

# O Desafio da Sepses Precoce em Recém-Nascidos Assintomáticos

## *The Challenge of Early-Onset Sepsis in Asymptomatic Neonates*

Luisa Andrade Gabardo<sup>1</sup>, Lucas Polli Scheidemantel<sup>2</sup>, Renato Mitsunori Nishihara<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O diagnóstico da sepsis neonatal precoce constitui um desafio para os pediatras, devido à clínica inespecífica do neonato, às limitações dos biomarcadores e às dificuldades técnicas na realização da hemocultura. Este estudo objetivou avaliar um protocolo de manejo do recém-nascido assintomático com suspeita de sepsis neonatal. **Métodos:** Estudo retrospectivo com análise de prontuários de neonatos assintomáticos e com fatores de risco para sepsis neonatal, internados na maternidade de um hospital público em Curitiba/PR, de 2014 a 2016. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 304 recém-nascidos, assintomáticos ao nascimento. Todos receberam antibioticoterapia pela suspeita de sepsis neonatal. Colonização ou infecção urinária por *Streptococcus* do grupo B foi o fator de risco para sepsis de maior prevalência (48%), seguido por bolsa rota (36%) e infecção urinária por outros patógenos (13%). Nenhum fator de risco individualmente apresentou maior correlação com infecção. Ao se comparar os exames – dosagem de proteína C reativa e cálculo do escore de Rodwell – ao nascimento e os realizados com 24 ou 48h de vida, houve significância estatística. Cerca de 87% das hemoculturas foram negativas e, em grande parte das positivas, houve crescimento de patógenos atípicos, como estafilococos coagulase-negativos (57%). **Conclusão:** O protocolo é eficaz na identificação do recém-nascido potencialmente infectado. Porém, os resultados das hemoculturas não permitem excluir contaminação e, em muitos casos, pode ter ocorrido sobrediagnóstico. A dosagem da proteína C reativa e o cálculo do escore hematológico de Rodwell, de forma seriada, devem ser utilizados para redução do tempo de antibioticoterapia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Sepsis neonatal, Infecção, Antibiótico, Sobrediagnóstico.

### ABSTRACT

**Introduction:** The diagnosis of early neonatal sepsis is a challenge for pediatricians due to the unspecific clinical nature of the neonate, limitations of biomarkers and technical difficulties in performing blood cultures. This study aimed to evaluate a management protocol for asymptomatic newborns with suspected neonatal sepsis. **Methods:** a retrospective study analyzing the medical records of asymptomatic neonates with risk factors for neonatal sepsis, admitted to the maternity ward of a public hospital in Curitiba-PR, from 2014 to 2016. **Results:** 304 newborns, asymptomatic at birth, were included in the study. All of them received antibiotic therapy for suspected neonatal sepsis. Colonization or urinary infection by group B *Streptococcus* was the most prevalent risk factor for sepsis (48%), followed by ruptured bag (36%) and urinary infection by other pathogens (13%). No individual risk factor had a higher correlation with infection. When comparing the tests – C-reactive protein level and calculation of the Rodwell score – at birth and those performed at 24 or 48 hours of life, there was statistical significance. About 87% of blood cultures were negative and most of the positive ones showed growth of atypical pathogens, such as coagulase-negative staphylococci (57%). **Conclusion:** The protocol is effective in identifying potentially infected newborns. However, the results of blood cultures do not allow to exclude contamination and in many cases overdiagnosis may have occurred. The measurement of C-reactive protein and the calculation of the Rodwell hematologic score, in a serial manner, should be used to reduce the time of antibiotic therapy.

**KEYWORDS:** Neonatal sepsis, Infection, Antibiotic, Overdiagnoses.

<sup>1</sup> Médica pela Universidade Positivo (UP) / luisagabardo@hotmail.com.

<sup>2</sup> Acadêmico do curso de Biologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

<sup>3</sup> Doutor em Medicina Interna pela UFPR e Professor Titular na Universidade Positivo.

## INTRODUÇÃO

A cada ano, mais de um milhão de mortes neonatais ao redor do mundo são atribuídas à sepse neonatal precoce, assim definida quando ocorre até 72 horas após o nascimento (1). Geralmente, está associada a fatores pré-natais e do periparto, sendo os principais agentes causadores de infecção o *Streptococcus* do grupo B (GBS) quando nascido a termo e a *Escherichia coli* (*E. coli*) em recém-nascidos (RN) prematuros (2,3).

O diagnóstico e o tratamento precoce melhoram o desfecho. No entanto, na prática, a identificação dos neonatos com probabilidade de sepse é dificultada pela clínica inespecífica, baixos valores preditivos dos biomarcadores disponíveis e questões técnicas referentes à hemocultura (1,4,5). Esse exame é o padrão ouro para diagnóstico; contudo, só está disponível após 48-72h e pode ter resultado falso-negativo devido à quantidade insuficiente de sangue retirada para amostra (6).

Um dos principais biomarcadores utilizados, a proteína C reativa (PCR), tem baixa sensibilidade no estágio precoce da infecção, pois aumentos na sua concentração só ocorrem 10-12h após o início da sepse (2,7,8). Dessa forma, até o momento, não há disponível um único biomarcador considerado ideal (8).

Na maioria dos casos suspeitos, inicia-se antibioticoterapia empírica antes das 72h de vida, e 60% duram mais que 48-72h, mesmo com cultura negativa e condição clínica estável (7). O uso inapropriado de antibióticos (ATB) aumenta o risco de sepse tardia, enterocolite necrozante e morte (7). Adicionalmente, a administração intravenosa de ATB demanda maior permanência hospitalar do RN, é invasiva e leva à separação mãe-bebê (8).

A atual preocupação com a indução de resistência bacteriana e prevenção do sobrediagnóstico torna necessária a avaliação das práticas atuais de manejo da sepse neonatal. Dessa forma, o presente estudo analisou o protocolo de sepse neonatal precoce, vigente na maternidade de um Hospital Público de Curitiba/PR, a fim de determinar os motivos para triagem de infecção e sua correlação com marcadores laboratoriais, tempo de antibioticoterapia e os patógenos mais comumente isolados, de modo a orientar o uso de ATB com maior cautela.

## MÉTODOS

Estudo retrospectivo, por meio da análise de prontuários de RN assintomáticos e com suspeita de sepse neonatal precoce, submetidos ao manejo proposto pelo protocolo vigente em um Hospital Público de Curitiba/PR. Foram coletados dados do alojamento conjunto da maternidade, referentes ao triênio 2014-2016. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição, parecer nº 1.840.442.

O protocolo segue o proposto pela Sociedade Brasileira de Pediatria (9) e pela Secretaria do Estado de Saúde de São Paulo (10), no que se refere à forma de manejo diante de

um RN assintomático, a termo ou pré-termo maior de 34 semanas, e que apresente um fator de risco maior ou dois ou mais fatores de risco menores para sepse neonatal, conforme apresentado na Tabela 1.

Para o paciente que preencha tais critérios, é recomendado que sejam solicitados os seguintes testes ao nascimento: hemocultura, dosagem de PCR, hemograma (HMG) e contagem de plaquetas, além do cálculo do escore hematológico de Rodwell. A partir dos resultados dos exames, quatro possibilidades e formas de intervenção são propostas, conforme a Figura 1. Caso o RN apresente 2 ou mais fatores de risco maiores, devem ser feitos os mesmos exames de investigação e a antibioticoterapia iniciada ao nascimento.

No escore de Rodwell, são avaliados 7 marcadores, cada um contabilizando um ponto: contagem total de leucócitos anormal; contagem total de neutrófilos anormal; contagem elevada de polimorfonucleares (PMN) imaturos; razão entre PMN imaturos e totais elevada; razão entre PMN imaturos e maduros  $\geq 3$ ; contagem de plaquetas  $\leq 150.000$  e alterações degenerativas em PMN (9). Um escore igual ou maior que 3 foi escolhido como valor discriminatório, por fornecer níveis aceitáveis de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo. Quanto maior o escore, maior a certeza de sepse presente (11).

A amostra incluiu todos os RN assintomáticos, triados para sepse neonatal precoce pela presença dos já citados fatores de risco e em uso de antibióticos, durante o período do estudo. Foram coletados os dados disponíveis em prontuários eletrônicos e físicos, sendo os maternos: idade, número de gestações e de consultas pré-natais na última gestação, idade gestacional e via de parto. Com relação ao RN, foram coletadas as seguintes informações: motivo da triagem para sepse precoce, antibiótico utilizado e tempo de uso, duração do internamento, peso ao nascimento e boletim de Apgar. Os resultados de exames – hemograma, contagem de plaquetas, dosagem de PCR e hemocultura – realizados ao nascimento e durante a internação também foram anotados.

As hemoculturas foram feitas de forma automatizada pelo equipamento BACT/ALERT® (BioMérieux, Brasil) e, naquelas positivas, o equipamento VITEK® 2 (BioMérieux, Brasil) realizou a identificação microbiana e o teste de susceptibilidade a antibióticos.

Foram excluídos do estudo os prontuários de RN com sintomas sugestivos de sepse ao nascimento; pacientes cujas mães apresentaram sorologia positiva para sífilis ou HIV ou reagente para toxoplasmose. Também foram considerados critérios de exclusão: ausência de fator de risco definido para suspeita de sepse; não realização de nenhum dos exames propostos; mielomeningocele rota e óbito antes da realização de cultura comprobatória de sepse. Além desses, foram excluídos pacientes com dados incompletos em prontuário ou ausência de registro.

Os dados coletados foram planilhados com auxílio do programa Excel. As variáveis contínuas expressas como média  $\pm$  desvio-padrão e comparadas com os testes t não

pareados e Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e comparadas com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Valores de *p* menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

Foram revisados 409 prontuários, dos quais 105 foram excluídos pelos critérios elencados – entre eles, o de um paciente que foi a óbito nas primeiras 24h de vida. Do total de 304 RN

**TABELA 1** - Fatores de risco do recém-nascido para sepse neonatal.

Fatores maiores:	Fatores menores:
Ruptura de membranas >18h	Prematuridade sem causa
Colonização pelo GBS com parto vaginal, profilaxia inadequada	Parto domiciliar
RN prévio com sepse neonatal pelo GBS	Ausência de pré-natal
Infecção do trato urinário (ITU) ou bacteriúria na gestação pelo GBS	Leucorreia materna
ITU materna atual não tratada ou tratamento <72 horas	Rotura de membranas fora de trabalho de parto
Sepse materna	
Coarionionite materna	

**TABELA 2.** Dados clínicos e demográficos dos recém-nascidos (n=304).

	Total n=304 (100%)
<b>Sexo feminino</b>	150 (49%)
<b>Sexo masculino</b>	154 (51%)
<b>Apgar 1º minuto</b>	
< 7	10 (3,3%)
≥ 7	286 (94%)
<b>Apgar 5º minuto</b>	
< 7	0
≥ 7	297 (97,7%)
<b>Peso ao nascimento (média±DP)</b>	3220,8±435,15 g
<b>Dias de internamento (média±DP)</b>	6,9±2,07 dias
≤ 7 dias	211 (69,4%)
>7 dias	93 (30,6%)
<b>Uso de antibiótico</b>	304 (100%)
<b>Tempo de antibioticoterapia (média±DP)</b>	6,31±1,67 dias
≤ 5 dias	54 (17,8%)
6-9 dias	246 (81%)
≥ 10 dias	4 (1,3%)

DP: desvio-padrão. Escore de Apgar entre 7 e 10 no 5º minuto de vida, considerado normal pela Academia Americana de Pediatria (12).

incluídos, a proporção entre os sexos foi similar. Os dados clínicos dos pacientes podem ser visualizados na Tabela 2.

Todos os recém-nascidos foram considerados assintomáticos ao nascimento e receberam antibioticoterapia, com duração média de 6 dias. O tratamento empírico padrão utilizou ampicilina associada à gentamicina. Apenas três neonatos (1%) receberam combinação diferente: dois deles utilizaram penicilina e gentamicina por 7 dias, e um foi tratado com cefepime por mais 7 dias após o esquema padrão.

Com relação aos dados maternos, a idade média materna foi de 24,6 anos, com percentual semelhante de primigestas e multigestas. A via de parto predominante foi a vaginal (69%), e a maioria das gestantes realizou mais do que seis consultas pré-natais, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde (13). Os dados das mães e do parto estão dispostos na Tabela 3.

Os fatores de risco gestacionais e do periparto e sua frequência na amostra estão descritos na Tabela 4. Os grupos de RN triados por bolsa rota (independentemente da duração), colonização ou infecção por GBS, e ITU por outros patógenos durante a gestação, foram comparados entre si e com o total da amostra. Com relação à primeira dosagem de PCR realizada, não houve diferença estatística entre os grupos (*p*=0,62). Ao se analisar os valores do escore de Rodwell calculado ao nascimento entre os grupos,

**TABELA 3.** Dados clínicos e demográficos maternos (n=304).

	Total n=304 (100%)
<b>Idade materna (média±DP)</b>	24,6±6,14 anos
< 20 anos	69 (22,7%)
≥ 35 anos	19 (6,3%)
<b>Número de gestações</b>	
Multigesta	154 (51%)
Primigesta	150 (49%)
<b>Idade gestacional (média±DP)</b>	39,1±1,10 semanas
Prematuro tardio	13 (4,3%)
Termo precoce	67 (22%)
Termo	211 (69,4%)
Termo tardio	13 (4,3%)
Pós-termo	0
<b>Pré-natal</b>	
Não realizado	10 (3,3%)
< 6 consultas	30 (10%)
≥ 6 consultas	255 (84%)
<b>Via de parto</b>	
Parto normal	210 (69%)
Cesárea	94 (31%)

DP: desvio-padrão. Conforme a idade gestacional, os RN foram categorizados da seguinte forma: prematuro tardio (34 a < 37 semanas); termo precoce (37 a < 39 semanas); termo (39 a < 41 semanas); termo tardio (41 a < 42 semanas); e pós-termo (≥ 42 semanas) (14,15).

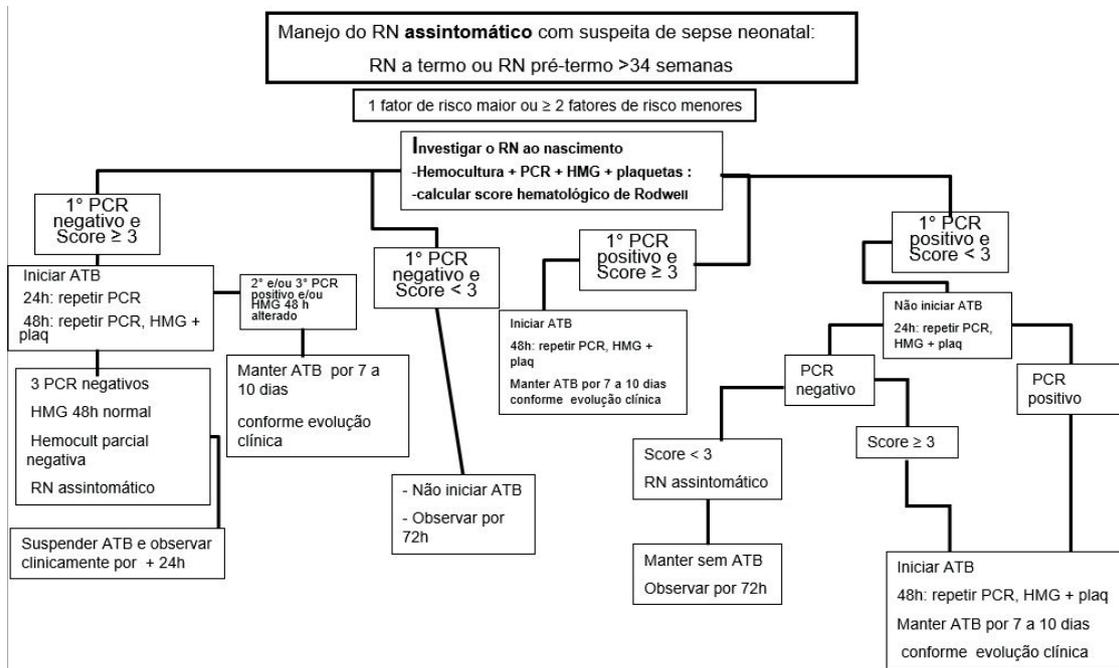


FIGURA 1 - Protocolo vigente no Hospital Público onde este estudo foi realizado.

TABELA 4. Principais fatores de risco para sepse neonatal identificados na amostra (n=304).

Fator de risco	N=304 (100%)
<b>Bolsa rota &gt;18h</b>	92 (30,3%)
<b>Bolsa rota &lt;18h/ tempo indeterminado</b>	16 (5,3%)
<b>Colonização/ITU por GBS</b>	146 (48%)
Profilaxia	
Adequada	11 (3,6%)
Inadequada/incompleta	51 (16,8%)
Não realizada	71 (23,4%)
Sem registro	13 (4,3%)
<b>ITU durante a gestação</b>	41 (13,5%)
<b>Corioamnionite*</b>	14 (4,6%)
<b>Trabalho de parto prematuro</b>	12 (3,9%)
<b>Parto domiciliar</b>	8 (2,6%)
<b>Pré-natal ausente</b>	10 (3,3%)
<b>Amniorrexe prematura</b>	6 (2%)

ITU: infecção do trato urinário. \*Presença de corioamnionite conforme registro em prontuário ou definida por líquido amniótico fétido.

em todos a mediana foi de 3 pontos, sendo a diferença não significativa ( $p=0,24$ ).

Comparando a dosagem de PCR ao nascimento e com 24h ou 48h, houve diferença significativa ( $p<0,0001$  pelo teste de Mann-Whitney). Com relação ao escore de Rodwell, também ocorreu significância estatística ao se com-

parar o escore ao nascimento com o calculado em 24h ou 48h ( $p<0,0001$ ). Quando se analisa o escore de 24h com relação ao de 48h, não houve diferença ( $p=0,48$ ).

Do total de 248 hemoculturas realizadas, 216 (87%) foram negativas. Entre as positivas (32 – 13%), *Enterococcus faecalis* foi isolado em duas (6%) hemoculturas. Os demais patógenos identificados fazem parte do grupo de estafilococos coagulase-negativos (19 – 59,4%) – CONS (espécies *epidermidis*, *capitis*, *saprophyticus*, *haemolyticus*, *warneri*, *hominis*, *lugdunensis*) (16), além de *Micrococcus sp* (4 – 12,5%), *Streptococcus* (7 – 21,9%) (*mitis*, *salivarius*, *parasanguinis*) e *Sphingomonas paucimobilis* (1 – 3%). Em uma hemocultura (3%), houve apenas a descrição de cocos gram-positivos, sem especificação. Entre os 32 (13%) recém-nascidos com hemocultura positiva, 25 (78%) receberam antibiótico por 7 dias ou mais.

## DISCUSSÃO

Foi avaliada a antibioticoterapia no manejo da sepse neonatal de início precoce, os principais fatores de risco que determinam triagem para infecção e a evolução laboratorial dos pacientes.

As características demográficas maternas e neonatais encontradas no presente estudo assemelham-se ao de Mukhopadhyay *et al*, realizado nos EUA, no qual foram avaliados 1062 RN assintomáticos com fatores de risco para sepse neonatal precoce (17). Cerca de 70% das avaliações iniciais foram devido à febre materna, e o restante, principalmente por profilaxia inadequada para GBS (17). No nosso estudo, quase metade da amostra foi triada pela pre-

sença de colonização ou infecção por GBS e, desses, 83,6% (122) tiveram profilaxia inadequada ou não realizada.

*Guideline* do CDC 2010 (18) propõe que a contagem de células sanguíneas seja obtida entre 6 e 12h de vida e não mais precocemente, prática já realizada no Hospital do Trabalhador. Em nossos pacientes, 78,6% (239) apresentaram escore de Rodwell  $\geq 3$  ao nascimento. Apenas 3% das contagens leucocitárias resultaram anormais na avaliação de Mukhopadhyay *et al*, porém 84% dessas foram obtidas com menos de 4h de vida, o que poderia justificar a pequena porcentagem (17).

Uma das grandes dificuldades enfrentadas no dia a dia das unidades neonatais está na baixa positividade do exame padrão-ouro para a confirmação da sepse. Em nossos casos, as hemoculturas positivas isolaram patógenos que habitualmente não são causadores de infecção, como estafilococos coagulase negativos (CONS), sendo difícil determinar tratar-se de agentes infecciosos ou contaminantes. Não houve crescimento de GBS ou *E. coli*, patógenos mais frequentemente associados à sepse (19). Apenas duas culturas foram positivas para *Enterococcus*, esse sim um potencial causador da doença.

O grande número de hemoculturas negativas pode decorrer de volume de sangue insuficiente para o processamento ideal ou realização do exame após início do ATB. O volume de sangue mínimo proposto para cultura em neonatos é de 0,5ml a 1ml, sendo que volumes menores diminuem a sensibilidade do exame, principalmente na detecção de baixo nível de bacteremia, presente em 25% dos neonatos com sepse, segundo Polin *et al* (19,20).

Além das hemoculturas com resultado negativo ou possível contaminação, em 56 (18,4%) pacientes esse exame não foi realizado. Desse modo, não foi possível a análise dos marcadores de sepse – PCR e escore de Rodwell – quanto à sensibilidade, especificidade e valores preditivos. Na inexistência de marcadores realmente efetivos em comprovar a infecção, é provável que em muitos casos tenha ocorrido sobrediagnóstico, expondo os neonatos aos riscos da antibioticoterapia prolongada.

A maioria dos estudos propõe a associação de ampicilina com gentamicina como adequada (7,21). Stoll *et al* sugerem ser necessário analisar a epidemiologia da susceptibilidade bacteriana local e, assim, fazer a escolha racional do ATB. Os autores encontraram alta sensibilidade do GBS à ampicilina (100%) e da *E. coli* à gentamicina (96%), justificando o uso dessa associação (21). Como a taxa de mortalidade em nossa casuística foi bastante baixa (1 – 0,2%), acreditamos que a escolha pela combinação desses ATB em nosso meio foi eficiente na prevenção da sepse.

Quanto ao tempo de duração do tratamento, 11,2% (34) dos neonatos em uso de ATB tiveram hemocultura negativa e receberam a medicação por 5 dias ou menos, número bem menor que o encontrado por Fjalstad *et al* (53,7%), estudando 10.175 RN na Noruega (22). Além disso, no estudo norueguês, em apenas 39% dos casos foi iniciada antibioticoterapia empírica.

A baixa taxa de mortalidade aponta, também, que o tempo de antibioticoterapia tem sido adequado, porém

podemos sugerir que seja considerada uma menor duração para os neonatos que não tiveram sepse confirmada. A repetição do hemograma e dosagem de PCR com 48h, para todos os casos triados, permite avaliar a necessidade da continuidade da antibioticoterapia.

Em nosso estudo, não se observou diferença estatística entre a PCR e o escore de Rodwell ao nascimento entre os principais grupos de fatores de risco. Dessa maneira, não se pode determinar quais fatores gestacionais e do parto teriam maior possibilidade de levar a um quadro de sepse neonatal. Podemos inferir que o protocolo vigente está adequado ao recomendar a triagem para todos os casos com tais fatores de risco.

Vários autores propõem a utilização da PCR como marcador tardio de infecção neonatal, devendo ser mensurada 24-48h após o início dos sintomas, de modo a aumentar sua sensibilidade. Além de demandar 10-12h para ocorrer mudanças em seus níveis séricos, esse marcador pode ter valores alterados por várias condições não infecciosas (2,4,7).

Novos protocolos têm sido propostos, alguns deles com a utilização de outros marcadores séricos, como interleucinas 6 e 8, TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa) e procalcitonina (2). No entanto, nenhum marcador parece ter acurácia suficiente para ser indicado de forma isolada como definidor de sepse. Serão necessários mais estudos para determinar a melhor combinação de métodos capaz de identificar o neonato realmente infectado, reduzindo a exposição dessa população à antibioticoterapia.

Limitações inerentes à metodologia incluíram dados incompletos em prontuários ou ausência de registro e dificuldades de entendimento das informações descritas, principalmente no acesso a prontuários físicos. Não foram consideradas comorbidades e intercorrências ocorridas ao longo da gestação, bem como uso materno de drogas lícitas e ilícitas, não sendo possível avaliar a interferência desses fatores nos resultados de exames laboratoriais.

## CONCLUSÃO

O protocolo vigente conseguiu identificar o neonato com maior probabilidade de sepse, considerando a taxa mínima de desfechos negativos. Porém, houve muitos casos com provável sobrediagnóstico, visto a impossibilidade de se confirmar a infecção pela hemocultura. Na falta de exame padrão-ouro, a dosagem de PCR e cálculo do Escore de Rodwell em 24 ou 48h apresentam boa correlação para indicação do tempo de antibioticoterapia e evolução do RN. Com base nesses exames, o profissional pode considerar a suspensão da medicação. Entre os fatores de risco mais comuns, nenhum pode ser considerado mais relevante para triagem.

## REFERÊNCIAS

- (1) Su H, Chang SS, Han CM, Wu KY, Li MC, Huang CY, et al. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis - a systemic review and meta-analysis.

- Journal of Perinatology. 2014;34.4:268.
- (2) Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170-178.
  - (3) de Cássia Silveira R, Procianny RS. Uma revisão atual sobre sepsse neonatal. *Boletim Científico de Pediatria*. 2012; Vol.1(1).
  - (4) Bhandari V. Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2014;3(3):234-245.
  - (5) Van Herk W, El Helou S, Janota J, Hagmann C, Klingenberg C, Staub E, et al. Variation in current management of term and late-preterm neonates at risk for early-onset sepsis: an international survey and review of guidelines. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016;35(5):494-500.
  - (6) Van Herk W, Stocker M, van Rossum AM. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *Journal of Infection*, 2016;72:S77-S82.
  - (7) Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *Journal of tropical pediatrics*. 2015;61.1:1-13.
  - (8) Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis - a systematic review. *Infectious Diseases*. 2015;47.3:117-124.
  - (9) Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage]. Uso racional e Seguro de antibióticos em neonatologia [publicado em 15 outubro 2012]. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2015/02/SBP\\_Uso\\_Racional\\_e\\_Seguro\\_de\\_Antibioticos\\_e\\_neonatologia.pdf](http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/SBP_Uso_Racional_e_Seguro_de_Antibioticos_e_neonatologia.pdf).
  - (10) Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo [homepage]. Manual de Neonatologia [elaborado em agosto 2015]. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3905402/mod\\_resource/content/1/manual\\_de\\_neonatologia.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3905402/mod_resource/content/1/manual_de_neonatologia.pdf).
  - (11) Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *The Journal of pediatrics*. 1988;112(5):761-767.
  - (12) American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. The APGAR score. *Pediatrics*. 2015;136 (4):819-822.
  - (13) Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada: manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde;2006. (Série A. Normas e Manuais Técnicos - Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos - Caderno, 5).
  - (14) Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S & Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(2 Pt 1):323.
  - (15) Pereira APE, Leal MDC, Gama SGND, Domingues RMSM, Schilithz AOC & Bastos MH. Determinação da idade gestacional com base em informações do estudo Nascer no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2014;30:S59-S70.
  - (16) Becker K, Heilmann C & Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clinical microbiology reviews*. 2014;27(4):870-926.
  - (17) Mukhopadhyay S, Eichenwald, EC & Puopolo KM. Neonatal early-onset sepsis evaluations among well-appearing infants: projected impact of changes in CDC GBS guidelines. *Journal of Perinatology*. 2013;33(3):198.
  - (18) Verani JR, McGee L & Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC, 2010.
  - (19) Neal PR, Kleiman MB, Reynolds JK., Allen SD, Lemons JA & Yu PL. Volume of blood submitted for culture from neonates. *Journal of clinical microbiology*. 1986;24(3):353-356.
  - (20) Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-1015.
  - (21) Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs, KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011; peds-2010.
  - (22) Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, Simonsen GS, Salvesen B, Rønnestad AE, Klingenberg C. Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: a nationwide population-based study in Norway. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016;35(1):1-6.

---

✉ Endereço para correspondência

**Luisa Andrade Gabardo**

Rua Nicolau Maeder, 191/151

80.030-330 – Curitiba/PR – Brasil

☎ (41) 99103-7744

✉ [luisagabardo@hotmail.com](mailto:luisagabardo@hotmail.com)

---

Recebido: 21/5/2019 – Aprovado: 16/12/2019