

Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

Cuidados com o prematuro: da evidência à prática II

Marta D Rocha de Moura



www.paulomargotto.com.br / 11/11/2025



O Desafio Global da Resistência Antimicrobiana

5 M

Mortes Globais

Estimativa de mortes relacionadas à resistência antimicrobiana em 2019, afetando todas as faixas etárias

30%

Mortes Neonatais

Percentual de mortes por sepse em recém-nascidos causadas por microrganismos multirresistentes em 2016

25%

das mortes neonatais mundialmente são atribuídas à sepse precoce e tardia



Diretrizes para uso racional de antibióticos em unidades neonatais/ Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neonatologia. Rio de Janeiro: SBP, 2025



Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

Paradoxo Diagnóstico:

O diagnóstico da sepse precoce e tardia é difícil, pois os sinais clínicos são inespecíficos e os exames complementares têm baixa acurácia.

A preocupação com a morte por infecção leva ao início de tratamentos antimicrobianos, por vezes desnecessários.

- Em países de alta renda, 83% a 94% dos recém-nascidos (RN) que usam antibióticos por suspeita de sepse apresentam hemoculturas negativas.

**A maior parte do uso de antibióticos na UTIN
é EMPÍRICA**



Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

Diagnóstico e Tratamento Efetivo:

- O diagnóstico de infecção deve basear-se em critérios clínicos e laboratoriais.
- O padrão ouro para o diagnóstico são os resultados de hemoculturas.
- A coleta de culturas (hemoculturas, LCR, urina) deve preceder o início dos antibióticos.
- Volume Mínimo para Hemocultura:
Colher no mínimo 1mL de sangue por amostra.



Após o Resultado:

- A terapia AB deve ser individualizada (escolha correta, momento, dosagem, via e duração).
- Após o resultado das culturas, é mandatório adequar o antibiótico de acordo com o microrganismo identificado e o perfil de resistência (antibiograma).

Restrição de Antibióticos de Amplo Espectro

Restrições Importantes:

- Sempre que possível, deve-se dizer NÃO às cefalosporinas de terceira geração, carbapenêmicos (imipenem, meropenem) e glicopeptídeos (vancomicina).
- Cefalosporinas de 3ª Geração: O uso amplo está associado à emergência preocupante de enterobactérias produtoras de ESBL (como *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*). Seu uso deve ser evitado empiricamente, sendo recomendadas em casos específicos como meningite.

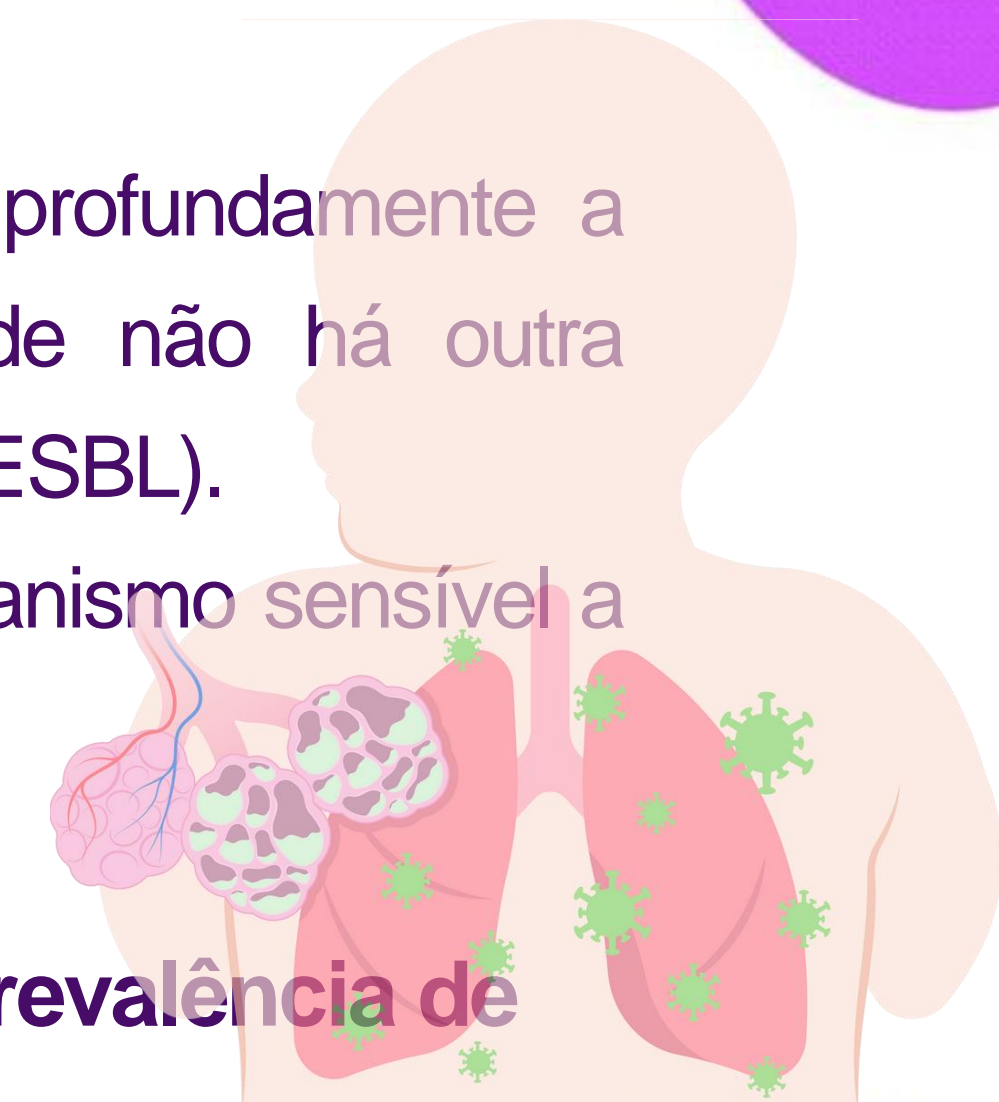


Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

Restrição de Antibióticos de Amplo Espectro

Restrições Importantes:

- Carbapenêmicos: São fortes indutores de resistência e alteram profundamente a microbiota dos RNs. Seu uso deve ser restrito a situações onde não há outra possibilidade terapêutica (ex: surtos ou enterobactérias produtoras de ESBL).
- Vancomicina: Deve ser suspensa se a hemocultura revelar microrganismo sensível a outras drogas (ex: substituir por Oxacilina para *S. aureus* sensível).



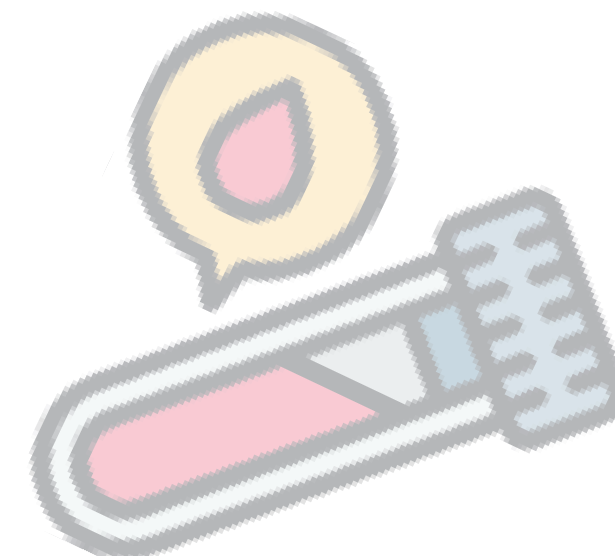
O uso empírico é justificado somente em UTINs com alta prevalência de Infecções da Corrente Sanguínea (ICS) por Staphylococcus aureus resistente à metilina/oxacilina (MRSA).

Diferenciando Infecção, Contaminação e Colonização

Tratar Infecção, Não Contaminação:

O tratamento de culturas contaminadas por agentes da pele é uma causa de uso exagerado de antimicrobianos.

- **Ações:** Usar antissépticos próprios; colher sempre duas amostras de hemocultura para diferenciar resultado verdadeiro de contaminação em caso de crescimento de estafilococo coagulase-negativa.



Diferenciando Infecção, Contaminação e Colonização

Tratar Infecção, Não Colonização:

A colonização é a maior causa do excesso de uso de antimicrobianos.

- Exemplos:

- Tratar pneumonia, não o aspirado traqueal;
- tratar bacteremia, não a cultura de ponta de cateter;
- tratar infecção urinária, não cultura de cateter uretral.

Atenção ao Cateter Central:

Se a hemocultura de cateter for positiva e a periférica for negativa, considerar colonização do cateter.

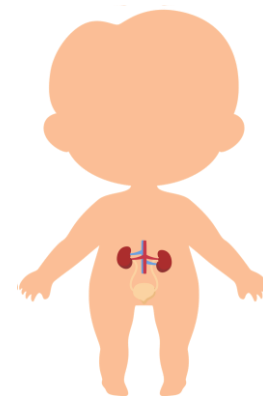


Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

Indicações e Princípios da Profilaxia Antibiótica Cirúrgica

O uso de antibiótico profilático em neonatologia está indicado somente em duas situações clínicas no período neonatal:

1. Casos de malformações do trato urinário e bexiga neurogênica, com a finalidade de diminuir o risco de infecções em rins e vias urinárias. A cefalexina é o antibiótico mais utilizado para este fim, em dose única diária (20mg/kg/dia).
2. Profilaxia cirúrgica, que é indicada nas cirurgias classificadas como contaminadas, potencialmente contaminadas e nas cirurgias limpas com colocação de prótese



Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

CLASSIFICAÇÃO DA CIRURGIA	Definição	Terapia Antibiótica Pós-Operatória Sugerida (Exemplos)
Limpa	Ferida operatória não infectada, sem inflamação e sem envolvimento dos tratos respiratório, digestório, genital ou urinário	Cefazolina (Ex: Hérnia inguinal, Ligadura de canal arterial)
Limpa-Contaminada	Envolvimento, sob condições controladas, dos tratos respiratório, digestório, genital ou urinário, sem contaminação	Cefazolina (Ex: Gastrofunduplicatura, Gastrostomia, Correção de EHP) ou Ampicilina-sulbactam ou cefoxitina (Ex: Atresia de esôfago)
Contaminada	Quebra importante de técnica; contaminação da cavidade peritoneal (a partir de vísceras do trato gastrointestinal); incisão em local com inflamação aguda, não purulenta	Cefoxitina ou Clindamicina + aminoglicosídeo ou Clindamicina + Metronidazol (Ex: Cirurgia com anastomose de intestino delgado) ⁹
Suja ou Infectada	Perfuração de vísceras; achado intra-operatório de processo inflamatório agudo com pus; ferida traumática antiga com retenção de tecido desvitalizado; ferimentos traumáticos abertos com mais de 12–24 horas de duração	Não especificado na tabela profilática, mas exigiria antibiótico terapêutico empírico ¹⁰

Nota sobre a Duração Pós-Operatória: Em geral, para as cirurgias listadas como Limpa ou Limpa-Contaminada, a profilaxia não deve ultrapassar 24 horas

Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

Interrupção Racional: A Importância da Curta Duração

- Não cessar o uso de antimicrobiano quando desnecessário contribui para o uso exagerado e indução de resistência.
- Parar o tratamento quando a infecção é improvável ou não diagnosticada pode beneficiar os pacientes.

A duração ideal da terapia empírica recomendada atualmente foi reduzida para 36 a 48 horas.

Justificativa: Técnicas atuais de hemocultura com método automatizado são otimizadas para detectar níveis muito baixos de bacteremia.

Terapia Empírica Prolongada:

Estudos associaram o tempo de tratamento com antimicrobiano maior ou igual a 5 dias em RN de extremo baixo peso a aumento da ocorrência de enterocolite necrosante (ECN) e morte

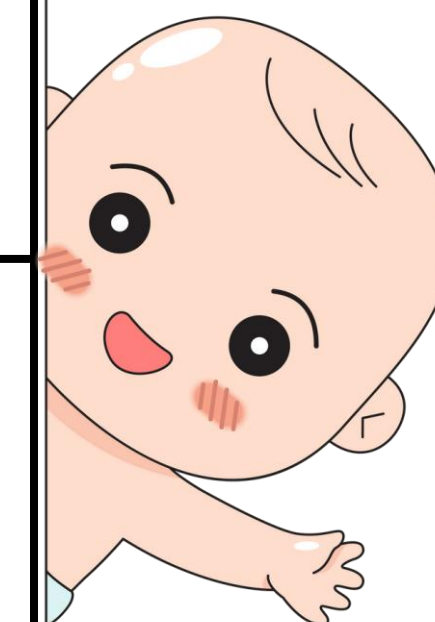


Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

Sugestões de Esquema Empírico

A escolha do esquema empírico depende do tempo de aparecimento da clínica (precoce ou tardia), procedimentos invasivos prévios, flora prevalente e padrão de resistência da unidade

Tipo de Infecção	Agentes Etiológicos Mais Comuns	Esquema Empírico Sugerido
Precoce (<48h) (Provável origem materna)	Streptococcus do grupo B e E. coli (~70% dos casos)	Ampicilina ou Penicilina cristalina + Amicacina ou Gentamicina
Tardia (>48h) (Provável origem na UTIN)	Staphylococcus coagulase-negativos (36% a 47% em países de média/alta renda); Staphylococcus aureus; Gram-negativos (Klebsiella, E. coli)	Opção: Oxacilina + Amicacina (Altamente recomendada: baixa indução de resistência, alta sensibilidade dos Gram-negativos à amicacina, disponibilidade e baixo custo)
Alternativa Tardia	2ª Opção: Vancomicina associada a Cefotaxima ou Cefepima. (<i>Vancomicina empírica restrita a UTINs com alta prevalência de MRSA</i>).	

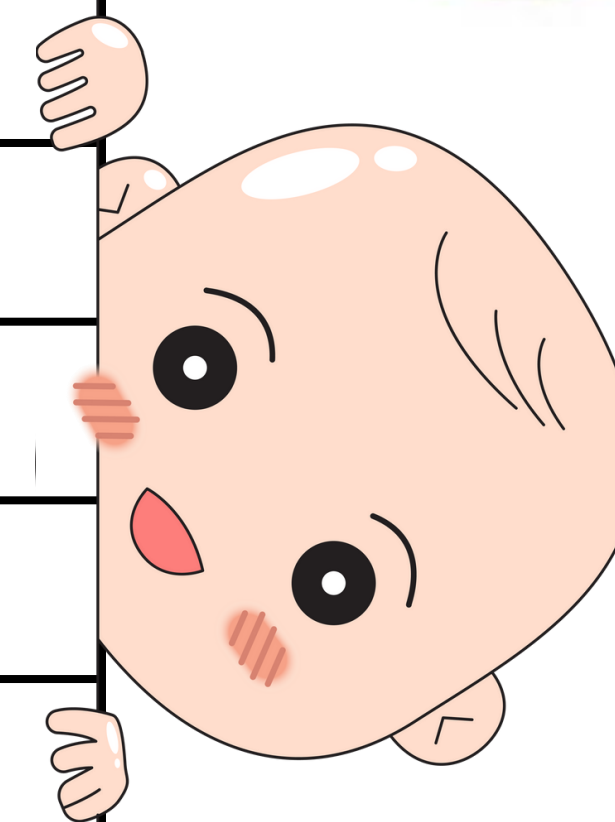


Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

Duração do Tratamento e Riscos a Curto Prazo

A duração do tratamento depende do agente etiológico, localização e evolução clínica

Tipo de Infecção	Duração Habitual Sugerida
Infecção não complicada (cultura negativa, PCR normal 4º/5º dia)	5 dias
Infecção do Trato Urinário (ITU) sem complicação	7 dias
Infecção do Trato Urinário (ITU) com bacteremia secundária	10 dias
Meningite por Gram-positivos	14 dias
Meningite por Gram-negativos	21 dias
ICS por <i>Staphylococcus aureus</i> (risco de complicações a distância)	Mínimo de 14 dias (mesmo com cateter removido)
ICS por <i>Staphylococcus coagulase-negativa</i> (com cateter mantido)	10 a 14 dias



Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

Risco Imediato da AB Prolongada (RNMBP):

- Cada dia adicional de antibioticoterapia nos primeiros 14 dias em RN ≤ 32 semanas foi associado a um aumento de 24% no risco de sepse tardia, ECN ou morte.
- O AB empírico prolongado (≥ 5 dias) em RN de extremo baixo peso associa-se a ECN e morte.

A redução da flora bacteriana pode levar à colonização por fungos, aumentando o risco de candidíase neonatal

Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

O Microbioma Neonatal e a "Janela Crítica"

A disbiose induzida por antibióticos está associada ao aumento da abundância de bactérias potencialmente patogênicas, incluindo *Klebsiella* spp. e *Enterococcus* spp., e Proteobacteria (como *E. coli* e *Pseudomonas* spp.).

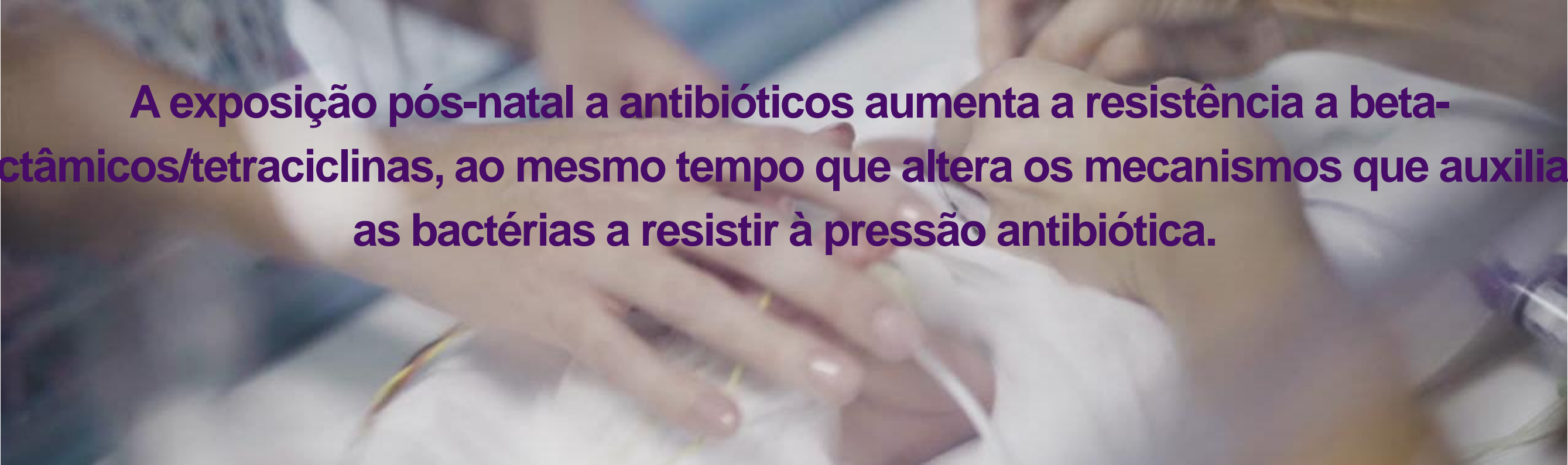
- A predominância de Proteobacteria tem sido observada duas semanas antes do diagnóstico de enterocolite necrosante (ECN)



Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. *J Pediatr.* 2011 Sep;159(3):392-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.035. Epub 2011 Apr 13. PMID:21489560. Free PMC

Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

Em estudo retrospectivo empregou o sequenciamento metagenômico para avaliar genes de resistência a antibióticos (ARGs) no mecônio e em amostras subsequentes de fezes de prematuros inscritos no estudo "Uso Precoce e Rotineiro de Antibióticos em Prematuros Sintomáticos". Um subconjunto de amostras fecais de 30 prematuros para o perfil taxonômico e a identificação de ARGs. Notavelmente, 23% dos genes de resistência a antibióticos (ARGs) foram encontrados em bebês prematuros sem exposição direta ou intraparto a antibióticos.



A exposição pós-natal a antibióticos aumenta a resistência a beta-lactâmicos/tetraciclinas, ao mesmo tempo que altera os mecanismos que auxiliam as bactérias a resistir à pressão antibiótica.

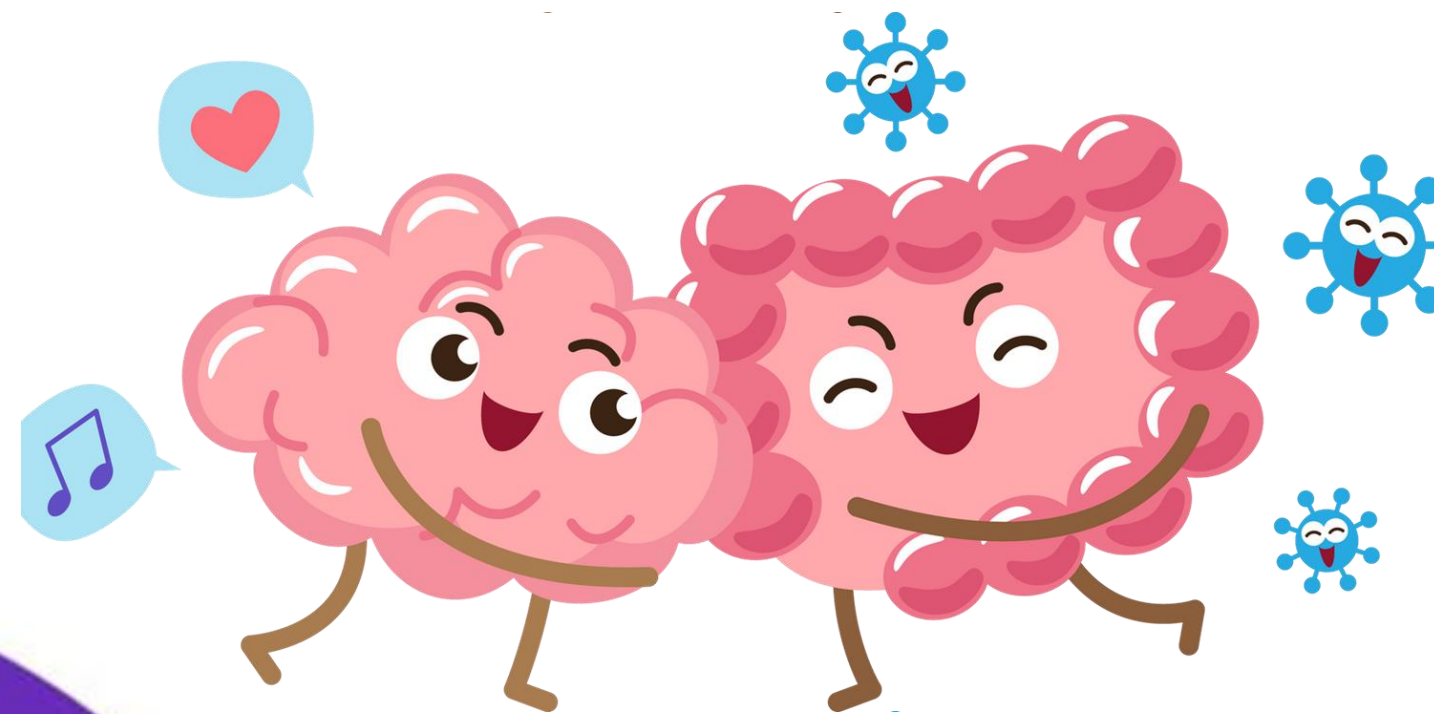
Ojeda A, Akinsuyi O, McKinley KL, Xhumari J, Triplett EW, Neu J, Roesch LFW. Increased antibiotic resistance in preterm neonates under early antibiotic use. *mSphere*. 2024 Oct 29;9(10):e0028624. doi: 10.1128/msphere.00286-24. Epub 2024 Oct 7. PMID: 39373498; PMCID: PMC11542550.

Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

Crescimento e Obesidade:

- Exposição Neonatal (Primeiros Dias): Associada à redução significativa do ganho de peso e estatura em meninos (mas não em meninas) durante os primeiros seis anos de vida. O comprometimento do crescimento é causalmente ligado às perturbações do microbioma.

Eixo Intestino-Cérebro



Schwartz BS, et al. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. *Int J Obes.* 2016;40:615–621.

Uso Racional de Antibióticos em Unidades Neonatais

Consequências da Disbiose Induzida por Antibióticos

Efeitos a Longo Prazo (Infância e Além)

- Distúrbios Gastrointestinais Funcionais (FGIDs): O uso neonatal de antibióticos está associado ao aumento da incidência de FGIDs no primeiro ano de vida, particularmente cólica infantil e regurgitação.

Asma e Alergia

- O tratamento com antibióticos durante a 1ª semana de vida é um fator de risco independente para asma atópica (alérgica) aos 12 anos de idade.
- O antibiótico neonatal também aumentou o risco de sibilo no peito em bebês a termo e pré-termo.



Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, Kuzeljevic B, Gold MJ, Britton HM, Lefebvre DL, Subbarao P, Mandhane P, Becker A, McNagny KM, Sears MR, Kollmann T; CHILD Study Investigators, Mohn WW, Turvey SE, Finlay BB. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015 Sep 30;7(307):307ra152. PMID: 26424567.

Recados finais

A Abordagem Mais Segura: A conduta mais segura para recém-nascidos vulneráveis é a avaliação criteriosa, estratificação de risco cuidadosa e observação rigorosa.

A coleta de exames de cultura (hemocultura, líquido e urina, quando indicados) deve preceder o início do tratamento empírico.

Volume de Amostra: Para hemocultura, colher no mínimo 1 mL de sangue por amostra para aumentar a probabilidade de recuperação do patógeno.

Tratar Infecção, Não Colonização/Contaminação

Foco na Precisão: O objetivo ideal do gerenciamento antimicrobiano é que somente os bebês com infecção comprovada recebam antibióticos

Finalizando

A escolha do antibiótico deve ser baseada no agente provável e no perfil de resistência local.

Regra Geral: Sempre que possível, deve-se dizer NÃO às cefalosporinas, carbapenêmicos e glicopeptídeos (vancomicina)

Vancomicina no esquema empírico inicial é justificada somente em UTINs com alta prevalência de Infecções da Corrente Sanguínea (ICS) por Staphylococcus aureus resistente à meticilina/oxacilina (MRSA)

A interrupção precoce do tratamento é crucial para evitar o uso exagerado e a indução de resistência.

A duração ideal da terapia empírica recomendada atualmente foi reduzida para 36 a 48 horas.



Muito
obrigada