

SISTEMA DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA A DISTÂNCIA

PRO *RN*

PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO EM NEONATOLOGIA

ORGANIZADO PELA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA



Diretores acadêmicos

Renato S. Prociandy
Cléa R. Leone

Artmed/Panamericana Editora Ltda.



EDITORIAL MÉDICA
panamericana

Os autores têm realizado todos os esforços para localizar e indicar os detentores dos direitos de autor das fontes do material utilizado. No entanto, se alguma omissão ocorreu, terão a maior satisfação de na primeira oportunidade reparar as falhas ocorridas.

A medicina é uma ciência em permanente atualização científica. Na medida em que as novas pesquisas e a experiência clínica ampliam nosso conhecimento, modificações são necessárias nas modalidades terapêuticas e nos tratamentos farmacológicos. Os autores desta obra verificaram toda a informação com fontes confiáveis para assegurar-se de que esta é completa e de acordo com os padrões aceitos no momento da publicação. No entanto, em vista da possibilidade de um erro

humano ou de mudanças nas ciências médicas, nem os autores, nem a editora ou qualquer outra pessoa envolvida na preparação da publicação deste trabalho garantem que a totalidade da informação aqui contida seja exata ou completa e não se responsabilizam por erros ou omissões ou por resultados obtidos do uso da informação. Aconselha-se aos leitores confirmá-la com outras fontes. Por exemplo, e em particular, recomenda-se aos leitores revisar o prospecto de cada fármaco que planejam administrar para certificar-se de que a informação contida neste livro seja correta e não tenha produzido mudanças nas doses sugeridas ou nas contra-indicações da sua administração. Esta recomendação tem especial importância em relação a fármacos novos ou de pouco uso.

Estimado leitor

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

E quem não estiver inscrito no Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN) não poderá realizar as avaliações, obter certificação e créditos.

Sociedade Brasileira de Pediatria

Rua Santa Clara, 292. Bairro Copacabana
22041-010 - Rio de Janeiro, RJ
Fone (21) 2548-1999 – Fax (21) 2547-3567
E-mail: sbp@sbp.com.br
<http://www.sbp.com.br>

SISTEMA DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA A DISTÂNCIA (SEMCAD®) PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO EM NEONATOLOGIA (PRO/RM)

Artmed/Panamericana Editora Ltda.

Avenida Jerônimo de Ornelas, 670. Bairro Santana
90040-340 – Porto Alegre, RS – Brasil
Fone (51) 3025-2550 – Fax (51) 3025-2555
E-mail: info@semcad.com.br
consultas@semcad.com.br
<http://www.semcad.com.br>

SEPSE NEONATAL PRECOCE: DIAGNÓSTICO E CONDUTA

RITA DE CÁSSIA SILVEIRA
E RENATO S. PROCIANOY

Rita de Cássia Silveira é doutora em Pediatría pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Médica neonatologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Renato S. Procianny é professor titular de Pediatría na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Chefe do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

INTRODUÇÃO



A **sepse** é uma das principais causas de morbimortalidade durante o período neonatal. A incidência varia de um a oito casos para cada mil nascidos vivos, sendo que, nos recém-nascidos pré-termos com peso de nascimento inferior a 1.500 gramas, a incidência de sepse comprovada por cultura positiva está entre 11 e 25%.

Apesar dos avanços na terapia antimicrobiana, das medidas de suporte e da melhoria dos meios para o diagnóstico de fatores de risco perinatal, a taxa de mortalidade é, em média, de 25%.

O diagnóstico e a antibioticoterapia precoce, com apropriado manejo dos problemas metabólicos e respiratórios, podem reduzir de forma significativa os problemas relacionados à sepse neonatal.

O nosso enfoque nessa unidade didática será a **sepse neonatal precoce**, ou seja, casos que ocorrem nos primeiros seis dias de vida relacionados diretamente a fatores gestacionais e/ou do parto, com comprometimento multissistêmico e curso clínico muitas vezes fulminante, sendo o germe, quando identificável, originário do trato genital materno, como o *Streptococcus* do grupo B (SGB), *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*.





LEMBRAR

O **diagnóstico** da sepse neonatal precoce é **difícil**: os **sinais clínicos iniciais** podem ser **minimos ou inespecíficos**, muitas vezes as manifestações clínicas de uma cardiopatia congênita grave, por exemplo, simulam um quadro de sepse bacteriana.

Além disso, os **exames laboratoriais auxiliares apresentam sensibilidade e especificidades inferiores ao ideal esperado**. A presença do germe em culturas é considerada “padrão-ouro” para o diagnóstico, apesar da sensibilidade desse exame não ultrapassar 80%.

Como o quadro clínico pode apresentar uma evolução rapidamente desfavorável, fica-se temeroso em não tratar o paciente, especialmente o pré-termo que é imunodeficiente e, portanto, mais suscetível à infecção.

Em razão desses aspectos, é muito **comum o uso de antibioticoterapia em recém-nascidos que não estão realmente sépticos**. Os obstetras, freqüentemente, empregam antibioticoterapia para as mães durante o trabalho de parto para prevenir ou reduzir o risco de doença neonatal após ruptura prematura das membranas ovulares. A **conseqüência natural** é o **uso aumentado de antimicrobianos**, resultando na seleção de microrganismos nas unidades neonatais, com perda de sensibilidade aos antibióticos usualmente empregados.



É **comum o recém-nascido assintomático com alto risco para desenvolvimento de infecção receber antibioticoterapia empírica, mesmo sem evidência de germe** em hemoculturas e demais exames de culturas. Entretanto, é importante salientar que o risco de infecção num recém-nascido assintomático é baixo.

A rede americana de hospitais *Kaiser Permanente Medical Care Program* (KMCP) avaliou o uso de antimicrobianos em recém-nascidos com peso de nascimento igual ou superior a 2.000 gramas. Dentre os 18.299 recém-nascidos avaliados, 2.785 tiveram hemograma e hemocultura coletados por suspeita de sepse neonatal precoce, 853 usaram antibioticoterapia, mas somente 62 recém-nascidos apresentaram infecção (comprovada, provável ou possível).¹ O quadro a seguir, obtido a partir dos dados do estudo, resume o **uso abusivo de antibióticos na sepse neonatal precoce**.

Tabela 1

SEPSE NEONATAL PRECOCE: TRATAMENTO EMPÍRICO

Clínica	Percentual de infecção	Percentual de uso de antibiótico
Assintomático n = 1.275	1%	10,9%
Sintomático sem doença grave n = 1.328	2,3%	38,2%
Sintomático com doença grave n = 182	10,9%	79,1%

Modificado de Escobar GJ et al. *Pediatrics* 2000; 106: 256-263.

Em levantamento de estudo multicêntrico, foi observada uma mudança dos patógenos causadores de sepse neonatal precoce em recém nascidos de muito baixo peso, com predomínio de Gram-negativos e, também, maior resistência da *E. coli* à ampicilina, em função da quimioprofilaxia para doença estreptocócica materna rotineiramente utilizada.²

Em resumo, dois aspectos são importantes:

- nossos **protocolos assistenciais para tratamento antimicrobiano**, quando o recém-nascido é assintomático, **não devem ser baseados apenas na presença de fatores de risco maternos e neonatais**;
- a **presença de sinais clínicos no recém-nascido é o dado**, isoladamente, **mais preditivo de infecção**. É difícil errarmos quando tratamos recém-nascido sintomático.



LEMBRAR

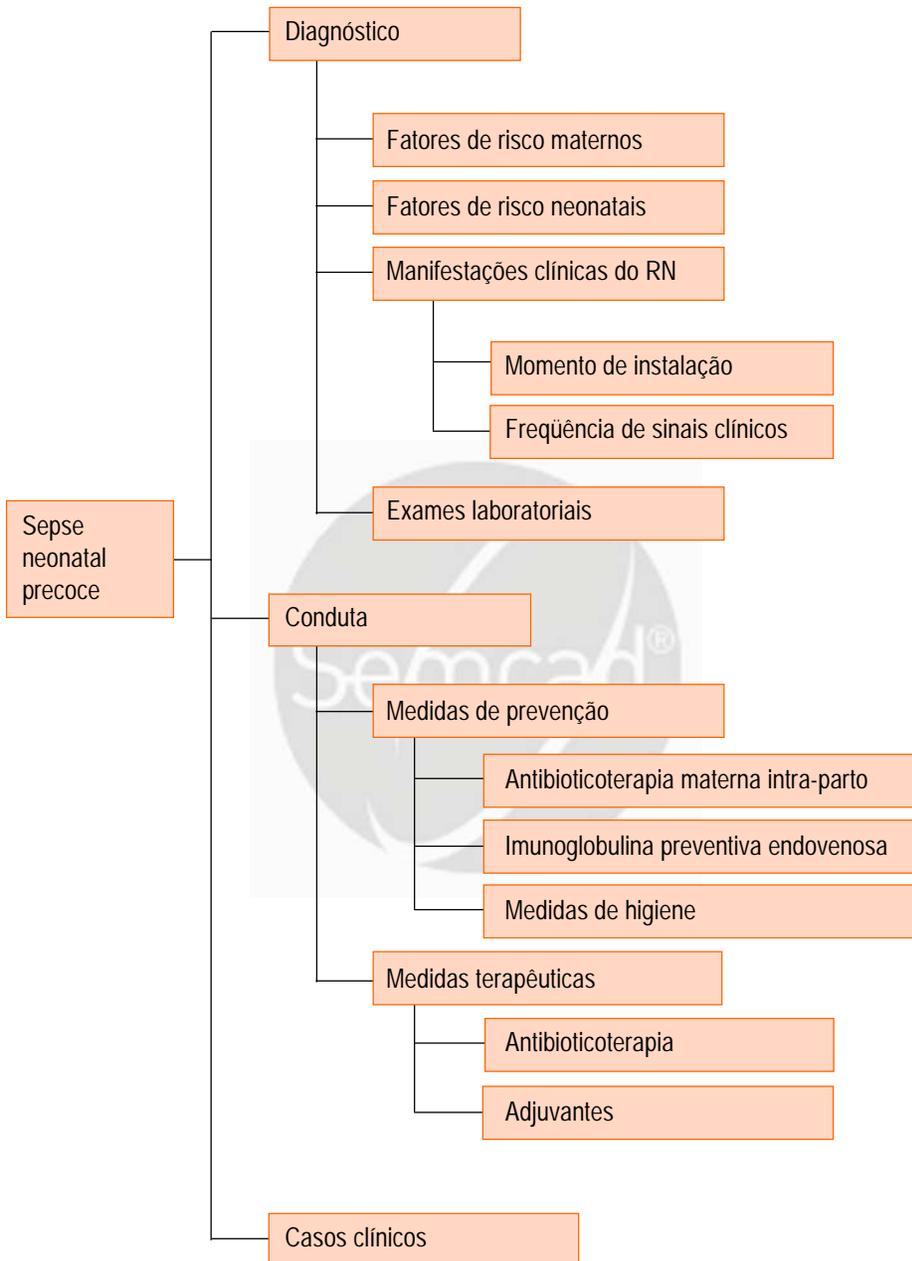
Uso excessivo de antibióticos favorece a resistência bacteriana.

OBJETIVOS

Esperamos que, ao final do estudo desta unidade, você esteja capacitado a:

- **sistematizar o diagnóstico clínico e laboratorial da sepse neonatal precoce**, estabelecendo critérios definidos para o diagnóstico, correlacionando dados clínicos com dados laboratoriais;
- **interpretar corretamente os resultados dos diversos testes laboratoriais empregados**;
- **conhecer testes laboratoriais auxiliares ao diagnóstico**, que poderão ser utilizados na prática clínica futura do pediatra ou neonatologista;
- **programar uma conscientização para o uso indiscriminado de antimicrobianos**, reduzindo as taxas de supertratamentos;
- **estabelecer medidas de prevenção** para sepse neonatal precoce;
- **sistematizar as condutas terapêuticas**, reconhecendo as medidas gerais, terapêuticas específicas e o tratamento coadjuvante para o recém-nascido séptico;
- **conhecer as possibilidades terapêuticas futuras** para o tratamento coadjuvante.

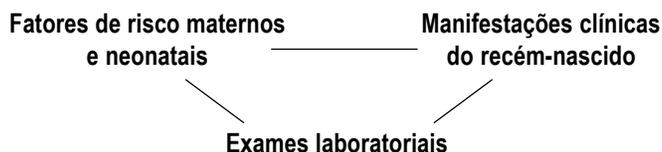
ESQUEMA CONCEITUAL



■ DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da sepse neonatal precoce **DEVE**:

- ser **o mais precoce possível**, em função da morbimortalidade da sepse precoce.
- estar baseado no tripé:



FATORES DE RISCO MATERNOS

Os fatores de risco maternos são os **achados clínicos e laboratoriais da história materna e perinatal**, que podem ser apresentados da seguinte forma:

- **febre materna**;
- **taquicardia fetal**, que pode estar relacionada ao sofrimento fetal secundário a um quadro clínico inicial de sepse. A presença de batimentos cardíacos fetais superiores a 180bpm está relacionada à maior incidência de sepse neonatal precoce. É importante **realizar monitorização anteparto (MAP) eficiente e cuidadosa**;
- **infecção do trato urinário suspeita ou comprovada**: exceto nos casos tratados no início da gestação e resolvidos antes do início do trabalho de parto, a infecção urinária materna está associada a um maior risco de infecção neonatal, provavelmente por aumentar as chances de trabalho de parto e nascimentos prematuros, além da frequência maior de corioamnionite;
- **antecedente de infecção materna por estreptococo do grupo B**;
- **ruptura prematura de membranas amnióticas (ROPREMA) por tempo superior a dezoito horas**. Diversos estudos colaborativos concluíram que a incidência de sepse em recém-nascidos de mães com bolsa rota por tempo superior a dezoito horas é de aproximadamente 1%;
- **gestação múltipla**: o primeiro gêmeo é mais suscetível à sepse neonatal precoce, principalmente quando o agente etiológico é o estreptococo. Este fator de risco ainda é controverso;
- **infecções do trato genital**, como:
 - corioamnionite;
 - líquido amniótico fétido;
 - leucorréia;
 - herpes genital;
 - papiloma vírus;
 - febre periparto;
 - hipertermia uterina.

A **infecção intra-amniótica** clinicamente evidente, também denominada **corioamnionite clínica**, complica 1 a 10% das gestações, podendo resultar em morbidade materna e morbimortalidade perinatal elevadas.



O **diagnóstico clínico de corioamnionite**, no entanto, algumas vezes é difícil, com **achados não-específicos**, devendo-se suspeitar dessa infecção na presença de:

- febre materna;
- hipertonia uterina;
- líquido amniótico purulento ou com odor fétido;
- leucocitose materna;
- taquicardia fetal.

O diagnóstico obtido por **exame anatomopatológico** de placenta é de fácil execução, mas seu resultado é raramente conhecido a tempo de influenciar o manejo clínico.



Na presença de corioamnionite, o **risco de sepse aumenta para 10 a 15% no recém-nascido a termo e 35 a 50% no pré-termo**.



Quais são os fatores de risco materno para a infecção neonatal?

.....

.....

.....

.....

FATORES DE RISCO NEONATAIS

Os fatores de risco neonatais estão diretamente **relacionados a antecedentes gestacionais e do periparto**:

- **Prematuridade**: é sem dúvida o **fator de risco mais importante**, responsável pela maior incidência de sepse neonatal precoce e que está frequentemente associado à:
 - pré-eclâmpsia materna;
 - baixo peso ao nascer;
 - asfixia perinatal.
- A **infecção estreptocócica materna** ainda é **causa comum de nascimentos prematuros**. O prematuro apresenta deficiências imunológicas, incluindo produção de imunoglobulinas, sistema complemento (frações C3 e C5), capacidades de opsonização e de fagocitose. Em função disso, o risco de infecção é oito a onze vezes maior do que nos recém-nascidos a termo.
- **Asfixia perinatal**: **escore de Apgar no quinto minuto inferior a sete** e **presença de bolsa rota** constitui **associação importante para risco de sepse neonatal precoce**. A asfixia grave causa neutropenia e redução das reservas medulares de neutrófilos.
- **Sexo masculino**: apresenta **duas a seis vezes mais chances de sepse neonatal precoce** do que o recém-nascido do sexo feminino. Especula-se que a deficiência de receptores para interleucina-1 no sexo masculino poderia predispor à infecção.

O quadro a seguir identifica os **fatores de risco para sepse neonatal** que indicam a **necessidade de investigação laboratorial**, para decidir a necessidade do uso de antibioticoterapia.

Tabela 2

FATORES DE RISCO PARA SEPSE NEONATAL	
Fatores de risco maiores	Fatores de risco menores
ROPREMA > 18 horas Febre materna intraparto (> 38°C) Corioamnionite Taquicardia fetal (BCF > 160bpm)	ROPREMA > 12 horas Febre materna (37,5-38°C) Lóquios fétidos Parto prematuro Colonização materna por SGB Gestação gemelar Apgar 5' < 7 PN < 1.500 gramas Leucocitose materna

Modificado de Cloherty JP. e AR. Stark; Neonatology 4 ed.1998.



LEMBRAR

Recém-nascido com um fator de risco maior somado a dois menores corresponde a **sepse presumível**. Nestes casos, deve-se **realizar sempre coleta de hemograma e hemocultura**, e, **após o resultado dos exames**, decidir o uso de antibiótico.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO RECÉM-NASCIDO



Os **achados clínicos** são **inespecíficos**. É **necessário correlacioná-los com fatores de risco maternos e neonatais para suspeitar de sepse e iniciar a investigação laboratorial no recém-nascido**. Achados como recusa alimentar, hipoatividade, irritabilidade, ou simplesmente a impressão de que o RN “não parece bem”, podem levar à suspeita de um quadro infeccioso.



Existem apresentações clínicas mais evidentes, como dificuldade respiratória (taquipnéia, gemência, retrações torácicas, batimentos de asas nasais), apnéia, letargia, febre ou hipotermia, icterícia sem outra causa determinante, vômitos e diarreia, ou ainda manifestações cutâneas, incluindo petéquias, abscesso e escleredema.^{3,4}

A fim de sistematizar esses achados clínicos e o diagnóstico de sepse neonatal, alguns autores em seus estudos estabeleceram critérios para o diagnóstico, na ausência de germe em exames de cultura.



Considera-se **sinal clínico de infecção a presença de pelo menos três das categorias referidas a seguir, ou duas destas categorias associadas a um ou mais fatores de risco materno**:^{5,6,7,8}

Tabela 3

SINAIS CLÍNICOS DE SEPSE NEONATAL

- Instabilidade térmica;
- Apnéia, bradipnéia, gemência, taquipnéia, retrações esternais e subcostais, batimentos de asas nasais e cianose;
- Hipotonia e convulsões;
- Irritabilidade e letargia;
- Sintomas gastrintestinais, como: distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico e dificuldade de aceitação alimentar;
- Icterícia sem causa definida (idiopática);
- Palidez cutânea, pele fria e sudorética, hipotensão e tempo de enchimento capilar superior a três segundos;
- Sinais de sangramento, com quadro clínico sugestivo de coagulação intra-vascular disseminada;
- Avaliação subjetiva: RN que “não parece estar bem”.

**LEMBRAR**

Presença de **três ou mais** sinais clínicos no recém-nascido **ou no mínimo dois** destes sinais, **associados a fatores de risco maternos** oferecem o diagnóstico de **sepsis clínica ou síndrome séptica**. Neste caso, **deve-se iniciar antibioticoterapia sem aguardar exames laboratoriais**.



Alguns achados clínicos de sepsis neonatal são inespecíficos, outros são mais evidentes. Nesse caso, que critérios podem ser utilizados pelo neonatologista a fim de realizar o diagnóstico no recém-nascido?

.....

.....

.....

.....



As manifestações clínicas da sepsis precoce podem ser classificadas de acordo com o **momento de instalação** e a **frequência de apresentação dos sinais clínicos**.^{1,9}

Momento de instalação

A **sepsis muito precoce** ocorre nas primeiras doze a 24 horas de vida. O recém-nascido apresenta um **quadro clínico fulminante**, evoluindo rapidamente para:

- dificuldade respiratória grave;
- déficit de perfusão periférica;
- taquicardia;
- hipotensão;
- choque.

A **sepsse precoce**, por sua vez, manifesta-se a partir do segundo até o quinto dia de vida. Os **sinais clínicos podem ser os mesmos**, mas sua **ocorrência é mais lenta** e o **diagnóstico** é, geralmente, **mais difícil**, confundindo-se com diversas doenças que apresentam clínica semelhante, como:

- **cardiopatias congênitas**, particularmente a hipoplasia do ventrículo esquerdo e coarctação de aorta;
- **transtornos metabólicos**, sendo comum hipoglicemia;
- hiperplasia adrenal congênita;
- erros inatos do metabolismo.



LEMBRAR

A **sepsse precoce** é **comum no recém-nascido muito prematuro**, com **peso inferior a 1.000 gramas** e que adquire sepsse por **germe relacionado a infecções nosocomiais**, sendo o **agente etiológico** mais encontrado, o **estafilococo coagulase negativo**.

Frequência dos sinais clínicos



Os sinais clínicos **mais freqüentes** são:

- **dificuldade respiratória**, como taquipnéia e cianose;
- **instabilidade térmica**, como hipotermia e hipertermia;
- apnéias;
- **distensão abdominal**, com resíduo gástrico e vômitos;
- taquicardia;
- **déficit de perfusão, hipotensão e choque**;
- **hipotonia e letargia**.

Os sinais clínicos **menos freqüentes** são:

- **convulsões**;
- **petéquias e púrpura**;
- **icterícia sem causa definida**;
- **pústulas e lesões impetiginizadas**.

A seguir, estudaremos mais detalhadamente as manifestações clínicas mais encontradas em diversos estudos com recém-nascidos que apresentam sepsse neonatal precoce.

Dificuldade respiratória

A dificuldade respiratória é a **apresentação mais comum**, ocorre em até 90% dos recém-nascidos. O **quadro clínico é variável**, abrange desde taquipnéia até insuficiência respiratória aguda grave, com necessidade de ventilação mecânica.



Os **sinais característicos** do **desconforto respiratório** são:

- taquipnéia;
- **apnéia** ou “pausa respiratória”;

- **retrações subcostais, intercostais ou esternais**, esta última é mais encontrada no prematuro;
- batimentos de asas nasais (BAN);
- gemência;
- cianose.



No recém-nascido prematuro, muitos desses sinais podem ser confundidos com a doença de membranas hialinas (DMH).

O **germe causador de sepse neonatal precoce** que freqüentemente provoca um quadro semelhante ao quadro de DMH é o *Streptococcus do grupo B*.

A história materna e os antecedentes de infecção perinatal contribuirão para o diagnóstico diferencial.

A apnéia secundária à sepse pode inicialmente ser confundida com apnéias da prematuridade. Na apnéia da prematuridade, o estado geral do recém-nascido é bom, ele encontra-se ativo e reage aos estímulos.

A **apnéia devido à sepse neonatal** é acompanhada de outros **sinais clínicos**, como:

- palidez;
- hipoatividade;
- recusa alimentar;
- instabilidade térmica;

O conjunto de manifestações clínicas é de grande valor para o diagnóstico diferencial da etiologia da apnéia.

Instabilidade térmica



Hipotermia ($tax < 36,5^{\circ}C$) ou **hipertermia** ($tax > 37,5^{\circ}C$), sendo a **hipotermia indicativa de maior gravidade**, como componente do “**choque frio**”.

Temperatura corporal normal não exclui sepse, mas a **presença de instabilidade térmica** é altamente **preditiva de infecção**.

O diagnóstico diferencial da hipertermia é importante devido à desidratação ou hiperaquecimento do recém-nascido (temperatura ambiental elevada ou excesso de roupas). Na **hipertermia devido à sepse**, geralmente o recém-nascido apresenta-se com **extremidades frias, apesar da elevada temperatura corporal**. A **hipotermia** é mais **freqüente no prematuro**, o qual pode apresentar **dificuldade maior que a esperada para manter sua temperatura corporal**.

Sintomas gastrintestinais



LEMBRAR

Sintomas gastrintestinais são observados em 35 a 40% dos casos de sepse neonatal precoce. Todo recém-nascido com **recusa alimentar, vômitos e distensão abdominal deve ser investigado quanto à presença de sepse neonatal.**

A **intolerância alimentar** é um **sintoma gastrintestinal precoce**, o recém-nascido apresenta **resíduo gástrico na forma de leite digerido, borrão ou até bilioso**, em seguida inicia com regurgitações e vômitos frequentes.



A presença de **diarréia ou fezes com sangue** são sinais de **enterocolite necrosante** que pode estar associada ao quadro séptico.

Alteração hemodinâmica

Alteração hemodinâmica é **frequente na sepse neonatal precoce**, principalmente quando o **agente etiológico é o estreptococo do grupo B**, cujo **comprometimento multissistêmico** é característico.



Os **sinais clínicos do choque séptico** são:

- **taquicardia;**
- presença de **freqüência cardíaca acima de 160bpm** de forma constante e sustentada;
- **dificuldade respiratória;**
- **redução do débito urinário:** diurese inferior a 1ml/kg/hora;
- **hipotensão arterial sistêmica:** pressão arterial média (PAM) **inferior a 30mmHg;**
- **má perfusão periférica:** tempo de enchimento capilar maior do que dois segundos;
- **pulsos periféricos fracos;**
- **reticulado cutâneo, palidez ou cianose.**

O **choque séptico**, freqüentemente, é acompanhado de **coagulação intravascular disseminada (CIVD)**, com:

- sangramento em locais de punção venosa,
- hematúria,
- petéquias,
- hepatoesplenomegalia.

É uma situação muito grave e com **elevada mortalidade.**



LEMBRAR

No choque séptico, é **importante afastar duas situações**, para adequado manejo:

- **hipovolemia**, devido à desidratação ou perda sangüínea, cujo tratamento imediato é reposição volumétrica (cristalóide e, após, hemoderivados se houver perda);
- **choque cardiogênico**, em função de cardiopatia congênita dependente do canal arterial. Neste caso, devemos iniciar de imediato com prostaglandina E-1 contínua endovenosa.

Icterícia idiopática sem causa definida

Na icterícia idiopática (sem causa definida), ocorre **elevação da bilirrubina conjugada em até um terço dos recém-nascidos com sepse neonatal precoce**, estando esta muito **associada à infecção por germe Gram-negativo, como a *E. coli***.



A fisiopatologia da icterícia associada à sepse **não é bem definida, não há comprometimento do hepatócito**, comportando-se como uma colestase.



1. Que germe pode apresentar sinais clínicos tanto de sepse neonatal quanto de doença de membranas hialinas?

.....

.....

.....

.....

2. Diferencie hipotermia de hipertermia, comentando sobre a importância de tal distinção.

.....

.....

.....

.....

3. Componha o quadro, indicando os sinais característicos de cada uma das manifestações clínicas da sepse neonatal precoce.

Manifestações	Sinais clínicos
Dificuldade respiratória	
Instabilidade térmica	
Sintomas gastrintestinais	
Alteração hemodinâmica	
Icterícia sem causa definida	

EXAMES LABORATORIAIS



O **isolamento do microrganismo patogênico em qualquer líquido ou secreção do organismo** é o “padrão ouro” e o **método mais específico para o diagnóstico de sepse neonatal**.^{10,11} No entanto, **todos os testes microbiológicos**, na prática, apresentam **uma sensibilidade muito baixa** para uma **situação de elevada mortalidade**, que é a sepse neonatal.

Os **exames laboratoriais coadjuvantes** empregados para o diagnóstico de sepse neonatal **não são específicos**, uma vez que avaliam a resposta inflamatória promovida pelo germe causador e não identificam o agente etiológico. Porém, a **utilização de uma associação de exames laboratoriais** tem apresentado **alta sensibilidade e boa acurácia diagnóstica** em diversos estudos publicados nas duas últimas décadas.

Para avaliarmos de forma crítica os testes diagnósticos, devemos estar familiarizados com alguns **termos estatísticos**, originados da comparação de um teste laboratorial com a presença ou não da doença estudada, neste caso, a sepse neonatal precoce. Os termos mais empregados são: **sensibilidade** e **especificidade**.



Sensibilidade é a **proporção de pacientes com a doença que o teste consegue detectar**, resultando positivo ou anormal. Um teste sensível raramente deixa de encontrar um recém-nascido séptico.

Especificidade é a **proporção de pacientes que não têm a doença** e cujo teste é confirmado por resultado negativo ou normal. Um teste específico raramente indicará que um recém-nascido saudável apresenta sepse neonatal.



LEMBRAR

A **eficácia** de um teste diagnóstico **depende da sensibilidade, da especificidade e da prevalência da doença na população na qual é aplicado**. Quando a prevalência é alta, como na sepse neonatal, a eficácia do teste é mais diretamente influenciada pela sensibilidade.

Testes sensíveis assumem maior importância quando a doença é muito grave, com elevada mortalidade e cujo diagnóstico e tratamento precoces podem modificar o curso da doença. A sepse neonatal é um exemplo clássico desta situação, portanto, não podemos correr o risco de não diagnosticar um recém-nascido potencialmente séptico.

A seguir, estudaremos detalhadamente o **valor dos testes microbiológicos e dos testes laboratoriais coadjuvantes**.

Hemocultura

Embora considerada “padrão-ouro”, a **sensibilidade da hemocultura ainda é baixa**, e a **eficácia** deste teste diagnóstico depende do **meio de cultura utilizado e do microrganismo**.



Resultados **falso-positivos** podem ocorrer **por contaminação do local de punção**. A forma de evitar tais resultados é uma coleta adequada e asséptica.¹² O método adequado para obtenção da hemocultura depende do sítio de punção e da assepsia da pele. O **sítio ideal** é a **punção venosa periférica**, mas pode-se obter sangue das artérias radial e umbilical.



A **veia umbilical** tem **alto índice de contaminação**, portanto, **não é recomendada para coleta de hemocultura**.

Para uma **adequada higiene da pele**, devemos empregar **algodão embebido em álcool a 70%** e, logo após, **clorohexidina ou iodopovidina**. Após esta desinfecção, é necessário esperar a pele secar para, então, realizar a punção sangüínea.

Pode-se distinguir um resultado positivo verdadeiro de contaminação, puncionando-se **dois sítios diferentes ao mesmo tempo**, realizando cultura da pele no local de punção ou, ainda, repetindo o teste com intervalo de doze a 24 horas, (medidas que não são empregadas na prática assistencial ao recém-nascido).¹⁰

Resultados **falso-negativos** ocorrem quando a mãe usou antibioticoterapia no periparto, quando o risco de hemoculturas no recém-nascido resultarem negativas é doze vezes maior, ou o volume obtido na coleta é pequeno. Nesses casos, recomendamos a obtenção de 0,5ml a 1ml de sangue, em uma amostra de hemocultura.^{13,14}



Em resumo, a **hemocultura** é um **método diagnóstico obrigatório**. Todo recém-nascido que apresenta sinais clínicos de sepse ou suspeita de infecção, não deverá iniciar antibioticoterapia antes da obtenção da hemocultura. No entanto, se houver forte suspeita, não é necessário aguardar seu resultado para iniciar com antibiótico, devido à gravidade e rápida evolução do quadro clínico no período neonatal.

Exame de líquor



O líquor é obtido por punção lombar e possibilita os exames:

- bacteriológico;
- bacterioscópico;
- contagem de células total e diferencial e
- bioquímica do líquor.



LEMBRAR

O **exame de líquor** é um **método rápido e preciso para o diagnóstico de meningite**. A associação de meningite neonatal e sepse neonatal tardia é freqüente, mas em recém-nascidos com sepse neonatal precoce sua incidência é muito baixa, 0,25/1.000 nascidos vivos.¹⁵

Kumar e colaboradores avaliaram 209 recém-nascidos com sepse neonatal (precoce e tardia), não encontrando nenhum caso de meningite e sepse precoce, e cinco (3%) casos na sepse tardia.¹⁶

Em função da reduzida incidência de meningite na sepse neonatal precoce, em recém-nascidos assintomáticos com fatores de risco para sepse neonatal precoce, a **punção lombar poderia ser retardada** e somente realizada **se a hemocultura for positiva**. Entretanto, é importante salientar que a **hemocultura não é um método adequado para descartar meningite**.

Diversos estudos encontraram uma proporção de 15 a 55% de recém-nascidos com meningite comprovada pelo exame bacteriológico de liquor com hemocultura negativa. Se tivesse sido utilizada hemocultura como indicação de coleta do liquor, não teria sido diagnosticado meningite nesses recém-nascidos. **A indicação de exame liquórico em recém-nascidos com suspeita de sepse precoce ainda é um assunto controverso.**



Em nossa opinião, a **punção lombar** está **indicada em todo recém-nascido sintomático candidato a tratamento antimicrobiano para sepse neonatal precoce**, desde que o mesmo tenha condições clínicas para o procedimento.



LEMBRAR

Nas situações em que o estado clínico do paciente não permita a realização da punção lombar, deve-se utilizar antibióticos em doses suficientes para meningite.

Urocultura

A urocultura é **útil no diagnóstico de infecção nosocomial (sepse tardia)**. Na sepse precoce, é muito difícil a obtenção de cultura de urina positiva. A urina deve ser obtida por **punção suprapúbica**, mas não é empregada na rotina de investigação de sepse neonatal precoce.



A urocultura está **indicada** na sepse neonatal precoce **somente** em **recém-nascido sintomático com diagnóstico pré-natal de má-formação do trato urinário**.

Cultura de aspirado traqueal



Embora a diferenciação entre colonização e infecção possa ser difícil quando se obtêm culturas de aspirado endotraqueal em neonatos cronicamente ventilados, as amostras de aspirado endotraqueal são úteis quando coletadas nas primeiras oito horas de vida, podendo ser utilizadas nos recém-nascidos que são intubados ao nascimento ou logo após, com o objetivo de identificar pneumonia congênita.

Sherman e colaboradores demonstraram uma positividade de 44% no aspirado traqueal de recém-nascidos com pneumonia e hemocultura com ausência de germes, porém a taxa de resultados falso-positivos também é elevada.¹⁷



Em função da praticidade do exame, recomendamos a **realização de cultura de aspirado traqueal logo após a intubação do recém-nascido e imediatamente antes da administração de surfactante pulmonar**, quando este for indicado.



1. Ainda que os testes microbiológicos sejam os mais específicos para o diagnóstico da sepse, que problema eles apresentam?

.....
.....
.....
.....

2. Com que termos estatísticos o neonatologista precisa estar familiarizado a fim de avaliar de forma crítica os testes, e a que eles se referem?

.....
.....
.....
.....

3. Com base no texto e em sua prática médica, comente os aspectos que você julga mais importantes no que se refere ao valor da hemocultura.

.....
.....
.....
.....

4. Que relações podem ser estabelecidas entre o uso da antibioticoterapia e a obtenção da hemocultura?

.....
.....
.....
.....

5. Em que circunstâncias a punção lombar é indicada?

.....
.....
.....
.....

Testes diagnósticos não-específicos (coadjuvantes)

Testes diagnósticos (**Tabela 4**) não-específicos (coadjuvantes) têm sido **empregados conjuntamente na prática clínica, na tentativa de identificar o recém-nascido infectado**. São testes

capazes de indicar infecção, porém, não identificam o microrganismo causador da sepse. Podem ser divididos em testes hematológicos e imunológicos.

Tabela 4

TESTES DIAGNÓSTICOS NÃO-ESPECÍFICOS (COADJUVANTES)

Testes hematológicos

- Leucograma;
- Alterações morfológicas dos neutrófilos;
- Plaquetas;
- Velocidade de hemossedimentação (VHS).

Testes imunológicos

São os reagentes de fase aguda no plasma, proteínas séricas produzidas principalmente no fígado como resposta a diversos estímulos inflamatórios, dentre eles, a sepse neonatal precoce.

- Proteína C-reativa;
- Citocinas: interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 β (IL-1 β);
- Outros reagentes de fase aguda, de utilidade diagnóstica limitada.

Testes hematológicos

Leucograma



LEMBRAR

A liberação dos leucócitos é dinâmica. Mesmo em condições normais, existe uma leucocitose nas primeiras doze a dezoito horas de vida. Considera-se leucocitose quando o número total de leucócitos é superior a 25.000.



Há inúmeras outras condições em que a leucocitose está presente, como:

- asfixia perinatal;
- febre materna;
- condições associadas ao estresse do trabalho de parto.

A leucopenia (número inferior a 5.000 leucócitos) também está associada à:

- asfixia,
- hipertensão materna,
- hemorragia periintraventricular,
- hemólise.¹⁰



LEMBRAR

Portanto, o leucograma é muito limitado para o diagnóstico de sepse neonatal, especialmente a sepse neonatal precoce.

A **leucopenia**, e, **principalmente**, a **neutropenia**, têm **maior valor diagnóstico**, com uma sensibilidade, em média, de 50%. A **neutropenia** (contagem de neutrófilos inferior a 1.000-1.500) é a **preditora mais fidedigna de sepse neonatal** dentre os parâmetros avaliados pelo leucograma e **reflete a gravidade da sepse neonatal**, porque representa uma depleção da reserva medular de neutrófilos, requerendo medidas terapêuticas específicas, como estudaremos na conduta terapêutica.

A **relação de neutrófilos imaturos** (mielócitos + metamielócitos + bastonados) e **neutrófilos totais** (relação I/T) é considerada de **valor preditivo para sepse**, quando seu índice for **igual ou superior a 0,2 (I/T 0,2)**.



A maior importância da **relação I/T 0,2** é que apresenta **elevado valor preditivo negativo (95 a 100%)**, ou seja, quando a **relação I/T for inferior a 0,2** é provável **que o recém-nascido não esteja infectado**.¹⁸

Alterações morfológicas dos neutrófilos

A fim de aumentar o valor diagnóstico do leucograma, alguns autores têm tentado demonstrar que **a presença de neutrófilos vacuolizados ou granulações tóxicas são prováveis indicadores de sepse**.^{10,18}

Contudo, as **alterações morfológicas não são específicas**, pois podem estar presentes em recém-nascidos saudáveis e podem ser causadas por **artefatos no sangue citratado**, quando a análise laboratorial é realizada mais de uma hora após coleta do material.

Plaquetas

Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm³) é encontrada em até 50% dos recém-nascidos com sinais de sepse neonatal. Pode estar associada à **coagulação intravascular disseminada** e maior gravidade do quadro. Apresenta **valor limitado no diagnóstico inicial de sepse**.

Com a **progressão da doença**, tem sido observada uma **redução das plaquetas**.

Velocidade de hemossedimentação (VHS)

Velocidade de hemossedimentação é um **teste diagnóstico pouco sensível e pouco específico**.

Resultados **falso-positivos** podem ocorrer com **hemólise**, e **falso-negativos** com **coagulação intravascular disseminada**, em que há um consumo de fibrinogênio que reduz a formação do empilhamento das hemácias (formação de *rouleaux*). VHS está alterado quando superior a 10mm nas primeiras 48 a 72 horas de vida do recém-nascido.



LEMBRAR

Na prática, este teste, quando alterado, tem algum **valor diagnóstico somente em associação com outros exames laboratoriais coadjuvantes e com clínica sugestiva de infecção**.

Testes imunológicos



Os **testes imunológicos “medem”** a resposta inflamatória promovida pela presença do microrganismo patogênico.

Philip e colaboradores, em publicação clássica da literatura, avaliaram a acurácia diagnóstica de testes individuais e associados (dois ou mais testes positivos) na sepse neonatal precoce.¹⁹

**LEMBRAR**

Os **cinco testes mais úteis** foram: **relação I/T $\geq 0,2$** ; **leucopenia**; **proteína C-reativa positiva**; **velocidade de hemossedimentação** (superior a 15mm na primeira hora) e **haptoglobina** (positiva > 25mg/dl).

A **proteína C-reativa**, na ocasião da realização do estudo, era **dosada de forma qualitativa**.



Na presença de resultados positivos em dois ou mais destes testes, a sensibilidade e a especificidade atingiram níveis mais satisfatórios (93 e 88%, respectivamente).

Quando avaliados isoladamente, estes testes apresentaram sensibilidade de 47% para PCR (proteína C-reativa) e 30% para VHS (velocidade de hemossedimentação) e especificidade de 78% para a relação I/T.

**LEMBRAR**

A combinação de **leucopenia e relação I/T 0,2** parece ser particularmente **expressiva para o diagnóstico precoce de sepse neonatal**.¹⁹

Proteína C-reativa (PCR)

A **elevação da PCR** tem sido um **marcador útil para sepse** em muitos estudos, apesar de seu valor preditivo negativo e sensibilidade não serem suficientemente elevados para que ela, unicamente, se constitua no teste diagnóstico definitivo.¹⁰

Mathers e Pohlhandt encontraram sensibilidade de 16% com PCR acima de 10mg/L na admissão de um quadro clínico inicial de sepse, mas a sensibilidade aumentou para 92% após 24 horas.²⁰



A **PCR não é um método adequado** para o **diagnóstico precoce de sepse neonatal precoce** porque sua **elevação é mais tardia na evolução do processo inflamatório**. Contudo, tem sido muito empregada no momento atual, em função dos avanços técnicos de dosagem laboratorial.

Utilizando-se a **técnica quantitativa por nefelometria**, os **resultados** são **muito superiores** ao **método qualitativo** empregado anteriormente.²¹

Método quantitativo: os valores de PCR considerados anormais diferem entre laboratórios, mas, de uma forma geral, são aqueles superiores a 10mg/L.



LEMBRAR

Atualmente, a **proteína C-reativa tem sido mais utilizada de forma seriada para acompanhamento da evolução do recém-nascido**. A redução rápida de seus níveis a valores próximos do normal (PCR<10 mg/L) afasta o diagnóstico inicial de sepse e nos autoriza a suspensão do antibiótico nas primeiras 72 horas, evitando o emprego excessivo de antimicrobianos.²¹

Citocinas

As citocinas têm sido estudadas como **marcadores fidedignos de infecção neonatal**, particularmente a **interleucina-6 (IL-6)**, o **fator de necrose tumoral- α (TNF- α)** e a **interleucina-1 β (IL-1 β)**.^{5,7,22}



As citocinas são proteínas, semelhantes aos hormônios, sintetizadas e secretadas em resposta a estímulos inflamatórios, por diversas células, especialmente os monócitos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos.

Interleucina-6



A interleucina-6 é o **maior indutor da síntese protéica hepática**, incluindo a proteína C-reativa, podendo ser detectada mais cedo que esta durante uma infecção bacteriana. Age como um **sinal na ativação de células T** e **induz a secreção de anticorpos pelas células B e diferenciação de células T citotóxicas**. Estimula a liberação de outras citocinas, principalmente TNF- α e IL-1.

A **IL-6** é um **marcador muito precoce no diagnóstico de sepse neonatal**, elevando-se várias horas antes do aumento da proteína C-reativa. A **sensibilidade** destes testes em conjunto pode atingir valores próximos a 100%, por isso a importância desses marcadores associados.²³

Diversos estudos obtiveram sensibilidade para IL-6 de 75 a 90% nas primeiras 24 horas de infecção, com redução acentuada da efetividade diagnóstica da IL-6 após 48 horas do início do quadro clínico e da suspeita de sepse.^{5,6,22,24}



A **IL-6** tem sido **dosada no sangue de cordão umbilical, a fim de relacionar corioamnionite materna com níveis elevados de IL-6 no cordão umbilical e diagnóstico precoce de sepse neonatal precoce**.²⁵

Fator de necrose tumoral- α (TNF- α)



O fator de necrose tumoral- α é o **principal mediador do choque séptico e da lesão tecidual difusa** e **regula a secreção de IL-1**.^{6,24} O pico plasmático do TNF- α ocorre após uma hora de endotoxemia experimental, com concentrações próximas de zero em três horas.²⁶

Este teste imunológico é de particular interesse no diagnóstico de sepse neonatal precoce. Quando utilizado em combinação com IL-6, pode apresentar sensibilidade de até 98,5%.²⁴

Interleucina-1 β



A interleucina-1 β é considerada um **pirogênio endógeno, atua na resposta febril do recém-nascido**, e tem sido descrita como **marcador de sepse neonatal**, embora sua **eficácia diagnóstica seja inferior a da IL-6 e TNF- α** .⁷

O **valor diagnóstico da IL-6, do TNF- α e da IL-1 β** é limitado pelo momento da coleta da amostra sangüínea, que deve ser o mais precoce possível a partir da suspeita de sepse neonatal, uma vez que a meia-vida dessas citocinas é muito curta.^{26,27}

Desta forma, é possível caracterizar a resposta inflamatória e o comportamento dos mediadores, principalmente **IL-6 e TNF- α** cuja associação tem demonstrado ser o melhor marcador para sepse no período pós-natal imediato.



LEMBRAR

Em estudo que realizamos, a **combinação de IL-6 e TNF- α** forneceu sensibilidade de 98,5% e valor preditivo negativo de 90%, havendo, portanto, **boas probabilidades de diagnóstico e de exclusão de infecção**.²⁴

Outros reagentes de fase aguda

Ceruloplasmina, haptoglobina, fibronectina plasmática e proteínas séricas amilóide A e α -1-ácido-glicoproteína são **reagentes de fase aguda** de um processo inflamatório ou infeccioso cuja **utilidade diagnóstica é limitada**.

Na **sepse neonatal**, há **redução significativa nos níveis de fibronectina plasmática**. Tal fato é um **indicador razoável de infecção**, porque também é observada redução dos seus níveis na doença de membranas hialinas e na asfixia perinatal. No entanto, oferece **pouca acurácia diagnóstica** se comparada com PCR, relação I/T e VHS, quando avaliadas isolada ou conjuntamente.^{10,20,21}



Sabe-se que o **conjunto de achados laboratoriais, inespecíficos** para o diagnóstico, **associado a fatores de risco maternos e do recém-nascido** indicam **alto risco** para **sepse neonatal precoce**.



1. Por que a neutropenia é uma preditora mais fidedigna de sepse neonatal do que a leucocitose e a leucopenia?

.....

.....

.....

.....

2. Que relação pode ser estabelecida entre a utilização da dosagem seriada da proteína C-reativa e o emprego de antimicrobianos?

.....

.....

.....

.....

3. Qual a importância da associação da proteína C-reativa e da interleucina-6 no diagnóstico da sepse neonatal precoce?

.....

.....

.....

.....

4. Segundo os autores, tanto os testes hematológicos quanto os imunológicos têm valor limitado no diagnóstico da sepse. Considerando cada um dos testes mencionados no texto, indique as razões que justificam tal limitação.

Testes	Causas do valor limitado no diagnóstico
Leucograma	
Alterações morfológicas dos neutrófilos	
Plaquetas	
Velocidade de hemossedimentação	
Proteína C-reativa	
Citocinas	
Outros reagentes de fase aguda	

■ CONDUTA

Após estabelecido o diagnóstico de sepse neonatal precoce, é importante o estabelecimento de condutas preventivas e terapêuticas para manejo dessa situação.

No quadro a seguir, apresentamos uma **abordagem sistematizada da conduta na sepse**.

Tabela 5

ABORDAGEM SISTEMATIZADA DA CONDUTA DA SEPSE
<p>Medidas de prevenção</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Antibioticoterapia materna intra-parto. ■ Imunoglobulina preventiva endovenosa. ■ Medidas de higiene: lavagem das mãos (mais relacionada com sepse tardia).
<p>Medidas terapêuticas</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Antibioticoterapia empírica ou específica. ■ Adjuvantes: <ul style="list-style-type: none"> • Gerais ou de suporte hemodinâmico; • Específicas: <ul style="list-style-type: none"> - Convencionais - Não-convencionais (nível experimental)

MEDIDAS DE PREVENÇÃO

Antibioticoterapia materna intra-parto



Em nosso meio, com o emprego da **antibioticoterapia intra-parto** foi encontrada uma **redução das taxas de infecção fetal e**, portanto, de **sepse neonatal em até doze vezes**.¹³



Recomendamos **administrar ampicilina**, um a dois gramas endovenosamente, na mãe **aproximadamente quatro horas antes do parto** nas seguintes **situações**:

- bolsa rota > 12 horas;
- corioamnionite materna clínica ou histológica;
- trabalho de parto prematuro sem causa estabelecida;
- história de sepse por estreptococo do grupo B.

Imunoglobulina preventiva endovenosa

O **uso preventivo de imunoglobulina endovenosa na sepse** foi inicialmente estudado, porque o **prematuro** apresenta **deficiência qualitativa e quantitativa de imunoglobulina**.

O transporte de imunoglobulina para o feto ocorre a partir de 32 semanas de gestação. O prematuro tem uma concentração média de imunoglobulina de 400mg/dL, já o recém-nascido a termo tem 1.000mg/dL. No entanto, **diversos estudos não evidenciaram vantagem na administração preventiva de imunoglobulina**.^{28,29}



Imunoglobulina endovenosa não está indicada na prevenção de sepse neonatal precoce.

Medidas de higiene

Medidas de higiene são de **extrema importância**, principalmente na prevenção da sepse neonatal tardia. Em prematuros com peso de nascimento inferior a 1.000 gramas, a incidência de sepse hospitalar é acima de 50%.

A higiene correta e adequada das mãos dos profissionais que trabalham nas unidades neonatais é uma **medida preventiva necessária independente se sepse precoce ou tardia**.



1. Quais são as indicações para a administração de ampicilina na mãe antes do parto?

.....

2. Que considerações devem ser feitas sobre o uso de imunoglobulina endovenosa na sepse?

.....

3. Qual é a importância das medidas de higiene na prevenção da sepse?

.....

MEDIDAS TERAPÊUTICAS

Antibioticoterapia

Já estudamos que os **sinais e sintomas da sepse neonatal precoce** são **sutis e inespecíficos**.



Uma vez estabelecido o diagnóstico, de acordo com os critérios que revisamos anteriormente, é necessário **iniciar com tratamento antimicrobiano empírico logo após coleta de culturais** (hemocultura, cultura de liquor e demais secreções, quando indicado).

Antibioticoterapia empírica

A **seleção de antibióticos** deve ser **baseada na história materna, na colonização materna** (quando conhecida), **e nas situações epidêmicas**. O tempo de tratamento deve ser baseado no encontro positivo de bactérias no recém-nascido e sua localização, evolução clínica e repetição do exame microbiológico.



É necessário, contudo, ter em mente as **possíveis seqüelas**, raras na sepse, porém frequentes na **enterocolite necrosante** e na **meningite**, que podem estar associadas a um quadro inicial de sepse.³⁰



Na escolha do antibiótico empírico, é necessário empregar uma associação, considerando quais são **os microrganismos mais encontrados na sepse neonatal precoce** e a **sensibilidade** destes.

Recomendamos o uso de **ampicilina (300mg/kg/dia)** associada com **gentamicina (5mg/kg/dia)** ou **amicacina (20mg/kg/dia)**.



Por que esta associação de antibióticos?

A **gentamicina** tem **ação sinérgica** com **ampicilina contra SGB** e é adequada para bacilos Gram-negativos entéricos de forma geral. A *Listeria* geralmente é suscetível à ampicilina e à gentamicina.

Em algumas unidades neonatais, o **uso continuado de gentamicina** pode **causar resistência antimicrobiana**, sendo necessário empregar **amicacina** no esquema de tratamento inicial.

A dose elevada de **ampicilina** tem por objetivo dar **cobertura** para uma **eventual infecção por Streptococcus do grupo B**.

Antibioticoterapia específica



A **sepse precoce**, em geral, apresenta a seguinte **distribuição etiológica**: **estreptococo do grupo B, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Klebsiella**, entre outros menos frequentes. A antibioticoterapia deve ser direcionada aos germes causadores.

O estafilococo coagulase negativo é comum no recém-nascido muito prematuro e com peso inferior a 1.000 gramas que adquire sepse por germe relacionado a infecções nosocomiais precocemente, já na primeira semana de vida.



Uma vez identificado o germe, no exame de cultura, podemos selecionar os melhores antibióticos. É recomendado usar a **associação** de dois antibióticos no tratamento inicial, e especificamente na sepse por Gram-negativo multirresistente, para evitar a aceleração de nova resistência.^{27,30}

Escherichia coli: **ampicilina** (300mg/kg/dia) associada **com gentamicina** (5mg/kg/dia) **ou amicacina** (15- 20mg/kg/dia).

Streptococcus agalactiae (*Streptococcus* do grupo B): **ampicilina** (300mg/kg/dia) ou **penicilina G cristalina** (400.000 U/kg/dia) **mais gentamicina** (5mg/kg/dia).

Staphylococcus coagulase negativo (*epidermidis*): **vancomicina** (20-45mg/kg/dia) e **amicacina** (15-20mg/kg/dia).

Listeria monocytogenes: **ampicilina** (300mg/kg/dia) e **gentamicina** (5mg/kg/dia).

As doses dos antibióticos variam conforme a idade gestacional e peso do recém-nascido, e devem ser corrigidas quando houver insuficiência renal, pelo cálculo da **taxa de filtração glomerular (TFG)**.



Obtemos a **taxa de filtração glomerular** pela fórmula:

$$\text{TFG} = K \times c(\text{cm}) / \text{Cr plasma}$$

onde **K=0,35-0,4** no recém-nascido prematuro e **0,45** no recém-nascido a termo.

O **tempo de tratamento** na **sepsis** e na **enterocolite necrosante** é de **dez a catorze dias**. Na **meningite por Gram-positivo** e por ***Streptococcus* do grupo B (SGB)**, o tratamento é de **catorze dias**, e por **Gram-negativo** é de **21 dias**, com acompanhamento neurológico.

Medidas terapêuticas adjuvantes

As medidas terapêuticas adjuvantes podem ser gerais ou específicas (convencionais e não-convencionais).

Generais ou de suporte hemodinâmico



Todo **recém-nascido com quadro de sepsis** deve receber o **tratamento em UTI**. As medidas de suporte são tão importantes quanto o uso de antibioticoterapia e consistem na **correção dos distúrbios que a infecção pode causar**. A **manutenção das variáveis hemodinâmicas é fundamental** para a sobrevivência do recém-nascido séptico e deverá observar:

- **controle da temperatura corporal:** a hipotermia duplica a mortalidade em recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500 gramas, pois esta é uma faixa de peso e de idade gestacional (> 32 semanas) de difícil controle da temperatura corporal, principalmente nas primeiras horas de vida;
- **controle da pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, diurese:** hipotensão, taquicardia e oligúria indicam choque séptico e manejo imediato das condições hemodinâmicas;
- **controle da saturação da oxiemoglobina:** manter saturação entre 90-94%, com oxigenioterapia, quando necessário;

- **controle da glicemia, infusão de soluções hidroeletrólíticas e suporte nutricional:** a manutenção da glicemia e das reservas energéticas é importante, porque a sepse produz um estado catabólico que se agrava quando o recém-nascido não tem reserva energética suficiente. A sepse grave pode tornar deficiente a utilização da glicose, e com isso causar hiperglicemia.



A **nutrição parenteral total (NPT) é necessária** nos **casos graves de sepse**. Quando os **transtornos da glicemia dificultam o emprego de NPT**, devemos **associar insulina contínua** em **conjunto** com a NPT. **Não devemos suspender a NPT!**

Em resumo, os **casos graves de sepse neonatal precoce** estão associados a **insuficiência respiratória e choque**, necessitando de:

- ventilação assistida ou administração de oxigênio;
- suporte cardiovascular;
- suporte hidroeletrólítico e metabólico;
- acesso venoso e possivelmente arterial;
- Nada por via oral (NPO), com a colocação de sonda nasogástrica, se necessário;
- transfusão de sangue ou hemoderivados, se necessário;
- anticonvulsivante e nutrição parenteral, se necessários.

Para manutenção das variáveis hemodinâmicas, é comum a necessidade de **expansão do volume intravascular** e, quando necessário, o emprego de **drogas vasoativas**.

A seguir, apresentamos um **esquema prático para tratamento do choque séptico**.

Tabela 6

ESQUEMA PRÁTICO PARA TRATAMENTO DO CHOQUE SÉPTICO

1. Dar volume:

- se recém-nascido de termo: aplicar 10ml/kg de solução fisiológica EV em dez minutos. Se PAM continuar abaixo de 30mmHg, repetir a infusão até seis vezes em uma hora.
- se recém-nascido prematuro: 10ml/kg de solução fisiológica até três vezes em uma hora, caso PAM continuar abaixo de 30mmHg.

2. Drogas inotrópicas:

- Dopamina: iniciar com dopamina 7,5mcg/kg/min EV simultaneamente com infusão líquida.
- Dobutamina: iniciar com dobutamina 10mcg/kg/min, se a infusão líquida e a dopamina não causarem reversão da hipotensão. Aumentar de 5 em 5mcg/kg/min a cada 30 minutos, se a PAM se mantiver abaixo de 30mmHg, até o máximo de 20mcg/kg/min EV, caso a hipotensão se mantenha.
- Adrenalina: iniciar com adrenalina na dose de 0,1mcg/kg/min EV, caso a infusão líquida e o uso combinado de dopamina e dobutamina não revertem a hipotensão, após 30 minutos do uso de dobutamina 20mcg/kg/min. Aumentar para 0,2mcg/kg/min, se a PAM se mantiver abaixo de 30mmHg, 30 minutos após a infusão com 0,1mcg.

3. Bicarbonato de sódio:

Infundir 2mEq/kg em sessenta minutos, se houver acidose metabólica (DB > -10) ou caso se mantiver hipotensão após a expansão líquida e ao uso de dopamina (após a primeira hora de tratamento).

Continua →

4. Corticosteróides:

- Hidrocortisona: 1mg/kg/dose EV de 12/12 horas se as medidas anteriores não revertirem a hipotensão. Iniciar hidrocortisona após trinta minutos do uso de adrenalina 0,2mcg/kg/min e a hipotensão se mantiver.

5. Hipertensão pulmonar:

verificar a saturação no membro superior direito e no membro inferior em caso de hipoxemia. Se a diferença for maior que 5%, iniciar com óxido nítrico NO na dose de 20 ppm.

6. Sinais de reversão do choque:

- tempo de enchimento capilar menor do que dois segundos;
- diurese maior do que 1ml/kg/hora;
- PAM igual ou maior do que 30mmHg ou superior à pressão arterial pulmonar, caso tenha hipertensão pulmonar.

Fonte: Protocolo Assistencial do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Medidas adjuvantes específicas

Tem sido estudada uma **variedade de terapêuticas suplementares** que podem ser úteis em situações críticas, como no **choque séptico**, **neutropenia** e **hipogamaglobulinemia**, no sentido de melhorar os defeitos qualitativos e quantitativos da **insuficiência imunológica** neonatal.

As **medidas adjuvantes convencionais mais importantes** são:

- **Imunoglobulina endovenosa: não tem sido recomendada na rotina do tratamento da sepse neonatal precoce.** Podemos utilizá-la quando tratamos um **prematureto extremo com sepse grave**, mas tal **uso é controverso**. Poderá ter alguma utilidade na **sepse tardia**, a fim de prevenir infecções de repetição.³¹



Não recomendamos a utilização de imunoglobulina endovenosa no tratamento da sepse neonatal precoce.

- **Transfusão de granulócitos:** apresenta **dificuldades técnicas** e **custo elevado**, o que limita o procedimento. Para a transfusão ser efetiva, **deve ser realizada o mais precocemente possível após estabelecido o diagnóstico** do quadro séptico.³²
- **Transfusão de plasma fresco congelado:** trata-se de uma **medida alternativa utilizada para expansão de volume**, e na **coexistência de coagulação intravascular disseminada (CIVD)**. Há ativação da cascata da coagulação e consumo de diversos fatores de coagulação, como resposta inflamatória presente na sepse. Plasma pode ser empregado para repor fatores de coagulação.

■ Exsanguíneo-transfusão

Os estudos disponíveis são obtidos através de observações clínicas e não avaliaram o efeito dos granulócitos que também serão transfundidos no momento em que ocorre a troca de sangue. Além disso, a exsanguíneo transfusão é um **procedimento de risco**, **invasivo** e **pode causar alterações hemodinâmicas**, por isso **não a recomendamos para tratamento da sepse neonatal**.³³

- **Fatores estimulantes de colônias:** há dois tipos comercialmente disponíveis: **rhG-CSF** (fator estimulador de colônias de granulócitos humano) e **rhGM-CSF** (fator estimulador de colônias de granulócito-macrófago humano).

G-CSF (rhG-CSF): é um **regulador fisiológico da produção de neutrófilos**, produz aumento dos neutrófilos periféricos, com melhora na quimiotaxia e fagocitose. O seu interesse como medida terapêutica adjuvante é decorrente do fato de a neutropenia ser a deficiência funcional mais significativa associada à maior mortalidade dos recém-nascidos sépticos.

Miura e colaboradores observaram, em estudo randomizado duplo-cego com recém-nascidos prematuros, com peso de nascimento inferior a 2.000 gramas e sepse precoce, que a **administração de rhG-CSF não evidenciou diferença na mortalidade entre os grupos tratado e não-tratado**, mas houve **aumento da reserva medular de neutrófilos e redução na incidência de infecção hospitalar**.³⁴

Em metanálise de cinco estudos que utilizaram G-CSF em recém-nascidos sépticos neutropênicos, foi observada redução da mortalidade por sepse, porém, quando foram retirados da metanálise dois estudos que não foram randomizados, não houve redução da mortalidade com a utilização de G-CSF.³⁵



Utilizamos **G-CSF** na dose de 10µg/kg/dia por três dias em recém-nascidos com < 1.200 neutrófilos e sepse neonatal precoce. No entanto, **é necessário maior número de estudos a fim de estabelecer de forma definida sua utilização**.

GM-CSF (rhGM-CSF): o fator estimulante de colônia de macrófagos parece desempenhar um **papel importante no tratamento adjuvante da sepse**, entretanto **necessita ser melhor estudado**. Bilgin e colaboradores, avaliaram seu emprego em recém-nascidos neutropênicos (< 1500 neutrófilos) e clínica de sepse nos primeiros três dias de vida, encontrando aumento na contagem de neutrófilos, eosinófilos, monócitos, linfócitos e plaquetas, e redução na mortalidade após sua administração.³⁶

Medidas adjuvantes não-convencionais



LEMBRAR

Trata-se de **novas propostas no tratamento da sepse neonatal**, baseadas na resposta inflamatória produzida pelo agente infeccioso no organismo, com liberação de exotoxinas e endotoxinas que irão iniciar uma cascata de eventos inflamatórios. O **efeito terapêutico** que tem sido estudado é o **bloqueio dos mediadores pró-inflamatórios**.

Atualmente, os bloqueadores das citocinas obtidos pela biologia molecular são os anticorpos monoclonais anti-receptores IL-1 e TNF- α , disponíveis apenas para estudos experimentais.²⁷



Resumindo, o tratamento da sepse neonatal precoce:

- **deve ser instituído o mais cedo possível**, em função da elevada morbidade e mortalidade da sepse;

■ não é centrado somente no uso de antibióticos; muitas vezes, a bactéria é eliminada, mas o comprometimento multissistêmico produzido pela resposta inflamatória é a causa do óbito.



1. Como é recomendado o uso de ampicilina e com que objetivo?

.....
.....
.....
.....

2. Com base no texto, organize um esquema de tratamento inicial de acordo com a antibioticoterapia específica.

3. Que condições do RN com quadro de sepse devem ser consideradas na observação da manutenção das variáveis hemodinâmicas? Por quê?

.....
.....
.....
.....

4. Em caso de choque séptico, o que deve ser feito?

.....
.....
.....
.....



Após estudarmos o diagnóstico e a conduta na sepse precoce, veremos algumas **situações comuns na prática clínica**.

■ CASO CLÍNICO



CASO CLÍNICO 1

Recém-nascido com 38 semanas de idade gestacional, peso de nascimento 3.550 gramas, escore de Apgar no primeiro minuto 8 e quinto minuto 9, iniciou com desconforto respiratório, caracterizado por taquipnéia e retrações subcostais logo após o nascimento. A mãe fez pré-natal com oito consultas, exames sem alterações, mas tem história de bolsa rota 25 horas antes do parto, líquido amniótico claro.



Qual é a conduta adequada?

.....

.....

.....

.....

Resposta:

Observar o desconforto respiratório, que é perfeitamente **aceitável nas primeiras horas de vida**, em função da necessidade de adaptação do recém-nascido à vida extra-uterina.

Solicitar **coleta de hemograma, proteína C-reativa e hemocultura** como parte da **investigação para sepse neonatal precoce**, em função da história materna de bolsa rota e **não** pela presença do desconforto respiratório.

Lembre-se: **NÃO iniciar antibioticoterapia, neste momento.**



Retomando o caso clínico 1, o recém-nascido encontrava-se aquecido, sem dificuldade respiratória, ativo, choroso e com fome com duas horas de vida.



Qual é a conduta adequada?

.....

.....

.....

.....

Resposta:

Autorizar o seio materno e alojamento conjunto.

Não esquecer de verificar o resultado do hemograma, pois a mãe tem um fator de risco para infecção. Hemograma: Hematócrito: 39,8%; Hemoglobina: 13,7g/dl; Leucócitos totais: 24.600 (Bastonados: 6%, Segmentados: 47%, Monócitos: 2%, Eosinófilos: 2%, Basófilos: 0%, Linfócitos: 43%) Plaquetas 260.000/mm³; Relação I/T = 0,113. Proteína C-reativa 3mg/L.

Repetir hemograma e proteína C-reativa em 24 horas, na rotina de investigação para sepse, e **acompanhar o recém-nascido, quanto à atividade, mamadas, eliminações, sinais vitais e presença de icterícia**. Hemograma: Hematócrito 39% ;Hemoglobina 13,5g/dl; Leucócitos totais:14.200 (Bastonados: 2% Segmentados: 52% Monócitos: 2% Eosinófilos: 3% Basófilos 0% Linfócitos:41%) Plaquetas: 260.000/mm³ relação I/T=0,037. Proteína C-reativa 3mg/L.

Boa evolução, sem sinais de infecção, deverá receber **alta para casa**, quando mãe em condições, e após conferir resultado de hemocultura.

Comentários

Este paciente poderia apenas ter sido observado, sem solicitação de exames, se não houvesse a história de bolsa rota.

Um erro freqüente é iniciar antibiótico em função do resultado do primeiro hemograma, pois a **discreta leucocitose** observada **é normal nas primeiras horas** após nascimento.



CASO CLÍNICO 2

Recém-nascido pré-termo (M.Ballard: 33 semanas de idade gestacional), pesando 1.460 gramas; parto cesáreo por bolsa rota há 48 horas, oligodramnia; escore de Apgar de 1

minuto: 8 e de 5 minutos: 9. A mãe fez pré-natal completo, grupo sanguíneo A+, história de infecção urinária tratada com ampicilina por dez dias com vinte semanas de gestação, fez urocultura de controle após tratamento que foi negativa (ausência de germes). A mãe recebeu corticóide ante-natal (três doses). Logo após o nascimento, o recém-nascido apresentou gemência, batimentos de asas nasais, retrações esternais e cianose.



Qual é a conduta adequada?

.....

.....

.....

.....

Resposta:

Solicitar **exame radiológico de tórax, gasometria arterial, glicemia, hemograma, hemocultura e proteína C-reativa.**

Iniciar **antibioticoterapia empírica**, sem aguardar o resultado dos exames laboratoriais.

Oxigenioterapia e suporte ventilatório, se necessário CPAP nasal precoce.

Inicialmente, não recebe dieta (NPO), receber **hidratação com glicose e controle da glicemia**, na rotina do prematuro.



Continuando o caso clínico 2, o paciente não apresentou condições clínicas para realização da punção lombar, porque estava com dificuldade de aquecer-se, mesmo com incubadora no máximo de temperatura, gasometria com acidose metabólica, apnéias e necessidade de suporte ventilatório. Raio X de tórax: infiltrado intersticial difuso bilateral, boa expansão pulmonar. Grupo sanguíneo do recém-nascido A+, teste de Coombs direto negativo, hemograma sem leucocitose/leucopenia e relação I/T=0,04 e proteína C-reativa = 3mg/L nas primeiras horas de vida. Com 24 horas de vida apresentou icterícia (bilirrubinas totais: 8mg/dl, bilirrubina direta: 0,8mg/dl) e proteína C-reativa = 15mg/L.



Qual é a conduta adequada?

.....

.....

.....

.....

Resposta:

Manter ampicilina 300mg/kg/dia de 12/12 horas e gentamicina 5mg/kg/dia de 12/12 horas, mesmo com hemograma normal.

Corrigir a acidose metabólica, oferecer suporte ventilatório e hidratação adequados.

Solicitar exames de controle em 12 a 24 horas.

Realizar a punção lombar para coleta de líquido, assim que o recém-nascido apresentar condições clínicas.

Comentários:

Este caso clínico é uma situação na qual **achados clínicos** (desconforto respiratório precoce, apnéia, icterícia precoce) associados a **fatores de riscos materno** (tempo de bolsa rota) e **do próprio recém-nascido (prematuridade)** indicam o **diagnóstico clínico de sepsse neonatal precoce** e a conduta imediata deve ser o **início do tratamento antimicrobiano**.

O hemograma e proteína C-reativa normais não autorizam de forma alguma a suspensão do antibiótico.

Os achados clínicos de desconforto respiratório precoce no prematuro são muito semelhantes à clínica da doença de membranas hialinas (DMH). No entanto, a história materna e a presença de apnéias e acidose metabólica são favoráveis ao diagnóstico de sepse neonatal precoce. Além disso, não podemos esquecer que a corticoterapia materna é importante na maturidade pulmonar do recém-nascido prematuro, prevenindo a DMH.

A proteína C-reativa pode ser normal nas primeiras horas de vida e elevar-se nas 24 horas subsequentes, como marcador da necessidade de manutenção da antibioticoterapia.



LEMBRAR

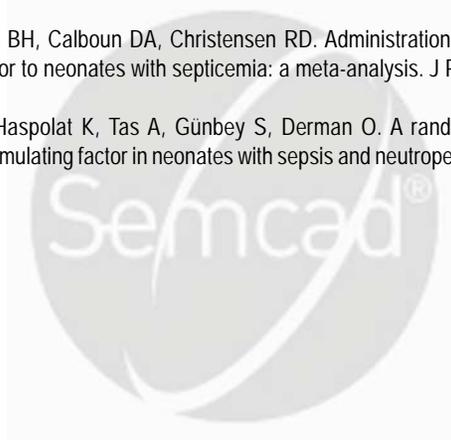
A **hipotermia** é **indicativo de maior gravidade**, como componente do “choque frio”. Neste caso, o recém-nascido não conseguia manter temperatura corporal a despeito das medidas de aquecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Escobar GJ, Li D, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE et al. Neonatal sepsis workups in infants ? 2000 grams at birth: a population-based study. *Pediatrics* 2000;106:256-63.
2. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright L, Carlo WA, Ehrenkranz RA et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002; 347: 240-47.
3. Bonadio WA, Hennes H, Smith D. Reability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatr Inf Dis J* 1993; 12: 11-9.
4. SSCM Consensus Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-9.
5. Panero A, Pacifico L, Rossi N , Mancuso G, Stegagno M, Chiesa C. Interleukin-6 in neonates with early and late onset infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 370-7.
6. De Bont ESJM, Martens A, Raan JV, Samson G, Fetter WPF, Okken A et al. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor ? (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in newborn with sepsis . *Acta Paediatr* 1994; 83: 696-9.
7. Meadow W, Rudinsky B. Inflammatory mediators and neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1995; 22:519-36.
8. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallatti H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin -6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 129:574-80.

9. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129:72-80.
10. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991; 18:361-81.
11. Vesikari R, Janas M, Gronroos P. Neonatal septicemia. *Arch Dis Child* 1985; 60: 542-6.
12. Thuler LC. Diagnóstico microbiológico das bacteremias, *JBM* 1995; 69: 123-8.
13. Vieira RS, Procianoy RS, Dalle Mülle L, Prado CHA. Repercussão da antibioticoterapia materna intraparto no diagnóstico de sepse neonatal precoce. *J Pediatr (Rio J)* 1997; 73: 171-5.
14. Schelonka R, Chai M, Yoder B, Hensley D, Ascher D. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996; 129:275-278.
15. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in early neonatal sepsis. *Pediatrics* 1995; 95:803-6.
16. Kumar P, Sarkar S, Narang A. Role of routine lumbar puncture in neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health* 1995, 31:8-10.
17. Sherman MP, Goetzman BW, Ahlfors CE. Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia. *Pediatrics* 1980; 65: 258-62.
18. Rodwell RL, Taylor KM, Tudehope DI, Gray PH. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112:761-67.
19. Philip AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65:1036-41.
20. Mathers NJ, Polhandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 147-51.
21. Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, Ed DN, Cooper PA. Use C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19:531-35.
22. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartman P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93:54-8.
23. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989;74:1-10.
24. Silveira RC, Procianoy RS. Evaluation of interleukin-6, tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 647-50.
25. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SH, Kim JC et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin-6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1124-1129.
26. Simon C, Schorodeer H, Beyer C, Zerbst T. Neonatal sepsis in Intensive Care Unit and results of treatment. *Infection* 1991; 19: 146-9.
27. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Amer* 1997; 44: 179-86.

28. Weisman LE, Crues DF, Fischer GW. Standard versus hyperimmune intravenous immunoglobulin in preventing or treating neonatal bacterial neonatal bacterial infections. *Clin Perinatol* 1993; 20:211-224.
29. Kacica MA, Horgan MJ, Ochoa L, Sandler R, Lepow ML, Venezia RA. Prevention of gram-positive sepsis in neonates weighing less than 1500 grams. *J Pediatr* 1994; 125:253-258.
30. Greenough A. Bacterial sepsis and meningitis. *Semin Neonatol* 1996; 1:147-156.
31. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC, Poland RL, Bazer CB et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 1107-1113.
32. Hill HR. Granulocyte transfusions in neonates. *Pediatr Rev.* 1991; 12:298-302.
33. Mathur NB, Subramanian BKM, Sharma VK. Exchange transfusion in neutropenic septicemic neonates: effect on granulocyte functions. *Acta Paediatr* 1993; 82:939-943.
34. Miura E, Procianoy RS, Bittar C, Miura CS, Miura MS, Mello C et al. A randomized double-masked placebo-controlled trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration to preterm infants with the clinical diagnosis of early-onset sepsis. *Pediatrics* 2001; 107:30-35.
35. Bernstein NM, Pollock BH, Calboun DA, Christensen RD. Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor to neonates with septicemia: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001; 138: 917-20.
36. Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, Tas A, Günbey S, Derman O. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001; 107:36-41.



Reservados todos os direitos de publicação à
ARTMED/PANAMERICANA EDITORA LTDA.
Avenida Jerônimo de Ornelas, 670 – Bairro Santana
90040-340 – Porto Alegre, RS
Fone (51) 3025-2550. Fax (51) 3025-2555
E-mail: info@semcad.com.br
consultas@semcad.com.br
http://www.semcad.com.br

Capa e projeto: Tatiana Sperhacker
Diagramação e editoração eletrônica: Ethel Kawa
Coordenação pedagógica: Claudia Lázaro
Processamento pedagógico: Evandro Alves
Revisões: Geraldo F. Huff e Evandro Alves
Coordenação-geral: Geraldo F. Huff

Diretores Acadêmicos:
Renato S. Procianoy
Professor Titular de Pediatria da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Chefe do Serviço de Neonatologia do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
Diretor de Publicações Científicas da
Sociedade Brasileira de Pediatria.
Editor-chefe do Jornal de Pediatria

Cléa R. Leone
Professora Associada do Departamento
de Pediatria da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo.
Médica-chefe do Berçário Anexo à
Maternidade/Serviço de Pediatria Clínica
Intensiva e Neonatal/Instituto da Criança/Fundação
Médica Universidade de São Paulo.
Presidente do Departamento de Neonatologia
da Sociedade Brasileira de Pediatria



P964 Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN) / organizado
pela Sociedade Brasileira de Pediatria. – Porto Alegre : Artmed/
Panamericana Editora, 2003.
17,5 x 25; ciclo 1, módulo 1.

(Sistema de Educação Médica Continuada a Distância
(SEMCAD)

1. Neonatologia – Educação a distância. I. Sociedade Brasileira
de Pediatria. II. Título.

CDU 612.648:37.018.43

Catálogo na publicação: Mônica Ballejo Canto – CRB 10/1023

PRORN. Programa de Atualização em Neonatologia
ISSN 1679-4737



Sociedade Brasileira de Pediatria

Diretoria 2001/2003

Presidente
Lincoln Marcelo Silveira Freire
1º Vice-Presidente
Dioclécio Campos Junior
2º Vice-Presidente
João Cândido de Souza Borges
Secretário-Geral
Eduardo da Silva Vaz
1º Secretário
Vera Lúcia Queiroz Bomfim Pereira
2º Secretário
Marisa Bicalho P. Rodrigues
3º Secretário
Fernando Filizzola de Mattos
1º Diretor Financeiro
Carlindo de Souza Machado e Silva Filho
2º Diretor Financeiro
Ana Maria Seguro Meyge
Diretoria de Patrimônio
Mário José Ventura Marques
Coordenador do Selo
Claudio Leone
Coordenador de Informática
Eduardo Carlos Tavares

Conselho Acadêmico

Presidente
Reinaldo Menezes Martins
Secretário
Nelson Grisard

Conselho Fiscal

Raimunda Nazaré Monteiro Lustosa
Sara Lopes Valentim
Nitzele Liberato Bresolin

Assessorias da Presidência
Pedro Celiny Ramos Garcia
Fernando Antônio Santos Werneck
Claudio Leone
Luciana Rodrigues Silva
Nelson de Carvalho Assis Barros
Reinaldo Menezes Martins

Diretoria de Qualificação e
Certificação Profissional
Clóvis Francisco Constantino

Coordenador do CEXTEP
Helcio Villaça Simões

Coordenador da Área de Atuação
José Hugo Lins Pessoa

Coordenador da Recertificação
José Martins Filho

Diretor de Relações Internacionais
Fernando José de Nóbrega

Representantes
ALAPE: Mário Santoro Jr.
AAP: Conceição Aparecida de M. Segre
IPA: Sérgio Augusto Cabral
Mercosul: Remaclo Fischer Júnior

Diretor dos Departamentos Científicos
Nelson Augusto Rosário Filho

Diretoria de Cursos e Eventos
Dirceu Salé

Coordenador da Reanimação Neonatal
José Orleans da Costa

Coordenador da Reanimação Pediátrica
Paulo Roberto Antonacci Carvalho

Coordenador dos Serões
Edmar de Azambuja Salles

Centro de Treinamento em Serviços:
Coordenador: *Mário Cicero Falcão*

Coordenador dos
Congressos e Eventos
Álvaro Machado Neto

Coordenador do CIRAPS
Maria Odete Esteves Hilário

Diretoria de Ensino e Pesquisa
Lícia Maria Oliveira Moreira

Coordenadora da Graduação
Rosana Fiorini Puccini

Residência e Estágio-Credenciamento
Coordenadora: *Cléide Enoir P. Trindade*
Residência e Estágio - Programas
Coordenador: *Aloísio Prado Marra*

Coordenador da Pós-Graduação
Francisco José Penna

Coordenador da Pesquisa
Marco Antônio Barbieri

Diretoria de Publicações da SBP

Diretor de Publicações
Renato Soibermann Procianoy

Editor do Jornal de Pediatria
Renato Soibermann Procianoy

Coordenador do PRONAP
João Coriolano Rego Barros

Coordenador dos Correios da SBP
Antonio Carlos Pastorino

Documentos Científicos
Coordenador:
Paulo de Jesus H. Nader

Centro de Informações Científicas
Coordenador:
Ércio Amaro de Oliveira Filho

Diretoria de Benefícios
e Previdência
Guilherme Mariz Maia

Diretor Adjunto
Roberto Moraes Rezende

Diretor de Defesa Profissional
Mário Lavorato da Rocha

Diretoria da Promoção Social da
Criança e do Adolescente
João de Melo Régis Filho

Promoção de Campanhas
Coordenadora:
Rachel Niskler Sanchez

Defesa da Criança
e do Adolescente
Coordenadora:
Célia Maria Stolze Silvano

Comissão de Sindicância
Coordenadores:
Euze Marcio Souza Carvalho
José Gonçalves Sobrinho
Rossiclei de Souza Pinheiro
Antônio Rubens Alvarenga
Mariângela de Medeiros Barbosa

Sociedade Brasileira de Pediatria

Rua Santa Clara, 292 - Copacabana - 22041-010 - Rio de Janeiro, RJ
Fone (0xx21) 2548-1999 Fax (0xx21) 2547-3567
E-mail: sbp@sbp.com.br
www.sbp.com.br