial foco de infecção:** as culturas devem ser obtidas de qualquer outro foco potencial de infecção (por exemplo, drenagem ocular purulenta ou pústulas, líquido peritoneal).
- Outros exames: bioquímicos, lactato e coagulograma;
- Radiografia de tórax (se necessário);
- Radiografia de abdome (se necessário);
- Ultrassom transfontanelar (se necessário)
- Ecocardiograma (se necessário ecocardiograma funcional).

## 8. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO

O melhor esquema terapêutico deve ser orientado conforme o perfil epidemiológico da UTI-NEO/UCI e/ou germe detectado, porém, devido à baixa positividade rotineira das culturas no setor, um perfil microbiológico robusto ainda não foi viável. O neonato que evoluir de maneira insatisfatória e se seus exames persistirem alterados, substituir esquema de acordo com culturas e a rotina do serviço, sob orientações da CCIRAS.

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRT.UTIUN.008 – Página 7/15	
Título do Documento	SEPSE NEONATAL TARDIA	Emissão: 01/07/2024 Versão: 01	Próxima revisão: 01/07/2026

Deve-se evitar o uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro.

Deve-se iniciar a antibioticoterapia empírica precocemente (<60min após diagnóstico).

### 8.1 RN admitidos da comunidade

Os neonatos admitidos na comunidade apresentam menor risco de infecção por um patógeno multirresistente. O esquema empírico recomendado para sepse sem foco definido é Ampicilina + Gentamicina (ou Amicacina). Em caso de suspeita de meningite iniciar Ampicilina + Cefalosporina de espectro estendido: Cefotaxima, ou Cefepime. O esquema inicial deve ser reavaliado de acordo com resposta clínica e resultado de culturas.

### 8.2 RN hospitalizados desde o nascimento

Em bebês com sepse de início tardio, a escolha da antibioticoterapia empírica deve ser baseada no provável microrganismo e seu padrão de suscetibilidade aos antibióticos para a unidade de internação, além do tempo de internação e o uso prévio de antimicrobianos.

Iniciar esquema empírico com Oxacilina e Amicacina.

Se suspeita de meningite tardia: suspender Amicacina e iniciar Cefepime.

Se isolamento de agentes em hemocultura, descalonar ou adequar conforme o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos.

Esquema secundário: Cefepime + Vancomicina (evitar uso empírico de Cefalosporina e Vancomicina).

Após 48-72h de tratamento, repetir hemocultura.

Se falha terapêutica (clínico-laboratorial), escalonar antibióticos. \Considerar carbapenêmicos e/ou vancomicina.

Em caso de **hemocultura ou urocultura positiva com gram-negativos e sem possibilidade de punção lombar**, a terapia pode ser substituir para Cefepime.

**Hemocultura ou urocultura positiva com gram-negativo, com resultado de líquido sem alteração**, manter Aminoglicosídeo até definição do agente etiológico. Considerar nova punção se líquido normal nas primeiras 48 a 72 horas, avaliando a evolução clínica no RN, e a possibilidade de um líquido negativo coletado precocemente.

**Líquor com isolamento de gram-negativo**, recomenda-se modificar a terapia para Cefepime (avaliar o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos).

Se **cultura de líquido positiva** recomenda-se nova punção lombar em 48 a 72 horas para avaliar a esterilização do líquido e eficácia terapêutica. Caso a cultura se mantiver positiva,

Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO</b>	PRT.UTIUN.008 – Página 8/15	
Título do Documento	<b>SEPSE NEONATAL TARDIA</b>	Emissão: 01/07/2024 Versão: 01	Próxima revisão: 01/07/2026

avaliar doses e suspeitar de complicações (solicitar exames de imagem).

Se isolamento do **Staphylococcus coagulase-negativo em somente uma hemocultura**, valorizar a evolução clínica do paciente, em especial se houver crescimento do agente nas primeiras 48 horas da coleta. O crescimento após esse período sugere contaminação.

**Se suspeita de infecção no trato gastrointestinal por bactérias anaeróbias**, adicionar **Metronidazol** ao esquema terapêutico.

**Se infecção fúngica confirmada (candidemia) a Anfotericina B** é geralmente o agente preferido para a terapia inicial da candidíase disseminada (candidemia), embora a escolha idealmente deva ser orientada pelo padrão de suscetibilidade do isolado e a penetração nos sítos de infecção. O **Fluconazol** é uma opção aceitável se o isolado for suscetível e a infecção do sistema nervoso central tiver sido excluída. Embora a anfotericina B seja eficaz no tratamento da maioria das infecções invasivas neonatais por Candida, algumas espécies de Candida são menos sensíveis (por exemplo, Candida glabrata e Candida krusei) ou resistentes (por exemplo, Candida lusitanae) à Anfotericina B.

Alternativamente, o **Fluconazol** é outra terapia de primeira linha apoiada. Devido à sua meia-vida prolongada e grande volume de distribuição em neonatos, uma dose de ataque pode ser necessária para atingir rapidamente a atividade antifúngica adequada. O **Fluconazol** somente está indicado em casos controlados, sem uso prévio de azóis, como última opção devido risco de resistência.

A **Micafungina** (equinocandina padronizada na instituição) é uma alternativa nesses casos. É eficaz, bem tolerada e com efeitos colaterais mínimos. Possui baixa penetração no sistema urinário e no sistema nervoso central (SNC). Doses mais altas devem ser usadas em casos suspeitos ou comprovados de envolvimento do SNC. Além disso, doses mais altas são necessárias para atingir níveis adequados à medida que o peso corporal diminui. Portanto, bebês com depuração muito alta, necessitam de altas doses de Micafungina.

A duração recomendada do tratamento depende da extensão da propagação da doença. Na candidemia, o tratamento deve ser continuado por **2 semanas após a depuração das hemoculturas e até a resolução dos sinais e sintomas de candidíase invasiva**.

Para infecção do SNC, o tratamento deve ser continuado por pelo menos 3 semanas e até que todos os sinais, sintomas, anormalidades no LCR, e as anormalidades de imagem foram resolvidas.

Para infecção do trato urinário, recomenda-se terapia por 10 a 14 dias.

Medidas adicionais a serem tomadas em pacientes com candidíase invasiva persistente ou refratária incluem:

- Todos os materiais estranhos potencialmente contaminados devem ser removidos (por exemplo, CVC, cateteres urinários, drenos de ventriculostomia).
- Pode ser útil obter estudos de imagem de acompanhamento (por exemplo,

Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO</b>	PRT.UTIUN.008 – Página 9/15	
Título do Documento	<b>SEPSE NEONATAL TARDIA</b>	Emissão: 01/07/2024 Versão: 01	Próxima revisão: 01/07/2026

ultrassonografia da cabeça, fígado, baço, rins e bexiga) para identificar fontes focais de infecção que não eram aparentes na avaliação inicial. O uso de outras modalidades de imagem (por exemplo, tomografia computadorizada, ressonância magnética) pode ser justificado em alguns casos.

- A ressecção cirúrgica do tecido infectado pode ser necessária se a terapia antifúngica sistêmica não for bem-sucedida na erradicação da infecção ou se o tecido infectado causar comprometimento funcional (por exemplo, uma massa fúngica urinária causando obstrução urinária ou uma massa atrial direita causando comprometimento hemodinâmico).

**Se presença de fatores de risco para infecção fúngica**, como peso < 1.500g, idade estacional < 32 semanas, colonização de múltiplos sítios por Candida, intubação orotraqueal, presença de cateter venoso central, exposição a antibióticos de amplo espectro, uso de corticosteróides; uso de nutrição parenteral total prolongada; exposição a bloqueadores H2 e inibidores de bomba de prótons e falha de resposta clínica associado a plaquetopenia, considerar uso de Anfotericina B.

Se não for possível punção líquórica, manter doses de antibióticos para cobertura de Sistema Nervoso Central.

Se em **48 horas de tratamento**, hemograma e PCR normais, hemocultura negativa e RN com boa evolução clínica, suspender antibióticos e observar por 72 horas.

- Observação: Para as doses dos antimicrobianos, consultar o livro NeoFax® Drug Monograph Summary – Micromedex.

#### **Duração do tratamento:**

- Sepse com hemocultura negativa sem foco: tratamento por 7 dias.
- Sepse com hemocultura positiva sem foco: tratamento por 10 dias.

#### Se isolamento de:

- Staphylococcus coagulase negativa: tratamento por 7 dias.
- Staphylococcus aureus: tratamento por 14 dias, se sem complicações;
- Bastonetes Gram-negativos: tratamento por 14 dias. Se meningite, tratar por 21 dias;
- Artrite/Osteomielite: 28 dias, no mínimo. Acompanhamento em conjunto com Ortopedia.
- Pneumonia: 10 a 14 dias;
- Infecção do trato urinário: 7 a 10 dias;
- Meningite: tratamento por 14 dias se infecção por gram-positivo ou 21 dias se por

Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO</b>	PRT.UTIUN.008 – Página 10/15	
Título do Documento	<b>SEPSE NEONATAL TARDIA</b>	Emissão: 01/07/2024	Próxima revisão: 01/07/2026
		Versão: 01	

gram-negativo. Se abscesso: tratamento por 4 a 6 semanas.

- Se infecção fúngica: tratamento por 14 dias após negatificação da hemocultura.

### 8.3. Manejo do Cateter Venoso Central na sepse tardia

Na suspeita de sepse, se o local de inserção do cateter apresentar sinais flogísticos, remover cateter imediatamente.

Em infecções de corrente sanguínea associada ao cateter causada por fungos, bactérias gram-negativas ou *Staphylococcus aureus*, realizar a remoção do cateter o mais breve possível.

Nas situações de infecções de corrente sanguínea em que o cateter central não foi removido inicialmente se, após adequação de antibióticos, as hemoculturas de controle permaneçam positivas, a remoção do cateter deverá ser realizada.

As infecções de corrente sanguínea por *Staphylococcus* coagulase negativa: Realizar hemocultura de controle com 48 horas de tratamento apropriado. O cateter poderá ser mantido mediante a negatificação da cultura e a melhora clínica da criança; caso hemocultura permaneça positiva, remover o cateter.

## 9. PREVENÇÃO

Lavagem de mãos e uso de álcool gel, na higienização das mãos, em todos os momentos necessários.

Protocolos apropriados e bem definidos de cuidados com cateteres intravasculares centrais e tubos endotraqueais.

Nutrição enteral precoce, de preferência com leite materno, reduzindo a necessidade ou o tempo de uso de cateter venoso central e nutrição parenteral total.

Precauções adicionais de contato - uso de capotes e luvas quando apropriado.

Uso criterioso de antimicrobianos, com objetivo de reduzir o risco de resistência bacteriana e fúngica (principalmente cândida).

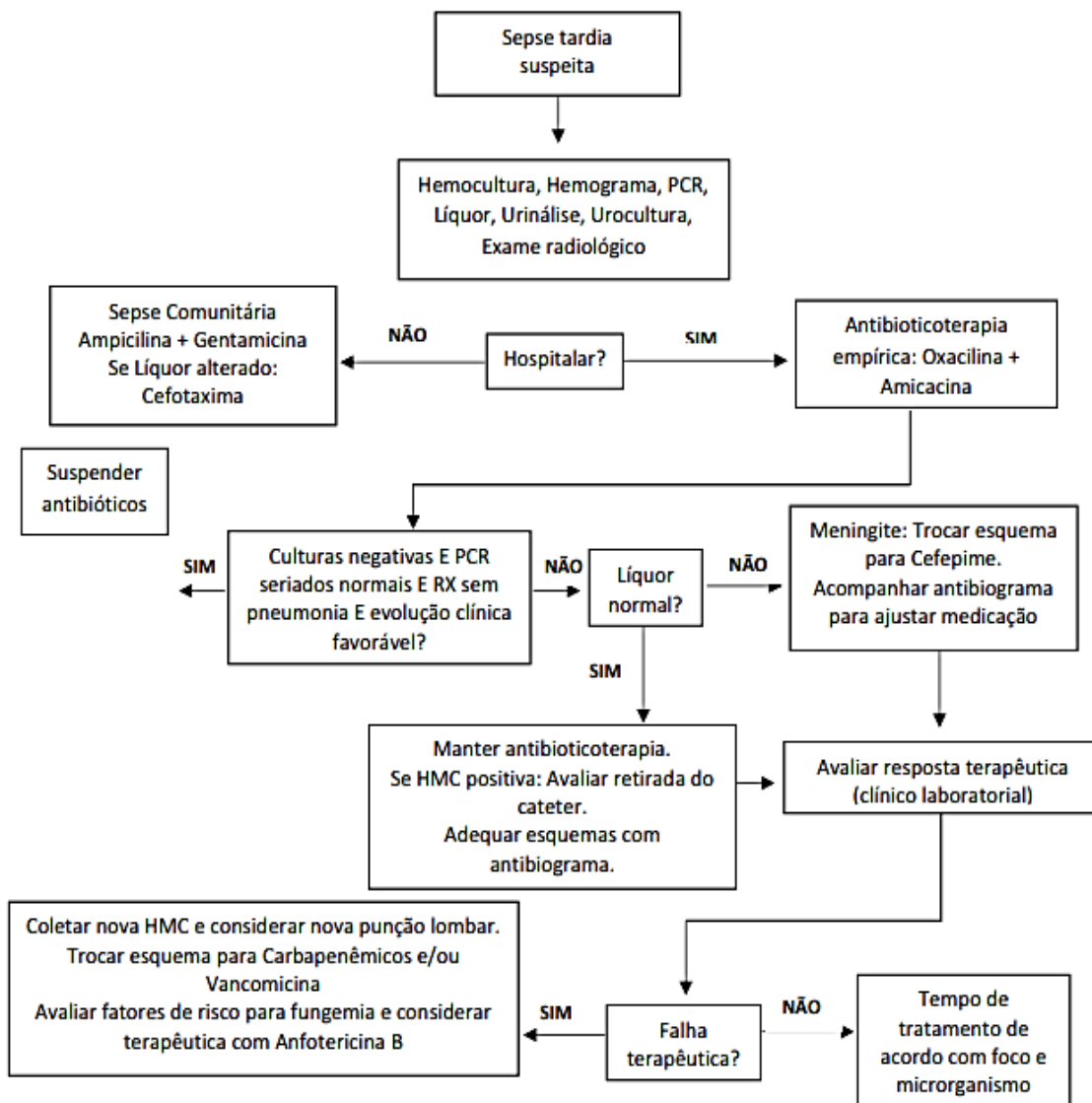
Vigilância de infecções por bactérias multirresistentes dentro da instituição.

Evitar uso de medicamentos, como inibidor de bomba de prótons, que reduzem a acidez gástrica, favorecem o crescimento bacteriano e propicia a translocação bacteriana; e os corticoides usar pelo menor tempo possível.

Educação continuada da equipe e família.

Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO</b>	PRT.UTIUN.008 – Página 11/15	
Título do Documento	<b>SEPSE NEONATAL TARDIA</b>	Emissão: 01/07/2024	Próxima revisão: 01/07/2026
		Versão: 01	

## 10. FLUXOGRAMA



Fonte: Protocolo – PRT.DMED.006. Abordagem da Sepse Neonatal Tardia. Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Hospital de Clínicas/EBSERH, 2021.

## 11. REFERÊNCIAS

Protocolo – PRT.DMED.006. Abordagem da Sepse Neonatal Tardia. Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Hospital de Clínicas/EBSERH, 2021;  
Up to date. Setembro, 2023;



Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO</b>	PRT.UTIUN.008 – Página 12/15	
Título do Documento	<b>SEPSE NEONATAL TARDIA</b>	Emissão: 01/07/2024	Próxima revisão: 01/07/2026
		Versão: 01	

Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al. Management of Neonates Born at  $\geq 35$  0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 2018; 142.

Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.

Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118:1207.

Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:523.

American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, 2021. p.707.

Jefferies AL. Management of term infants at increased risk for early-onset bacterial sepsis. *Paediatr Child Health* 2017; 22:223.

Rao SC, Srinivasjois R, Moon K. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12:CD005091.

Toy C. Medications. In: *Guidelines for acute care of the neonate*, 30, Fernandes CJ, Pammi M, Katakam L (Eds), Guidelines for acute care of the neonate, Houston, TX 2022-2023. p.300.

American Academy of Pediatrics. Tables of antibacterial drug dosages. In: *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, 2021. p.876.

Edwards, MS, Baker, CJ. Sepsis in the Newborn. In: *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11th ed, Gershon, AA, Hotez, PJ, Katz, SL (Eds), Mosby, Philadelphia 2004, p. 545.

Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127:817.

Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96:F4.



Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO</b>	PRT.UTIUN.008 – Página 13/15	
Título do Documento	<b>SEPSE NEONATAL TARDIA</b>	Emissão: 01/07/2024	Próxima revisão: 01/07/2026
		Versão: 01	

Maayan-Metzger A, Barzilai A, Keller N, Kuint J. Are the "good old" antibiotics still appropriate for early-onset neonatal sepsis? A 10 year survey. *Isr Med Assoc J* 2009; 11:138.

Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, 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.

Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 2006; 117:67.

Bryan CS, John JF Jr, Pai MS, Austin TL. Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. Relationship to drug resistance. *Am J Dis Child* 1985; 139:1086.

Gulian JM, Dalmaso C, Gonard V. Interaction of beta-lactam antibiotics on bilirubin-albumin complex: comparison by three methods, total bilirubin, unbound bilirubin and erythrocyte-bound bilirubin. *Chemotherapy* 1990; 36:91.

Martin E, Fanconi S, Kälin P, et al. Ceftriaxone--bilirubin-albumin interactions in the neonate: an in vivo study. *Eur J Pediatr* 1993; 152:530.

Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis* 2011; 11:279.

Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, et al. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:273.

Gwee A, Cranswick N, McMullan B, et al. Continuous Versus Intermittent Vancomycin Infusions in Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2019; 143.

Plan O, Cambonie G, Barbotte E, et al. Continuous-infusion vancomycin therapy for preterm neonates with suspected or documented Gram-positive infections: a new dosage schedule. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:F418.

American Academy of Pediatrics. Serious neonatal bacterial infections caused by Enterobacteriaceae (including septicemia and meningitis). In: *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd Ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.311.

Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near-term previously healthy neonates. *Pediatrics* 2006; 118:874.



Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO</b>	PRT.UTIUN.008 – Página 14/15	
Título do Documento	<b>SEPSE NEONATAL TARDIA</b>	Emissão: 01/07/2024 Versão: 01	Próxima revisão: 01/07/2026

Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th ed, Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, et al (Eds), Elsevier, 2014. p.217.

Polin RA, Watterberg K, Benitz W, Eichenwald E. The conundrum of early-onset sepsis. Pediatrics 2014; 133:1122.

Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th ed, Remington JS, et al (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2010. p.222.

Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatr Clin North Am 2004; 51:939.

Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Capparelli E. Immunotherapy in neonatal sepsis: advances in treatment and prophylaxis. Curr Opin Pediatr 2009; 21:177.

INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. N Engl J Med 2011; 365:1201.

Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD001239.

Pammi M, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2011; :CD003956.

Schibler KR, Osborne KA, Leung LY, et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor administration to newborn infants with neutropenia and clinical signs of early-onset sepsis. Pediatrics 1998; 102:6.

Carr R, Modi N, Doré C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. Cochrane Database Syst Rev 2003; :CD003066.

Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD004205.

Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2020; 3:CD007137.

Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, et al. Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis. Pediatrics 2016; 137:e20153684.



Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO</b>	PRT.UTIUN.008 – Página 15/15	
Título do Documento	<b>SEPSE NEONATAL TARDIA</b>	Emissão: 01/07/2024 Versão: 01	Próxima revisão: 01/07/2026

Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. Pediatrics 2016; 138.

Payne NR, Burke BA, Day DL, et al. Correlation of clinical and pathologic findings in early onset neonatal group B streptococcal infection with disease severity and prediction of outcome. Pediatr Infect Dis J 1988; 7:836.

Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. Pediatr Infect Dis J 2011; 30:937.

Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. Neonatal sepsis workups in infants  $\geq$ 2000 grams at birth: A population-based study. Pediatrics 2000; 106:256.

## 12. HISTÓRICO DE REVISÃO

VERSÃO	DATA	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO
01	05/2024	Elaboração do Protocolo

<b>Elaboração</b> Andyane Freitas Tetila, médica infectologista, UVS/Stewardship. Magda Laíse Oliveira Tanaka, Farmacêutica, UFCLI/Stewardship. Natália Daiane Garoni Martins, médica neonatologista. Tatiane Nantes Ferreira Siena, Farmacêutica, UFCLI/Stewardship	Data: 14/05/2024
<b>Análise</b> Rodrigo Alexandre Teixeira – Chefe da DENF Paulo Serra Baruki – Chefe da DMED	Data: 25/06/2024 Data: 25/06/2024
<b>Validação</b> Fuad Fayez Mahmoud – STGQ	Data: 28/06/2024
<b>Aprovação</b> Alexandra Gomes Rossi – Chefe da UTIUN Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon – Gerente de Atenção à Saúde (subst.)	Data: 24/06/2024 Data: 01/07/2024

Assinado eletronicamente no processo SEI 23529.011361/2023-22