

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 1 / 26
--	--	---

1. Introdução

A definição mais consensual de sépsis neonatal precoce (SNP) é a de infeção bacteriana invasiva com manifestações clínicas nas primeiras 72h de vida e com exame cultural do sangue e/ou do líquido cefalorraquidiano (LCR) positivo.¹

Na maioria dos casos a patogénese consiste na transmissão vertical periparto de microorganismos que colonizam o canal de parto.² A infeção hematogénica transplacentar também pode ocorrer como é o exemplo da *Listeria monocytogenes*.³

Os agentes mais frequentes de SNP são o *Streptococcus* do grupo B (SGB), nos recém-nascidos (RN) de termo, e a *Escherichia coli* nos RN pré-termo e são no seu conjunto responsáveis por mais de 2/3 dos casos.^{3,4} Bactérias isoladas menos frequentemente são outros gram negativos entéricos, outros *Streptococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus influenza* não tipável e *Staphylococcus aureus*.³

A incidência de SNP diminuiu cerca de 5 a 10 vezes nas últimas décadas, com a instituição de práticas obstétricas como a profilaxia antibiótica intraparto para o SGB, e é de cerca de 0,5 casos/1000 nados vivos nos RN de termo.^{4,5} Este valor é significativamente maior nos prematuros e a incidência nos recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (RN MBPN) é cerca de 20 vezes superior.⁶ No RN de termo e perto do termo o risco de sépsis precoce é baixo e o bom estado geral ao nascer associa-se a uma diminuição do risco de sépsis de 60-70%.⁷

A SNP acarreta morbimortalidade elevada, sendo que cerca de 60% dos RN de termo necessitam de internamento em cuidados intensivos com uma mortalidade associada de 2-3%.¹ No RN MBPN a mortalidade é significativamente superior (15-37%).^{6,8}

A suspeita de SNP é um motivo frequente de antibioticoterapia nos RN e o período neonatal é o período com maiores taxas de utilização desnecessária de antibióticos devido ao tratamento de RN com suspeita de infeção que não estão realmente infetados.^{2,9,10} Esta utilização excessiva de antibióticos contribui para o aparecimento de microorganismos resistentes e altera o desenvolvimento do microbioma intestinal.¹¹⁻¹³

Associa-se também a internamentos de maior duração, aumento da mortalidade e da incidência de enterocolite necrotizante.¹⁴⁻¹⁶ Há ainda evidência de complicações a longo prazo, como maior risco de asma, obesidade, hipertensão, diabetes, aterosclerose e doenças auto-imunes.^{12,14,16} A instituição de antibioticoterapia acarreta ainda outros riscos como os relacionados com a separação mãe-filho e

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico <i>“Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”</i>	Código ----- Pág. 2 / 26
--	---	---

interferência com o aleitamento materno,¹⁷ toxicidade, erros de administração e riscos relacionados com o acesso venoso.^{9,18}

Este consenso inclui a abordagem do RN de termo e pré-termo com quadro clínico sugestivo de sépsis precoce.

Revê-se também a avaliação do RN com fatores de risco para sépsis, importante para adequar a vigilância e a instituição precoce de antibioticoterapia, de acordo com o conhecimento e epidemiologia atuais, conduzindo a uma utilização mais racional de antibióticos.

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 3 / 26
--	--	--

2. Desenvolvimento

2.1 Fatores de risco de sépsis precoce

Vários fatores perinatais que aumentam o risco de SNP foram documentados e incluídos nos vários protocolos de abordagem do risco.¹⁹ **(Quadro 1)** Estes fatores de risco são aditivos, ou seja, quantos mais estiverem presentes em simultâneo, maior o risco de infeção no RN.¹⁹ A administração intraparto de antibióticos à mãe diminui o risco de SNP.¹⁹

A associação entre cada fator e SNP é, no entanto, fraca e há falta de uniformidade em relação aos fatores considerados e à sua definição.^{2,5,20} No caso particular da corioamnionite os critérios de diagnóstico diferem e é importante salientar que a febre materna intraparto é um evento comum e tem frequentemente outras causas (inflamação, epidural, outras infeções).^{2,21}

Nos RN com IG superior a 34 semanas assintomáticos filhos de mães com diagnóstico clínico de corioamnionite o risco de sépsis microbiologicamente comprovada é muito baixo (0,3% a 1,2%)^{2,22} e estima-se que 30-50% dos casos de SNP ocorram em RN sem fatores de risco.^{19,23,24} Contudo o risco de SNP associado à corioamnionite varia com a idade gestacional e nos RN pré-termo estão descritas incidências superiores (4,8% a 16,9%).²²

2.2 Recém-nascidos com sintomas de sépsis precoce

As manifestações clínicas de sépsis precoce são inespecíficas e enquadram-se muitas vezes em diagnósticos alternativos como a taquipneia transitória do RN e a prematuridade.²⁵ A doença invasiva pode, no entanto, evoluir rapidamente, sendo necessário elevado índice de suspeição.²⁵

Os sinais mais frequentes de apresentação de sépsis no RN **(Quadro 2)** são a taquipneia, letargia, recusa alimentar e febre/hipotermia.^{7,25,26}

Os RN com sintomatologia grave ou com sintomas moderados persistentes e progressivos devem iniciar de imediato antibioticoterapia após colheita de exames culturais. (GR I NE C)

Os RN de termo com sinais de dificuldade respiratória ligeira a moderada após o nascimento e sem fatores de risco infeccioso, podem ser monitorizados com vigilância clínica e laboratorial sem antibióticos, excepto no caso de agravamento clínico ou elevação dos parâmetros laboratoriais de infeção.^{7,25,26} (GR IIa NE C)

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 4 / 26
--	--	--

Da mesma forma, na presença de sintomatologia ligeira isolada, como polipneia, dificuldade alimentar ou icterícia, está indicada a vigilância clínica e eventual avaliação laboratorial, iniciando-se antibioticoterapia nos casos com agravamento clínico ou rastreio séptico positivo.²⁶ (GR IIa NE C)

Nos prematuros o início de AB empírica recomenda-se nos casos em que a dificuldade respiratória seja superior ao esperado para a idade gestacional. (GR IIa NE C)

2.3 Avaliação do risco de sépsis precoce em RN com IG < 35 semanas

A prematuridade é o principal fator preditivo de SNP, sendo o risco, assim como a morbimortalidade associada inversamente proporcional à idade gestacional.^{6,8, 27}

A apresentação clínica de SNP nos RN pré-termo é frequentemente inespecífica e subtil. Os sinais clínicos mais frequentes (instabilidade respiratória e menor atividade) podem estar relacionados com a fisiologia de transição fetal-neonatal, prematuridade em si e o diagnóstico diferencial com outras patologias pode ser difícil. A dificuldade diagnóstica leva a cursos de antibioticoterapia por vezes desnecessários, prolongados e com potenciais efeitos adversos.¹⁵ Mais de 50% dos RN MBPN são medicados com antibióticos por risco de sépsis precoce, frequentemente por períodos superiores a 5 dias, apesar de culturas negativas.^{6,27} Cada dia adicional de AB em RN MBPN com hemocultura negativa associa-se a um aumento significativo da morbimortalidade.^{15,27}

A estratificação de risco tem como principal objetivo identificar RN com baixo risco de sépsis que podem ser alvo de monitorização clínica e eventual avaliação laboratorial sem iniciar antibioticoterapia empírica.^{8,27,28}

Está demonstrado que é possível estabelecer critérios para a identificação de RN pré-termo com baixo risco de sépsis precoce: em RN com parto por cesariana sem trabalho de parto, bolsa de águas intacta e sem evidência de corioamnionite a incidência de sépsis precoce é significativamente inferior. **(Quadro 3)**⁸ Nestes RN com baixo risco de SNP **(Quadro 3)** recomenda-se a monitorização clínica e eventual avaliação laboratorial. (GR IIa NE B) A antibioticoterapia é iniciada no caso de agravamento clínico ou rastreio séptico positivo.^{8,28} Não está recomendado iniciar antibioticoterapia por rotina em RN sem clínica e sem fatores de risco.^{14,27,29–31} (GR IIa NE B)

Nos prematuros com fatores de risco **(Quadro 3)**^{7,27,31} a incidência de SNP é considerável e superior aos RN de termo. Assim, os casos com maior risco (parto pré-termo por insuficiência cervical, prematuridade espontânea, corioamnionite, rotura prematura de membranas e estado fetal não tranquilizador sem outra

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 5 / 26
--	--	--

causa) devem iniciar antibioticoterapia empírica após colheita de HC. (GR IIa NE C) Contudo, nos RN assintomáticos de maior idade gestacional é lícito considerar a vigilância clínica e laboratorial sem iniciar AB. (GR II NE C)

Nos prematuros sem fatores de risco para SNP, mas que não cumprem critérios de baixo risco **(Quadro 3)** a decisão de iniciar AB empírica é individualizada de acordo com a clínica e IG. (GR IIa NE C)

2.4 Avaliação do risco de sépsis precoce em RN com IG $\geq$ 35 semanas

Atualmente reconhecem-se 3 abordagens para os RN de termo ou pré-termo tardio assintomáticos em risco de sépsis precoce. Todas são válidas e têm benefícios e limitações como abaixo se refere.

A abordagem mais utilizada baseada na avaliação categórica de fatores de risco conduz ao excesso de avaliações laboratoriais e antibioticoterapia em RN saudáveis.^{9,22,32,33}

Não há evidência de que os exames laboratoriais disponíveis permitam o diagnóstico de sépsis precoce antes da clínica.^{1,34,35} Permanecer sem sintomas tem maior valor preditivo negativo do que o rastreio séptico negativo.²⁴ Noventa por cento dos RN com sépsis precoce apresentam sintomas até às 24h de vida e o risco de bacteriemia num RN persistentemente assintomático às 48h é de 1/56 000.²⁴³⁵ Deste modo, aumentar a vigilância clínica é provavelmente a maneira mais eficaz de aumentar a deteção precoce dos RN com sépsis.

Estratégias menos invasivas têm sido implementadas com evidência de eficácia e segurança.^{1,5,9,24,36–40} e foram incluídas como alternativa nas orientações internacionais.^{1,26,41} Estas implicam um aumento da vigilância clínica do RN em risco nas primeiras 48h de vida, recomendando-se que a alta hospitalar ocorra após este período de vigilância. (GR II NE C)

Assim, e tendo em conta a atual baixa incidência de sépsis precoce, recomenda-se a adoção de abordagens fundamentadas na evolução clínica. As instituições devem escolher a estratégia a adotar, tendo em conta os recursos disponíveis, devendo no entanto, considerar o seu redireccionamento para possibilitar a prática de estratégias menos interventivas.

2.4.1 Avaliação categórica de fatores de risco

Desde 1996 várias orientações clínicas recomendam estratégias baseadas na avaliação categórica de fatores de risco.^{42–45} Esta abordagem consiste na identificação dos RN em risco baseada em fatores

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 6 / 26
--	--	---

perinatais (**Quadro 1**), seguida de avaliação laboratorial e antibioticoterapia nos casos com parâmetros de infeção positivos.

Esta abordagem tem várias limitações:

- Fraca associação entre os vários fatores de risco perinatais descritos com o risco de SNP. ^{4,7,24,46}
- Falta de especificidade e baixo valor preditivo positivo dos parâmetros laboratoriais utilizados para o diagnóstico de sépsis em RN assintomáticos. Ausência de valores de *cutoff* validados para estes parâmetros nestas circunstâncias. ^{31,35,47-50}
- Número excessivo de avaliações laboratoriais e antibioticoterapia em RN saudáveis. ^{9,32,33,51}
- Excesso de internamentos na UCIN, implicando separação mãe-filho com interferência com o aleitamento materno, risco de complicações relacionadas com acesso ev, fármacos e erro médico. ^{9,22,52}

Para as instituições que optem por manter esta estratégia recomenda-se:

- A avaliação laboratorial com hemograma e proteína-C-reativa entre as 8h e as 12h de vida, na presença de 2 fatores de risco (Quadro 1) e/ou corioamnionite. (GR II NE C)
- A instituição de antibioticoterapia empírica em todos os RN expostos a corioamnionite deixa de estar recomendada. (GR IIa NE A) A incidência de sépsis nestes RN quando de termo é baixa (1-7/1000), estimando-se que seja necessário tratar entre 450 a 1400 RN sem doença por cada caso de sépsis precoce. ^{1,10,26,53,54}
- Que sejam tomadas medidas para aumentar da vigilância clínica ainda que não estruturada nas primeiras 48h de vida do RN com fatores de risco de SNP.
- Considerar registo sistemático para revisão casuística dos RN assintomáticos com hemocultura negativa tratados com antibióticos.

2.4.2 Calculadora de risco de sépsis

A calculadora de risco de sépsis ou análise multivariada é um modelo preditivo de risco de sépsis precoce baseado num conjunto de fatores de risco perinatais e na avaliação clínica nas primeiras 6 a 12 horas de vida. ²⁴

Esta estratégia foi desenvolvida com recurso a uma coorte de 608 000 RN e os dados incluídos são a idade gestacional (semanas e dias), temperatura materna intraparto (valor mais elevado), colonização por SGB, duração em horas da rotura de membranas e antibioticoterapia intraparto (duração e espectro de ação). ²⁴

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infecioso”	Código ----- Pág. 7 / 26
--	---	--

A avaliação laboratorial com hemocultura está recomendada quando o risco estimado é $\geq 1/1000$ nados-vivos, e a antibioticoterapia empírica se o risco for $\geq 3/1000$ nados-vivos.²⁴ (GR II NE A)

Esta abordagem reduz de forma significativa as avaliações laboratoriais e o uso de antibióticos em RN saudáveis sem aumento dos reinternamentos, incidência de sépsis com cultura positiva, mortalidade, atraso no diagnóstico de sépsis (sépsis tratada após as 24h de vida).^{39,40}

Tem a vantagem de fornecer a estimativa individual de risco e de incluir apenas informação objetiva. Tem o inconveniente de necessitar de aumento da vigilância clínica em alguns RN e os hospitais que a pretendam adotar têm de prever e estabelecer protocolos para esta vigilância.

2.4.3 Vigilância clínica seriada

Dada a importância da vigilância clínica e as limitações dos exames laboratoriais disponíveis, o rastreio séptico laboratorial pode ser substituído por um registo seriado protocolado de dados clínicos (estado geral, coloração da pele, sinais de dificuldade respiratória) e sinais vitais (temperatura, SpO₂, FR, FC). Estratégias baseadas inteiramente nesta vigilância, recorrendo a protocolos de avaliação clínica estruturada, foram adotadas em vários centros, incluindo unidades nacionais, com evidência de segurança e eficácia.^{1,31,36–38,55,56}

O RN assintomático com pelo menos 2 fatores de risco para sépsis precoce e/ou critérios de diagnóstico de corioamnionite ou triplo I, deve iniciar, aquando da sua admissão, o protocolo de vigilância clínica seriada. No quadro 4 encontra-se uma proposta de tabela para registo estruturado de vigilância que pode ser adaptada e utilizada nas unidades que optem por esta estratégia (**Quadro 4**). O protocolo de vigilância clínica deve ser adaptado a cada instituição e pode ser colocado em prática de forma oportunista pela equipa de enfermagem, nos momentos de avaliação da mãe e RN e apoio à amamentação.

A indicação para a realização de avaliação laboratorial ou início de AB é individualizada de acordo com a evolução clínica (GR II NE B). Na presença de sintomatologia ligeira isolada (polipneia, dificuldade alimentar) ou alterações *minor* nos parâmetros avaliados (taquicardia, bradicardia, temperatura <36 ou >37.5 $<38^{\circ}\text{C}$) a vigilância pode ser mantida ou feita em intervalos mais curtos (cada 2h). (GR II NE B) Sintomas ligeiros que persistam ou agravem e a presença de outros sintomas (**Quadro 2**) são a indicação para avaliação laboratorial e/ou início de AB empírica dependendo da gravidade.

O RN com fatores de risco infeccioso deve ter alta após a avaliação de parâmetros às 48h. (GR IIa NE B) Esta abordagem tem a vantagem de aumentar a vigilância clínica dos RN em risco de sépsis, com redução significativa das avaliações laboratoriais e uso de antibióticos.^{1,36,37,46} Requer, no entanto, um

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico <i>“Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”</i>	Código ----- Pág. 8 / 26
---	---	--

redireccionamento de recursos e não existe ainda evidência acerca do protocolo de vigilância ideal, no que diz respeito aos tempos das avaliações e aos dados clínicos a incluir. As instituições que a pretendam adotar devem desenvolver protocolos de vigilância que se adequem aos seus recursos e vigiar a sua implementação. (GR II NE B)

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 9 / 26
--	--	--

2.5 Meios complementares de diagnóstico

Designa-se por rastreio séptico neonatal um conjunto de exames laboratoriais que auxiliam o diagnóstico de infeção neonatal.

2.5.1 Hemocultura e outros exames culturais

A hemocultura (HC) e o exame cultural do líquido cefalorraquidiano (LCR) são os exames *Gold standard* no diagnóstico de sépsis. Atualmente a HC permite a deteção de níveis baixos de bacteriemia (1 a 10 UFC/mL) com colheita de volumes de 1 mL.⁵⁷ Níveis inferiores de bacteriemia são raros no RN infectado.⁵⁸ A sensibilidade está diretamente relacionada com o volume colhido,⁵⁷ pelo que se deverá registar no processo clínico quando forem colhidos volumes inferiores a 1mL.

Apesar de não haver evidência de que a administração intraparto de antibióticos à mãe influencie o tempo de crescimento da HC é importante informar o laboratório deste facto para que sejam adicionadas resinas com ação neutralizante de antibiótico.⁵⁹

De acordo com a literatura, na sépsis precoce, 92-100% das hemoculturas colhidas antes do início da terapêutica positivam para os agentes patogénicos antes de 24h, a contar desde o início do processamento em laboratório.⁶⁰

Nos RN com bacteriemia documentada deve-se ponderar realizar hemocultura de controlo após as 48h de terapêutica, mediante evolução clínica e laboratorial e gérmen isolado.¹ (GR II NE C)

A realização de outros exames culturais (urina, aspirado gástrico e de superfícies cutâneas) não está recomendada no diagnóstico de SNP.¹ (GR I NE B)

2.5.2 Punção lombar e análise do Líquido cefalorraquidiano

A punção lombar (PL) com exame citoquímico e bacteriológico do líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser realizada nos RN com sintomas moderados a graves (**Quadro 2**), em que se considere provável o diagnóstico de sépsis, sempre que a estabilidade do doente o permitir. Não deve, contudo, atrasar o início da antibioticoterapia.^{2,3} (GR I NE C)

Nos prematuros medicados por quadro de dificuldade respiratória a incidência de meningite é baixa e a PL pode ser protelada.²⁶ (GR IIa NE B)

A PL está também recomendada se a HC for positiva e ainda na ausência de melhoria ou agravamento do estado clínico sob terapêutica antimicrobiana adequada.^{2,3} (GR I NE C)

Consideram-se contraindicações a instabilidade cardiorrespiratória, trombocitopenia (< 50000 plaquetas/ μ L), coagulopatia e infeção cutânea no local de punção.

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infecioso”	Código ----- Pág. 10 / 26
--	---	---

2.5.3 Leucograma, contagem de plaquetas, reagentes de fase aguda e citocinas

Os exames laboratoriais complementares incluídos no rastreio séptico são o hemograma com contagem diferencial, reagentes de fase aguda e recentemente uma variedade de citocinas. De forma geral, todos apresentam baixa sensibilidade no período inicial da infeção e falta de especificidade nos primeiros dias de vida, comprometendo a sua utilidade nas decisões acerca do início de antibioticoterapia em RN com suspeita ou risco de sépsis precoce.⁶¹ Valores normais na fase inicial da doença não devem atrasar o início de AB em RN sintomáticos.^{26,27} (GR I NE B) A sua utilidade está documentada sobretudo na monitorização da resposta à terapêutica. Pelo elevado valor preditivo negativo quando avaliados seriadamente podem também ajudar a excluir infeção e apoiar a decisão de suspender antibióticos às 48h em RN com culturas negativas.⁶¹

Dos vários parâmetros do leucograma, os achados mais específicos de sépsis são a leucopenia e a neutropenia graves e o aumento da razão neutrófilo imaturo/total (≥ 0.2).⁶¹ Os intervalos de referência dos neutrófilos, de acordo com a idade e IG, foram estabelecidos há mais de 30 anos, revistos em 2008.⁶²

A trombocitopenia é um marcador pouco sensível, com baixo valor preditivo positivo. Só está presente em 50% das sépsis precoces, surgindo tardiamente. Quando presente precocemente associa-se mais frequentemente a outras condições.

A proteína-C-reativa (PCR) é o marcador de fase aguda mais estudado. O seu valor aumenta fisiologicamente nos primeiros dias de vida, sendo também produzido no contexto de situações não infecciosas, como nos casos de rotura prolongada de membranas, parto vaginal, trauma, lesão tecidular isquémica, hemólise, entre outros.⁶³ É detetável no sangue entre as 8-12 horas após estímulo inflamatório e atinge o seu pico máximo às 36 a 48 horas com elevada sensibilidade nesta fase tardia. Este comportamento contribui para a baixa sensibilidade na fase inicial da doença e para a sua baixa especificidade no diagnóstico de SNP, sendo também difícil definir *cutoff* de positividade. Este parâmetro pode, no entanto, ser útil na monitorização da resposta à terapêutica e ainda na exclusão de infeção, pois valores seriados normais têm valor preditivo negativo elevado.⁶⁴⁻⁶⁶

A procalcitonina (PCT) é um marcador de fase aguda que aumenta rapidamente após estímulo inflamatório.⁶¹ A sua concentração aumenta às 2h após estímulo, com pico máximo às 6-8h, normalizando em 2 a 3 dias.⁶³ Seria uma alternativa atraente à PCR, no entanto, a PCT aumenta também na presença de estímulos não infecciosos (síndrome de dificuldade respiratória, asfixia, pré-eclampsia) e sofre grandes variações fisiológicas ao longo das primeiras 72h, o que dificulta a sua utilização no diagnóstico de sépsis precoce.^{3,4,10}

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 11 / 26
--	--	---

Outros marcadores (citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão, marcadores de superfície celular e quimiocinas) têm sido alvo de estudo para o diagnóstico de sépsis neonatal precoce. Apesar de promissores, estão indisponíveis na maioria dos centros devido a técnicas complexas, morosas e dispendiosas e não dispomos de valores de referência bem estabelecidos no RN. De todos, destaca-se a interleucina 6 (IL6), um marcador precoce e altamente sensível para SNP. No entanto, apresenta baixa especificidade (o stress e a lesão tecidular elevam os seus valores). A IL6 é libertada 2 horas após o início da bacteriemia, com pico às 6h. Devido à sua ligação às proteínas plasmáticas, apresenta uma semivida curta (declina em 24h).^{64,67}

2.5.4 Exame anatomopatológico da placenta

O exame anatomopatológico da placenta é importante para a confirmação do diagnóstico de inflamação e/ou infeção intraamniótica (triplo I). A corioamnionite e a funisite histológicas são manifestações das respostas imunes materna e fetal a esta condição.⁶⁸ Vários estudos em RN de termo mostraram que, na maioria dos casos, estes achados não se associaram a sépsis neonatal. Nos casos de sépsis neonatal, o diagnóstico foi efetuado atempadamente com base noutros métodos (dados clínicos e laboratoriais do RN). Por outro lado, é habitual a demora na obtenção do resultado definitivo do exame anatomopatológico.^{22,69,70} Assim, este exame não deve ser motivo para iniciar ou prolongar terapêutica antibiótica no RN.^{3,65}

2.5.5 Diagnóstico molecular

O diagnóstico molecular para deteção de DNA bacteriano no sangue ou LCR por reação em cadeia da polimerase (PCR) é mais rápido e sensível em relação aos exames culturais.^{71,72} É uma alternativa a considerar sobretudo quando a colheita é realizada após início da antibioticoterapia.^{71,72} Pode originar falsos positivos quando o DNA bacteriano é detetado na ausência de agentes bacterianos viáveis.⁷³

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 12 / 26
--	--	--

2.6 Abordagem terapêutica

A escolha da antibioterapia empírica no tratamento da sépsis precoce deve ser baseada na epidemiologia nacional. A terapêutica definitiva deverá depois ser orientada mediante o resultado dos exames culturais e testes de suscetibilidade antibiótica.¹

Segundo os registos no Programa de Vigilância Epidemiológica das Infecções nas Unidades de Neonatologia, nos últimos 5 anos (2017 a 2021) e relativamente às infeções de origem materna, todas as estirpes de SGB testadas foram sensíveis à penicilina. No que diz respeito à *E. coli*, 75% das estirpes testadas foram resistentes à ampicilina, enquanto 80% foram sensíveis à gentamicina e 85% sensíveis à cefotaxima.

De acordo com estes dados nacionais e revisões internacionais, recomenda-se como antibioticoterapia empírica a associação de ampicilina com a gentamicina.^{1,3,4} (GR I NE B) Recomenda-se a associação de uma cefalosporina de 3ª geração na suspeita de meningite (GR I NE B), no RN gravemente doente e no RNMBP sintomático filho de mãe com colonização documentada com microorganismos multirresistentes (GR II NE C).²⁷

Apesar do aumento das resistências registado, a gentamicina permanece o aminoglicosídeo de primeira escolha em associação com a ampicilina, expandindo o espectro dos gram negativos. Em caso de terapêutica prolongada ou em RN com compromisso renal, os níveis séricos da gentamicina devem ser monitorizados e ajustados.^{1,3} A cefotaxima é a cefalosporina de 3ª geração mais utilizada em RN. Apresenta um largo espectro, baixa toxicidade e uma excelente penetração no LCR. As doses recomendadas, apresentadas na última edição do Neofax®, constam do **quadro 5**.

A duração da antibioticoterapia depende da clínica do RN e do resultado dos exames culturais. **(Quadro 6)** Quando a evolução clínica e laboratorial é sugestiva de sépsis, apesar de hemocultura negativa, os RN devem cumprir 5-10 dias de antibioticoterapia, dependendo da evolução e grau de suspeição. (GR II NE C)¹

Os RN medicados por risco infeccioso sem sintomas devem descontinuar terapêutica após 36-48 horas sem crescimento na hemocultura.^{1,2} (GR I NE B) Um valor de PCR elevado não deve justificar continuar antibióticos após as 48h de hemocultura negativa em RN assintomáticos.^{1,22} (GR IIa NE B)

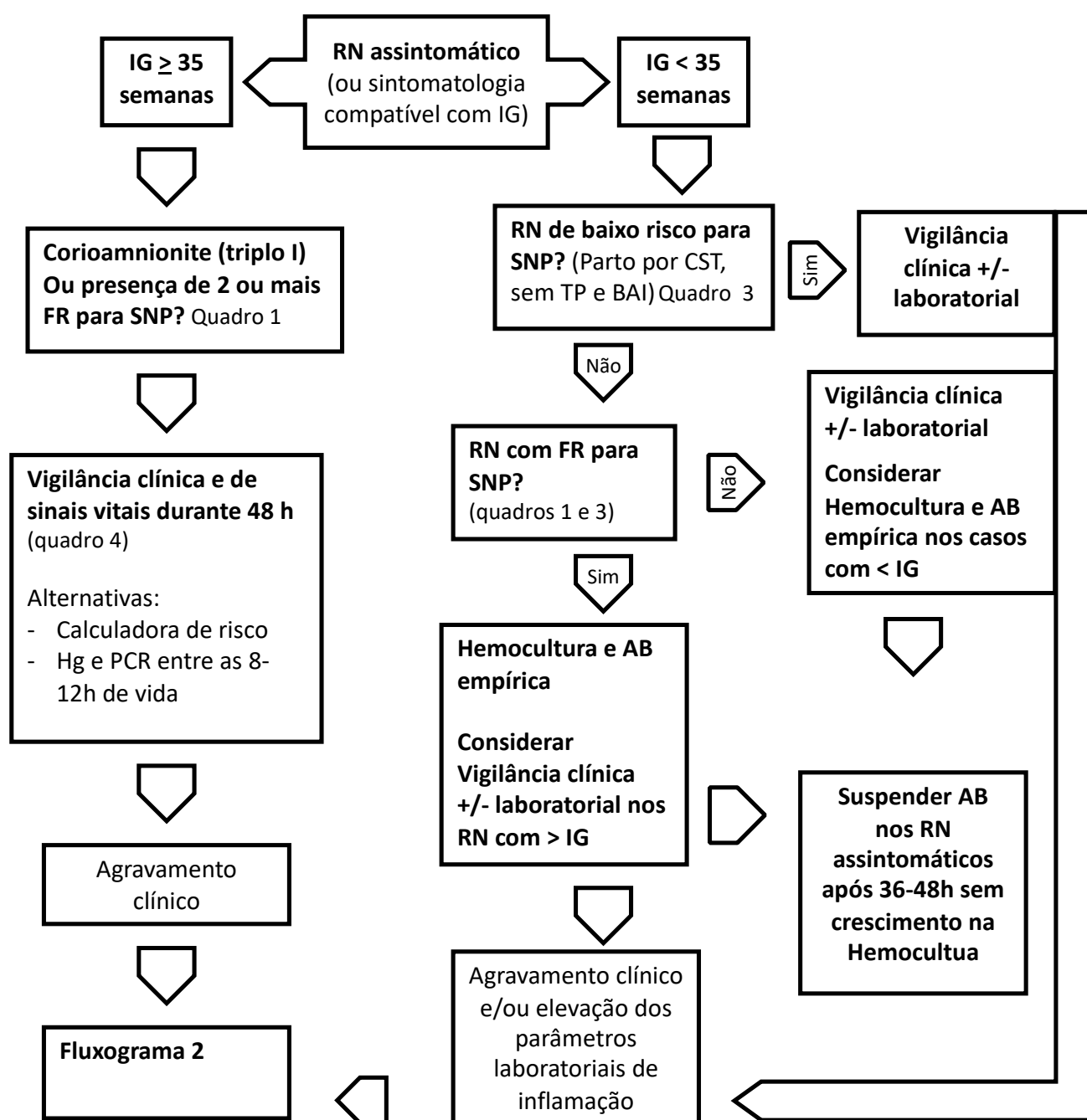
Os RN medicados com sintomas que podem ser atribuídos a diagnósticos alternativos (ex prematuridade, TTRN) e em que a evolução clínica e laboratorial não é sugestiva de SNP (resolução dos sintomas em 24h), devem igualmente suspender AB após 36-48 horas sem crescimento na hemocultura.^{1,26} (GR I NE B)

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

Outras terapêuticas adjuvantes (imunoglobulina, transfusão de granulócitos ou fatores estimulantes, pentoxifilina) têm sido avaliadas, mas nenhuma demonstrou melhorar conclusivamente os resultados da sépsis neonatal precoce, pelo que não estão recomendadas.³

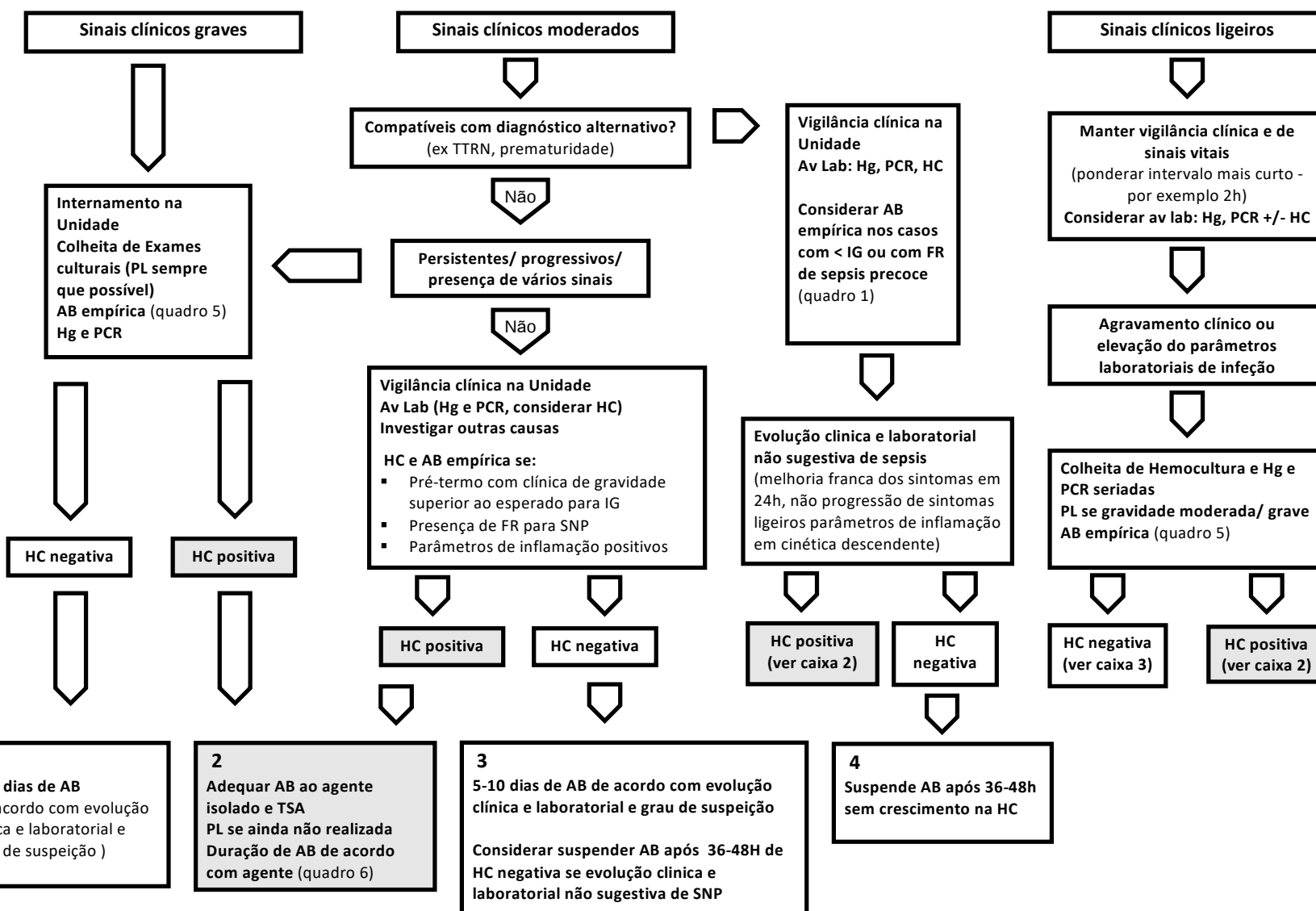
3. Fluxogramas ou tabelas- resumo

3.1 Fluxograma 1 – Abordagem do recém-nascido assintomático com fatores de risco para sépsis neonatal precoce





3.2 Fluxograma 2 – Abordagem do recém-nascido com sinais clínicos sugestivos de sépsis neonatal precoce (ver quadro 2)



 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 15 / 26
--	--	--

Quadro 1– Fatores de risco de sépsis precoce^{1,21,31,41,68,74}

Prematuridade espontânea
Irmão gémeo com sépsis precoce
Infeção e/ou inflamação intraamniótica (triplo I) – Suspeita: Febre materna ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) associada a pelo menos 1 dos seguintes: o Leucocitose materna $>15000/\text{mm}^3$ o Taquicardia fetal >160 bpm por > 10 min o Líquido amniótico com cheiro fétido ou purulento
Febre materna (temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ou $38-38.9^{\circ}\text{C}$ em duas medições com 30 minutos de intervalo)
Isolamento de Streptococcus do grupo B, na ausência de profilaxia adequada (início $< 4\text{h}$ antes do nascimento ou utilização de antibiótico que não penicilina, ampicilina ou cefazolina na ausência de antibiograma que comprove sensibilidade da estirpe), numa das seguintes circunstâncias: o Colonização por SGB no 3º trimestre o Bacteriúria a SGB em qualquer momento da gravidez o Filho anterior com infeção por SGB
Rotura prolongada ($\geq 18\text{h}$) ou pré-termo espontânea ($< 37\text{S}$) de membranas

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 16 / 26
--	--	---

Quadro 2 – Sinais e sintomas sugestivos de sépsis^{2,3,25}

Sinais clínicos graves Aumento do tempo de reperfusão capilar, outros sinais de má perfusão ou hipotensão Dificuldade respiratória com necessidade de VI/VNI* Apneia* Alteração do estado geral, letargia Convulsões
Sinais clínicos moderados Hipotermia ou Febre (Temp > 38°C) Dificuldade respiratória* (polipneia, gemido, tiragem, adejo nasal), hipoxemia* Palidez, pele marmoreada Hipotonia*, irritabilidade Recusa alimentar, distensão abdominal
Sinais clínicos ligeiros Polipneia sem outros sinais de dificuldade respiratória* Temperatura entre 37.5 e 38°C Taquicardia ou bradicardia sem outros sinais de má perfusão Hipoglicemia ou hiperglicemia isoladas Dificuldade alimentar* Hiperbilirrubinemia patológica na ausência de outros fatores de risco

* Sinais clínicos a valorizar no prematuro apenas se considerados superior ao esperado para IG;
VI – ventilação invasiva, VNI – ventilação não invasiva

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023 Valido até: 30/06/2028
----------------------------	---	---

Quadro 3 - Estratificação do risco de SNP no RN pré-termo

Critérios de baixo risco de Sépsis neonatal precoce em RN pré-termo^{8,28}
• Indicações obstétricas não relacionadas com infeção para o parto prematuro • Parto por cesariana • Ausência de trabalho de parto, indução de trabalho de parto ou rotura membranas prévia
Critérios de risco aumentado de sépsis neonatal precoce em RN pré-termo²⁷
• Parto pré-termo por insuficiência cervical • Prematuridade espontânea • Rotura prematura de membranas • Corioamnionite ou suspeita de infeção/inflamação intraamniótica (triplo I) • Estado fetal não tranquilizador sem outra causa

Quadro 4. Proposta de protocolo seriado para vigilância clínica no puerpério^{36,37,46}

		Admissão	2-4h	6-8h	8-12h	12-18h	18-24h	24-36h	44-48h
Sinais vitais	Frequência Cardíaca (bpm)								
	Frequência Respiratória (cpm)								
	SpO ₂ (%)								
	Temperatura (axilar)								
Avaliação clínica	Estado Geral e Tônus								
	Cor da Pele								
	Sinais de dificuldade respiratória								
Data/ hora									
Assinatura									

Estado geral e tônus: N- normal A- Alterado

Cor da pele: R-rosada; P- pálida; M – marmoreada; C- cianótica

Sinais de dificuldade respiratória: S- sim; N – não

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023 Valido até: 30/06/2028
---------------------	---	--

Quadro 5 – Doses de antibióticos no tratamento da sépsis neonatal precoce³¹

Antibiótico	Dose na sépsis ^{&}	Dose na suspeita meningite
Ampicilina	IG>34s: 50 mg/kg/dose, 8/8h, ev IG≤34s: 50 mg/kg/dose, 12/12h ev	100 mg/kg/dose, 8/8h, ev
Gentamicina	IG> 34s: 4 mg/kg/dose, 24/24h, ev IG 30-34s: 4.5 mg/kg/dose, 36/36h ev IG<30s*: 5 mg/kg/dose, 48/48h ev	
Cefotaxima	50 mg/kg/dose, 12/12h, ev	100-150 mg/kg/dia, 8/8h ou 12/12h, ev**

* Considerar também nos casos de asfíxia grave ou persistência de canal arterial significativa

** Considerar doses menores e intervalos maiores para RN com peso < 2000 gr

& Doses recomendadas para a primeira semana de vida, necessitando posteriormente de ser ajustadas

Quadro 6. Duração da terapêutica antibiótica na sépsis neonatal precoce³¹

Agente	Local	Duração
SGB	Sépsis, bacteriemia, pneumonia	10 dias
	Meningite	14-21 dias
E coli e outros gram negativos entéricos	Sépsis, bacteriemia	10-14 dias
	Meningite	Pelo menos 21 dias
Listeria monocytogenes	Sépsis, bacteriemia	10-14 dias
	SNC	14-21 dias

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infecioso”	Código ----- Pág. 19 / 26
--	---	---

4. Palavras-chave

Sépsis neonatal precoce, risco infeccioso

5. Intervenientes

- Andreia A Martins (Hospital Senhora da Oliveira - Guimarães)
- Isabel Sampaio (Hospital Santa Maria, Lisboa)
- José da Cunha (Hospital Garcia de Orta, Almada)
- Liliana Pinho (CMIN, Porto)
- Marta Ferreira (Hospital Fernando Fonseca, Amadora)
- Muriel Ferreira (Maternidade Bissaya Barreto, Coimbra)

Coordenação: Isabel Sampaio (isabelsampaio2@gmail.com)

6. Organização:

Grupo de Consensos em Neonatologia – Sociedade Portuguesa de Neonatologia da SPP

7. Classificação de níveis de evidência:

Graus de recomendação	
Grau I	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento é benéfico, útil e eficaz.
Grau II	Existem evidências contraditórias e/ou divergência de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento: Grau II a - Evidências/opinião maioritariamente a favor da utilidade/eficácia. Grau II b - Utilidade/eficácia pouco comprovada pelas evidências/opinião
Grau III	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento não é benéfico/ eficaz e poderá ser em certas situações prejudicial.
Níveis de evidência	
A	Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou metanálises.
B	Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou estudos alargados não aleatorizados.
C	Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos.

Graus de recomendação e níveis de evidência (adaptado e traduzido de www.escardio.org)

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 20 / 26
--	--	--

8. Abreviaturas

AB – Antibioticoterapia

BAI – bolsa de águas intacta

CST - Cesariana

IL 6 – Interleucina 6

E. coli – *Escherichia coli*

HC – Hemocultura

IG – Idade gestacional

LCR – Líquido cefalorraquidiano

PCT – Procalcitonina

PCR – Proteína-C-reativa

PL – Punção lombar

RN – Recém-nascido

RN MBPN – Recém-nascido de muito baixo peso ao nascer

SGB – *Streptococcus* grupo B

SNP – Sépsis neonatal precoce

TP – Trabalho de parto

TSA – Teste de sensibilidade aos antibióticos

TTRN – Taquipneia transitória do RN

VI – Ventilação invasiva

VNI – Ventilação não invasiva

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023 Valido até: 30/06/2028
---------------------	---	---

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 21 / 26
--	--	---

9. Referências

1. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care. *Pediatrics*. 2018;142(6):20182894. www.aappublications.org/news
2. Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Frymoyer A, Benitz WE. The Term Newborn. *Clin Perinatol*. 2021;48(3):471-484. doi:10.1016/j.clp.2021.05.003
3. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet*. 2017;390(10104):1770-1780. doi:10.1016/S0140-6736(17)31002-4
4. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics*. 2011;127(5). doi:10.1542/peds.2010-2217
5. Good PI, Hooven TA. Evaluating Newborns at Risk for Early-Onset Sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):321-331. doi:10.1016/j.pcl.2018.12.003
6. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Clinical and microbiologic characteristics of early-onset sepsis among very low birth weight infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(5):477-481. doi:10.1097/INF.0000000000001473
7. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al. *Stratification of Risk of Early-Onset Sepsis in Newborns 34 Weeks' Gestation*. Vol 133.; 2014.
8. Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Hansen NI, et al. *Identification of Extremely Premature Infants at Low Risk for Early-Onset Sepsis*. www.aappublications.org/news
9. Hooven TA, Randis TM, Polin RA. What's the harm? Risks and benefits of evolving rule-out sepsis practices. *Journal of Perinatology*. 2018;38(6):614-622. doi:10.1038/s41372-018-0081-3
10. Money N, Newman J, Demissie S, Roth P, Blau J. Anti-microbial stewardship: antibiotic use in well-appearing term neonates born to mothers with chorioamnionitis. *Journal of Perinatology*. 2017;37(12):1304-1309. doi:10.1038/jp.2017.137
11. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol*. 2015;27:51-56. doi:10.1016/j.mib.2015.07.007
12. Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2). doi:10.1097/MOP.0000000000000338
13. Schulman J, Benitz WE, Profit J. *Newborn Antibiotic Exposures and Association With Proven Bloodstream Infection*. Vol 144.; 2019. www.aappublications.org/news
14. Cantey JB, Pyle AK, Wozniak PS, Hynan LS, Sánchez PJ. Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Preterm, Very Low Birth Weight Infants. *Journal of Pediatrics*. 2018;203:62-67. doi:10.1016/j.jpeds.2018.07.036

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 22 / 26
--	--	---

15. Ting JY, Roberts A, Sherlock R, et al. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2019;143(3). doi:10.1542/peds.2018-2286
16. Roberts JL, Patel RM. Antibiotic utilisation in very low birth weight infants without sepsis or necrotising enterocolitis is associated with multiple adverse outcomes. *Evid Based Med*. 2017;22(5):187. doi:10.1136/ebmed-2017-110756
17. Bystrova K, Ivanova V, Edhborg M, et al. Early Contact versus Separation: Effects on Mother-Infant Interaction One Year Later. *Birth*. 2009;36(2). doi:10.1111/j.1523-536X.2009.00307.x
18. Mukhopadhyay S, Sengupta S, Puopolo KM. Challenges and opportunities for antibiotic stewardship among preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(3):F327-F332. doi:10.1136/archdischild-2018-315412
19. Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155-e1163. doi:10.1542/peds.2010-3464
20. Mukhopadhyay S, Taylor JA, von Kohorn I, et al. Variation in Sepsis Evaluation Across a National Network of Nurseries. *Pediatrics*. 2017;139(3). doi:10.1542/peds.2016-2845
21. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(3):231-237. doi:10.1016/j.pedneo.2017.09.001
22. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *Journal of Pediatrics*. 2015;166(4):1070-1074. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.023
23. Berardi A, Spada C, Reggiani MLB, et al. Group B Streptococcus early-onset disease and observation of well-appearing newborns. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212784. doi:10.1371/journal.pone.0212784
24. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, et al. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(4):365. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.4678
25. Kim F, Polin RA, Hooven TA. Neonatal sepsis. *BMJ*. Published online October 1, 2020:m3672. doi:10.1136/bmj.m3672
26. Jefferies AL. Management of term infants at increased risk for early-onset bacterial sepsis. *Paediatr Child Health*. 2017;22(4):223-228. doi:10.1093/pch/pxx023
27. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al. Management of Neonates Born at $\leq 34\frac{6}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6). doi:10.1542/peds.2018-2896

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 23 / 26
--	--	---

28. Fleiss N, Hooven TA, Polin RA. Can we back off using antibiotics in the NICU? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021;26(3):101217. doi:10.1016/j.siny.2021.101217
29. Arora V, Strunk D, Furqan SH, et al. Optimizing antibiotic use for early onset sepsis: A tertiary NICU experience. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(3). doi:10.3233/NPM-180075
30. Mukhopadhyay S, Sengupta S, Puopolo KM. Challenges and opportunities for antibiotic stewardship among preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(3):F327-F332. doi:10.1136/archdischild-2018-315412
31. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Management of infants at risk for group B streptococcal disease. *Pediatrics.* 2019;144(2). doi:10.1542/peds.2019-1881
32. Benitz WE, Long SS. The Holy Grail of Ascertainment of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Journal of Pediatrics.* 2019;213:10-12. doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.072
33. Buckler B, Bell J, Sams R, et al. Unnecessary Workup of Asymptomatic Neonates in the Era of Group B Streptococcus Prophylaxis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010;2010. doi:10.1155/2010/369654
34. OTTOLINI MC, LUNDGREN K, MIRKINSON LJ, CASON S, OTTOLINI MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2003;22(5):430-434. doi:10.1097/01.inf.0000068206.11303.dd
35. Hashavya S, Benenson S, Ergaz-Shaltiel Z, Bar-Oz B, Averbuch D, Eventov-Friedman S. The Use of Blood Counts and Blood Cultures to Screen Neonates Born to Partially Treated Group B Streptococcus-carrier Mothers for Early-onset Sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2011;30(10):840-843. doi:10.1097/INF.0b013e3182223586
36. Escribano García C, Montejo Vicente M del M, Izquierdo Caballero R, et al. Clinical observation of newborns with infection risk: A safe practice. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018;88(5):239-245. doi:10.1016/j.anpedi.2017.05.003
37. Salas Garcia S, Valcarcel Ruescas B, Aristoy Zabaleta M, León García S, Parra-Llorca A, Toledo JD. Early-onset sepsis: a cohort study comparing serial clinical observation with laboratory testing. *Journal of Perinatology.* 2021;41(10):2482-2487. doi:10.1038/s41372-021-01138-y
38. Berardi A, Buffagni AM, Rossi C, et al. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(4). doi:10.5409/wjcp.v5.i4.358
39. Achten NB, Klingenberg C, Benitz WE, et al. Association of Use of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator With Reduction in Antibiotic Therapy and Safety. *JAMA Pediatr.* 2019;173(11):1032. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2825
40. Deshmukh M, Mehta S, Patole S. Sepsis calculator for neonatal early onset sepsis – a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2021;34(11):1832-1840. doi:10.1080/14767058.2019.1649650

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 24 / 26
--	--	---

41. Neonatal Infection: Antibiotics for Prevention and Treatment NICE Guideline.; 2021. www.nice.org.uk/guidance/ng195
42. Polin RA. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5). doi:10.1542/peds.2012-0541
43. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment of early-onset neonatal infection. *London: RCOG Press*. Published online 2012.
44. Verani J, McGee L, Schrag S. Division of bacterial diseases, National Center for immunization and Respiratory Disease, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 2010;2010:1-36.
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *Centers for Disease Control and Prevention MMWR Recomm Rep* 1996. 1996;45:1-24.
46. Berardi A, Bedetti L, Spada C, Lucaccioni L, Frymoyer A. Serial clinical observation for management of newborns at risk of early-onset sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(2):245-251. doi:10.1097/MOP.0000000000000864
47. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An Update on the Use of C-Reactive Protein in Early-Onset Neonatal Sepsis: Current Insights and New Tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36. doi:10.1159/000336629
48. Benitz WE. Adjunct Laboratory Tests in the Diagnosis of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2). doi:10.1016/j.clp.2009.12.001
49. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the Complete Blood Cell Count in Early-onset Neonatal Sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012;31(8). doi:10.1097/INF.0b013e318256905c
50. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting Complete Blood Counts Soon After Birth in Newborns at Risk for Sepsis. *Pediatrics*. 2010;126(5). doi:10.1542/peds.2010-0935
51. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of Guidelines for Management of Neonates with Suspected Early-Onset Sepsis. *J Pediatr*. 2015;166(4). doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.023
52. Mukhopadhyay S, Lieberman ES, Puopolo KM, Riley LE, Johnson LC. Effect of early-onset sepsis evaluations on in-hospital breastfeeding practices among asymptomatic term neonates. *Hosp Pediatr*. 2015;5(4):203-210. doi:10.1542/hpeds.2014-0126
53. Shakib J, Buchi K, Smith E, Young PC. Management of Newborns Born to Mothers With Chorioamnionitis: Is It Time for a Kinder, Gentler Approach? *Acad Pediatr*. 2015;15(3):340-344. doi:10.1016/j.acap.2014.11.007

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 25 / 26
--	--	---

54. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, et al. Chorioamnionitis and Culture-Confirmed, Early-Onset Neonatal Infections. *Pediatrics*. 2016;137(1). doi:10.1542/peds.2015-2323
55. Joshi NS, Gupta A, Allan JM, et al. Management of Chorioamnionitis-Exposed Infants in the Newborn Nursery Using a Clinical Examination–Based Approach. *Hosp Pediatr*. 2019;9(4):227-233. doi:10.1542/hpeds.2018-0201
56. Sampaio I, Duarte C, Girbal I, Gouveia R. Variation in Early-Onset Sepsis Risk Assessment in Asymptomatic Term and Near-Term Infants in Portugal. *Portuguese Journal of Pediatrics*. 2022;53(4):638-645.
57. Krisher KK, Gibb P, Corbett S, Church D. Comparison of the BacT/Alert PF Pediatric FAN Blood Culture Bottle with the Standard Pediatric Blood Culture Bottle, the Pedi-BacT. *J Clin Microbiol*. 2001;39(8). doi:10.1128/JCM.39.8.2880-2883.2001
58. Sabui T, Tudehope D, Tilse M. Clinical significance of quantitative blood cultures in newborn infants. *J Paediatr Child Health*. 1999;35(6):578-581. doi:10.1046/j.1440-1754.1999.00429.x
59. Flayhart D, Borek AP, Wakefield T, Dick J, Carroll KC. Comparison of BACTEC PLUS Blood Culture Media to BacT/Alert FA Blood Culture Media for Detection of Bacterial Pathogens in Samples Containing Therapeutic Levels of Antibiotics. *J Clin Microbiol*. 2007;45(3). doi:10.1128/JCM.02064-06
60. Guerti K, Devos H, Ieven MM, Mahieu LM. Time to positivity of neonatal blood cultures: Fast and furious? *J Med Microbiol*. 2011;60(4):446-453. doi:10.1099/jmm.0.020651-0
61. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):215-227. doi:10.1016/j.clp.2021.03.012
62. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *Journal of Perinatology*. 2008;28(4). doi:10.1038/sj.jp.7211916
63. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RF, Stocker M. Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis — At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. *Front Pediatr*. 2018;6. doi:10.3389/fped.2018.00285
64. Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr*. 2022;10. doi:10.3389/fped.2022.840288
65. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Neoreviews*. 2020;21(8):e505-e534. doi:10.1542/neo.21-8-e505
66. Perrone S, Lotti F, Longini M, et al. C reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):F163-F166. doi:10.1136/archdischild-2016-312506

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Recomendação / Consenso Clínico “Sépsis Neonatal Precoce e Risco Infeccioso”	Código ----- Pág. 26 / 26
--	--	--

67. Chiesa C, Signore F, Assumma M, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem*. 2001;47(6):1016-1022.
68. Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;127(3):426-436. doi:10.1097/AOG.0000000000001246
69. Jan AI, Ramanathan R, Cayabyab RG. Chorioamnionitis and Management of Asymptomatic Infants ≥35 Weeks Without Empiric Antibiotics. *Pediatrics*. 2017;140(1). doi:10.1542/peds.2016-2744
70. Randis TM, Polin RA, Saade G. Chorioamnionitis: time for a new approach. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(2):159-164. doi:10.1097/MOP.0000000000000466
71. Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, et al. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2009;15(2):92-98. doi:10.1007/s10156-009-0670-3
72. Arora HS, Asmar BI, Salimnia H, Agarwal P, Chawla S, Abdel-Haq N. Enhanced Identification of Group B Streptococcus and Escherichia Coli in Young Infants with Meningitis Using the Biofire Filmarray Meningitis/Encephalitis Panel. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(7):685-687. doi:10.1097/INF.0000000000001551
73. Liu CL, Ai HW, Wang WP, et al. Comparison of 16S rRNA gene PCR and blood culture for diagnosis of neonatal sepsis. *Archives de Pédiatrie*. 2014;21(2):162-169. doi:10.1016/j.arcped.2013.11.015
74. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(2):e95-e101. doi:10.1097/AOG.0000000000002236

Edição n.º 1 / 2022	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em 30/06/2023
		Valido até: 30/06/2028