

Portal de Boas Práticas em  
Saúde da Mulher, da Criança  
e do Adolescente



ATENÇÃO AO  
RECÉM-NASCIDO

# ANTIBIÓTICOS EM NEONATOLOGIA: MENOS É MAIS!



- **Estima-se que para cada infecção documentada entre 11 e 23 recém-nascidos não infectados são tratados com antibióticos nas Unidades Neonatais.**
- **O antibiótico, se bem indicado, salva vidas mas seu uso inadequado traz consequências graves ao recém-nascido em curto e longo prazo.**



## Objetivos dessa apresentação:

Abordar:

- Os riscos associados ao uso inapropriado de antibióticos
- A epidemiologia da sepse neonatal tardia
- O diagnóstico e tratamento empírico da sepse tardia
- As experiências exitosas de esquemas de antibióticos empíricos
- Os programas de melhoria de qualidade no uso de antibióticos
- As oportunidades de melhoria para redução da sepse tardia



## Riscos do uso de antibióticos

### Em curto prazo

- Toxicidade - hepática, renal e medular
- Necessidade de acesso vascular ou punção venosa - risco de infecção e dor
- Multirresistência - seleção de flora
- Prolonga o tempo de internação e aumento dos custos hospitalares
- Aumenta o custo social e compromete o aleitamento materno ao separar mães e filhos



## Consequências não intencionais do uso de antibióticos

### Em longo prazo

- Os antibióticos alteram o microbioma intestinal e respiratório, levando a disbiose e propiciando mais infecções hospitalares, enterocolite necrosante, infecções fúngicas;
- Maior mortalidade prematuros;
- Em longo prazo essa disbiose tem sido associada a doenças da vida adulta como obesidade, alergias e asma.



## Sepse tardia

## Epidemiologia

- Os antibióticos estão entre as medicações mais prescritas em neonatologia. Aproximadamente 70% dos prematuros de muito peso utilizam antibióticos após o 3º dia de vida, em função de infecções.
- A sepsé tardia é aquela que ocorre após 48 - 72 horas de vida, de origem ambiental, incluindo infecções de comunidades mas principalmente as hospitalares.
- Dados de mais de 10.000 recém-nascidos de muito baixo peso da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, mostrou incidência média de 23% de sepsé confirmada por hemocultura e 20% de sepsé clínica, entre os anos de 2009 - 2016, ou seja, quase 50% desses prematuros desenvolveram sepsé.



## Sepse tardia

## Epidemiologia

- A sepsé tardia relaciona-se com características do hospedeiro (prematuridade e baixo peso ao nascer), com práticas assistenciais (uso de cateteres vasculares, nutrição parenteral, intubação traqueal, ventilação mecânica, drenagens, cirurgias e uso de outros dispositivos).
- Também relaciona-se com a infraestrutura da unidade (inadequação de equipamentos e insumos) e com a escassez de recursos humanos.
- A transmissão horizontal por mãos de profissionais de saúde é um dos aspectos mais importantes.
- Os agentes etiológicos dependem do perfil de cada Unidade, mas os estafilococos coagulase negativa costumam ser os mais frequentes, seguidos de bactérias gram-negativas, *S. aureus* e fungos.



## Sepse tardia

## Diagnóstico

- O diagnóstico clínico é inespecífico
- Em relação ao diagnóstico laboratorial, o hemograma tem alto valor preditivo negativo, ou seja, é útil na exclusão da infecção. Reagentes de fase aguda, especialmente a proteína C reativa, não são considerados marcadores precoces de infecção, mas são úteis quando avaliados de forma seriada, na exclusão da infecção e no controle da mesma.
- Exames específicos incluem o isolamento do agente em fluidos corporais estéreis como sangue, liquor e urina.



## Sepse tardia

## Diagnóstico

### Exames específicos

- **Hemocultura:** colher duas amostras, em locais diferentes, ao mesmo tempo ou com intervalo de até 12-24 horas entre elas. Colher um volume mínimo de 1 ml e técnica asséptica. Cerca de 64% do crescimento bacteriano ocorre em até 24 horas, 94% em até 36 horas e 97% em 48 horas.
- **Liquor:** a meningite está presente em até 30% dos quadros sépticos. Pleocitose, hiperproteínoorraquia e glicose 2/3 menor que a glicemia são achados comuns, mas o diagnóstico definitivo é a cultura positiva.
- **Urina:** o padrão ouro é a coleta por punção supra púbica ou sondagem vesical.



## Sepse tardia

## Tratamento empírico

- O tratamento empírico visa a cobertura dos agentes mais frequentes: seja, estafilococo coagulase negativa e Gram-negativos.
- Esquema antibiótico mais indicado: Oxacilina e aminoglicosídeo (Amicacina)
- Recomenda-se o uso de Oxacilina mesmo para unidades com alta incidência de estafilococo coagulase negativa oxacilina resistente, uma vez que é um agente insidioso com baixa evolução para choque e óbito, sendo possível aguardar o padrão de sensibilidade da bactéria para o ajuste antimicrobiano.
- Amicacina apresenta baixo potencial de resistência e bom espectro para bactérias Gram-negativas hospitalares.



## Sepse tardia

- 5 a 7 dias para pneumonia e sepse clínica com boa evolução
- 7 a 10 dias para sepse confirmada
- 14 dias para meningite por Gram-positivos
- 21 dias para Gram-negativos.

## Tratamento empírico

**A suspensão de antibióticos deve ocorrer em até 48 horas quando não houver crescimento bacteriano nas culturas e o estado clínico for favorável.**



## Experiências exitosas no tratamento empírico

- Unidades que trocaram o esquema do tratamento empírico com cefalosporinas de terceira geração para aminoglicosídeos observaram redução na incidência de agentes Gram-negativos e de germes multirresistentes.
- As cefalosporinas aumentam em até 34 vezes o risco de infecções por germes multirresistentes beta lactamase de espectro expandido. **Não é uma boa prática seu uso empírico.**



## Experiências exitosas no tratamento empírico

- O uso da vancomicina como tratamento empírico da sepse tardia é desencorajado pois está associado a emergência de germes resistentes, entre eles: *S. aureus* resistente à oxacilina e até com resistência intermediária à vancomicina, enterococos resistente a vancomicina e Gram-negativos multirresistentes.
- Uma boa prática é a coleta de duas hemoculturas. Se estafilococo coagulase negativa resistente à oxacilina for isolado em apenas uma hemocultura não trocar para vancomicina, repetir a coleta.

**Em 80% dos casos o estafilococo coagulase negativa cresce na cultura em 24 horas. Portanto é possível aguardar a nova cultura e fazer a troca do antibiótico se o estafilococo coagulase negativa resistente à oxacilina for isolado ou, até mesmo, suspender o tratamento se não houver crescimento bacteriano em até 36 a 48 horas.**



## Experiências exitosas no tratamento empírico

- Estudo nacional sobre a troca do esquema empírico de vancomicina por oxacilina mostrou que após essa mudança, houve redução da densidade de incidência de infecção tardia e do tempo de uso de antibióticos de 11,5 dias para 6 dias
- Houve também aumento da frequência do estafilococo coagulase negativa mas sem aumento da morbimortalidade, redução do *S. aureus* sem notificação de casos de endocardite ou meningite e não houve aumento na incidência de Gram-negativos ou fungos.



## Programas de melhoria de qualidade na redução do uso de antibióticos

Vários programas exitosos são descritos, entre eles:

- CDC (*Center for Disease Control and Prevention of Disease*): programa 12 passos com incentivo ao uso racional de antibióticos e também à prevenção da infecção, da transmissão horizontal (higienização das mãos) e da otimização do diagnóstico e tratamento.



## Programas de melhoria de qualidade na redução do uso de antibióticos

- O programa *Smart use of Antibiotics Program* (SMAP) contempla 5 ações e mostrou-se bastante exitoso (China):
  1. **Time** que é a equipe SMAP trabalhando com motivação
  2. **Metas** de segurança e qualidade
  3. **Grupos** administrativo, de supervisão e de implementação
  4. **Estratégias** com auditoria de prontuários, *feedback* para equipe (uma das mais importantes), autorização da prescrição e intervenção na prescrição quando necessária;
  5. **Desfechos** incluindo re-hospitalizações, sepse tardia, enterocolite, colonização por germes multirresistentes e morte.

Comparando o período pré e pós implementação do programa, houve redução do uso e do tempo de uso de antibióticos, da incidência de bactérias multirresistentes, sem nenhuma interferência nos desfechos.



## Oportunidades de melhoria para reduzir sepse tardia e o uso de antibióticos

Além dos programas de melhoria de qualidade, o investimento em práticas assistenciais simples e altamente impactantes são fundamentais, entre elas:

- **Nutrição enteral precoce** dando preferência sempre ao **leite da mãe** e na sua ausência, no leite humano de banco, reduzindo assim o uso de nutrição parenteral e consequentemente de cateter vascular
- Uso de **bundles de cateteres** vasculares tanto para inserção quanto para manutenção, com **retirada de cateter** o mais rápido possível
- Uso de **modalidades ventilatórias não invasivas** evitando ao máximo a ventilação mecânica.

Lembrando que a higienização das mãos permeia sempre nossas práticas.



## Não tenha medo de mudanças!

- Não use antibióticos na ausência de infecção clínica, tenha protocolos no seu serviço e obtenha culturas antes de iniciar antibióticos.
- Reavalie seu diagnóstico clínico em até 48h e reveja a necessidade de manter esses antibióticos. Se não confirmar infecção, suspenda em até 48 horas.
- Invista em seu laboratório de microbiologia e em boas práticas assistenciais: nutrição enteral com leite materno, retirada de cateteres vasculares, ventilação não invasiva e higienização das mãos sempre!



## Referências

- Ho T, Buus- Frank M, Edwards EM, Morrow KA, Ferrelli K, Srinivassan A et al. Adherence of Newborn-Specific Antibiotic Stewardship Programs to CDC Recommendations. *Pediatrics* 2018; 142(6)e20174322.
- Ibukunoluwa C. Akinboyo MD, Jeffrey S. Gerber MD .Principles, Policy and Practice of Antibiotic Stewardship Seminars in *Perinatology* 2020; 44(8): 151324 .
- Aleem S, WohlfarthM, Cotton M, Greenberg RG. Infection control and other stewardship strategies in late onset sepsis, necrotizing enterocolitis, and localized infection in the neonatal intensive care unit. *Seminars in Perinatology* 2020; 44(8): 151326 .
- Rub DM, Dhudasia , Healy , Mukhopadhyay S. Role of microbiological tests and biomarkers in antibiotic stewardship. *Seminars in Perinatology* 2020; 44(8): 151328.
- Wang T, Udomkittivorakul M, Bonfield M, Nadeem A, Gray J. Deshmukh H. Early Life Antibiotic Exposure and Host Health: Role of the Microbiota-Immune Interaction. *Seminars in Perinatology* 2020; 44(8): 151323.
- Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman JM. Impact of empiric antibiotic use on development of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase bacteria in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(4):314-8.
- Sánchez PJ, Moallem M, Cantey JB, Milton A, Michelow IC Empiric therapy with vancomycin in the neonatal intensive care unit: let's "get smart" globally!. *J Pediatr (Rio J).* 2016; 92(5):432-5
- Romanelli RM, Anchieta LM, Bueno E Silva AC, de Jesus LA, Rosado V, Clemente WT .Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative Staphylococcus. *J Pediatr (Rio J).* 2016; 92(5):472-8.
- Lu C, Liu Q, Yuan H, Wang L . Implementation of the Smart Use of Antibiotics Program to Reduce Unnecessary Antibiotic Use in a Neonatal ICU: A Prospective Interrupted Time-Series Study in a Developing Country. *Crit Care Med.* 2019; 47(1):e1-e7

Portal de Boas Práticas em  
Saúde da Mulher, da Criança  
e do Adolescente



ATENÇÃO AO  
RECÉM-NASCIDO



@portaldeboaspraticas

## ANTIBIÓTICOS EM NEONATOLOGIA: MENOS É MAIS!

Material de 13 de agosto de 2021

Disponível em: [portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br](http://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br)

Eixo: Atenção ao Recém-nascido

**Aprofunde seus conhecimentos acessando artigos disponíveis na biblioteca do Portal.**