



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

LUDMILA GERIOS

**SEPSE TARDIA EM PREMATUROS DE
MUITO BAIXO PESO: EXPERIÊNCIA DE UM
CENTRO UNIVERSITÁRIO TERCIÁRIO.**

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, no programa de Pós-Graduação em Medicina - Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Orientadora: Profa. Associada Maria Regina Bentlin

**Botucatu
2020**

LUDMILA GERIOS

**SEPSE TARDIA EM PREMATUROS DE
MUITO BAIXO PESO: EXPERIÊNCIA DE UM
CENTRO UNIVERSITÁRIO TERCIÁRIO.**

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, no programa de Pós-Graduação em Medicina - Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Orientadora: Profa. Associada Maria Regina Bentlin

**Botucatu
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gerios, Ludmila.

Sepse tardia em prematuros de muito baixo peso :
experiência de um centro universitário terciário / Ludmila
Gerios. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Maria Regina Bentlin

Capes: 40101088

1. Septicemia. 2. Prematuros. 3. Recém-nascidos - Peso
baixo.

Palavras-chave: Muito baixo peso; Prematuro;
Recém-nascido; Sepses.

Agradecimentos:

Aos meus pais, Cecília e Jorge, por terem me ensinado desde pequena sobre o valor do estudo e do esforço para atingir meus objetivos; e pelo apoio incondicional durante esse projeto.

Ao meu irmão Matheus, por todo o incentivo e ajuda digital.

Ao meu marido Jun, pela parceria de todas as horas.

À FMB, minha casa desde o nascimento, pela oportunidade de realizar este trabalho.

À Dra Regina, minha inspiração diária, por toda a paciência, dedicação e confiança.

A tantos mestres que participaram da minha formação como pediatra e me serviram de exemplo como médicos e professores, aqui representados pela Dra Joelma, Dra Lígia e Dr João.

Aos professores da banca, pela disponibilidade e presteza.

Aos meus amigos Juliana, Andréa, Vitória, Clara e Guilherme, companheiros de graduação e residência, por tornarem o processo mais prazeroso e alegre.

E por fim, aos pacientes, que são a razão de todo estudo e trabalho, meu eterno respeito e carinho.

*“Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.”*

(Odes de Ricardo Reis, Fernando Pessoa – Lisboa, 1946)

Sumário:

Resumo -----	6
Abstract -----	7
1.Introdução -----	8
1.1 Definição -----	8
1.2 Classificação e fatores de risco -----	9
1.3 Incidência e morbimortalidade da sepse tardia -----	10
1.4 Etiologia e mortalidade -----	11
1.5 Morbidades associadas -----	11
2. Justificativa -----	12
3. Objetivos -----	12
4. Metodologia -----	13
5. Resultados -----	17
5.1 Incidência da sepse tardia e dados gerais -----	17
5.2 Distribuição dos agentes etiológicos -----	19
5.3 Mortalidade -----	21
5.4 Análise por grupos: Sem ST vs ST confirmada vs ST clínica -----	23
5.5 Fatores de risco para sepse tardia -----	27
5.6 Impacto da sepse tardia no prognóstico a curto prazo -----	28
6. Discussão -----	29
6.1 Análise por grupos: Sem ST vs ST confirmada vs ST clínica -----	33
6.2 Fatores de risco para sepse tardia -----	36
6.3 Impacto da sepse tardia no prognóstico a curto prazo -----	37
7. Considerações finais -----	38
8. Conclusões -----	39
Referências Bibliográficas -----	40
Anexo -----	45

Resumo

Introdução: A sepse tardia (ST) é um grande desafio para neonatologistas por ser frequente e grave. **Objetivos:** Em prematuros de muito baixo peso (PT MBP): investigar a incidência da ST, clínica e confirmada, e a distribuição dos agentes etiológicos; analisar os fatores de risco; avaliar o prognóstico da sepse em curto prazo. **Métodos:** Coorte retrospectiva, com coleta prospectiva de dados, aprovado pelo Comitê de Ética, realizado entre 2013-2017 na UTI Neonatal do HC FMB - UNESP. Foram selecionados todos os PT com peso de nascimento (PN) ≤ 1.500 g internados na UTI e incluídos aqueles com idade gestacional (IG) entre 23 e 33 semanas, que sobreviveram por mais de 72h e acompanhados até alta, óbito ou 120 dias de internação. Não incluídos os PT com malformações múltiplas, infecções congênitas sintomáticas. ST foi definida como sinais clínicos e laboratoriais de infecção, confirmada ou não por hemocultura (HMC). Variáveis estudadas: gestacionais, neonatais, procedimentos e agentes etiológicos. **Desfechos:** óbito, displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia peri e intraventricular (HPIV) grave, leucomalácia cística e retinopatia da prematuridade (ROP) $\geq$ estágio 2. **Comparação entre grupos:** Sem ST vs ST confirmada (HMC+) vs ST clínica (HMC-). **Estatística:** ANOVA com comparação múltipla de Tukey ou de Wald (distribuição gama); regressão logística múltipla (stepwise e ajuste para IG). **Significância:** 5%. **Resultados:** Foram incluídos 346 PT MBP. A incidência de ST foi de 32% (21% ST confirmada e 11% ST clínica). Gram-positivos foram os agentes mais frequentes com 71% (Estafilococos coagulase negativa - 50%); Gram-negativos 25% e fungos 4%. A mortalidade geral foi de 15%, na ST confirmada foi de 18% e na ST clínica de 41%. A comparação entre grupos mostrou que PT sépticos apresentaram menor idade gestacional, menor peso de nascimento, mais morbidades e foram mais submetidos a procedimentos invasivos. Os fatores de risco associados a ST foram (OR; IC95%): Ventilação mecânica (VM) 6.8 (2.8-16.2), dias de VM 1.04 (1.01-1.07), dias nutrição parenteral 1.05 (1.02-1.08). A ST aumentou o risco de óbito em mais de 2 vezes (2.47 (1.44-4.26)); DBP 2.12 (1.37-3.27); leucomalácia cística 6.57 (1.30-28.63) e ROP 9.13 (3.33-33.08). **Conclusões:** A incidência e mortalidade da ST foram altas, e os Gram-positivos os agentes mais frequentes. As práticas assistenciais foram os principais fatores de risco. A ST teve grande impacto negativo na mortalidade e no prognóstico dos PT. **Estratégias para redução da ST,** incluindo melhores práticas, são necessárias e urgentes.

Palavras-chave: Sepse; Recém-nascido; Prematuro; Muito baixo peso

Abstract

Introduction: Late onset sepsis (LOS) remains a challenge for neonatologists because it is a frequent and severe disease. **Aim:** In very low birth weight (VLBW) preterm infants (PT): to investigate the incidence of LOS, proven and clinical, and the distribution of etiologic agents; to analyze the risk factors evolved; to evaluate the prognosis in the short term. **Methods:** Retrospective analysis of cohort, with prospective data collect, approved by the Ethics Committee, performed between 2013-2017 at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Botucatu Medical School - UNESP. All PT with birth weight (BW) ≤ 1.500 g admitted in the NICU were selected. PT with gestational age (GA) between 23 and 33 weeks, admitted for more than 72 hours and followed up until discharge, death or 120 days of NICU stay were included. Not included multiple malformations and symptomatic congenital infections. LOS was defined as clinical and laboratory signs of infection, confirmed or not by blood culture (BC). **Variables:** gestational, neonatal, procedures and etiological agents. **Outcomes:** death, bronchopulmonary dysplasia (BPD), severe peri and intraventricular hemorrhage (PIVH), cystic leukomalacia and retinopathy of prematurity (ROP) $\geq$ stage 2. **Comparison among groups:** No LOS vs Proven LOS (BC+) vs Clinical LOS (BC-). **Statistical analysis:** ANOVA with multiple Tukey or Wald comparison (gamma distribution); multiple regression (stepwise), with adjustment for GA. **Significance:** 5%. **Results:** 346 PT were included. The incidence of LOS was 32%, proven LOS 21% and clinical LOS 11%. **Etiologic agents:** Gram-positive were the most frequent agents with 71% of cases (coagulase negative staphylococci - 50%); Gram-negative 25% and Fungi: 4%. **Mortality:** The general mortality was 15,3%. Proven LOS:16%; Clinical LOS: 43%. **Comparison among groups** showed that: septic PT were lower in GA and BW, had more morbidities and were submitted to more invasive procedures. The risk factors for LOS (OR; 95% CI) were: Mechanical ventilation (MV) 6.8 (2.8-16.2); days of MV 1.04 (1.01-1.07) and days of parenteral nutrition 1.05 (1.02-1.08). LOS increased over twice the risk of death (2.47 (1.44-4.26)), BPD 3.09 (2.12-3.27), cystic leukomalacia 6.57 (1.30-28.63) and ROP 9.13 (3.33-33.08). **Conclusions:** incidence and mortality of LOS are still high and Gram-positives were the most frequent agents. Care practices were the main risk factors. LOS had a major negative impact on mortality and prognosis of preterm infants. Strategies for LOS reduction, including best practices, are necessary and urgent.

Key words: Sepsis; Newborn; Preterm infants; Very low birth weight.

1.Introdução:

Os avanços tecnológicos propiciaram uma melhora significativa no cuidado dos recém-nascidos (RNs) prematuros nas últimas décadas, o que pode ser demonstrado pela maior sobrevida de pacientes com idade gestacional (IG) e peso de nascimento (PN) cada vez menores, atingindo cifras de até 65% em RNs com IG de 24 semanas (sem) e até 80% em RNs com IG superior a 25 sem ao nascimento, em países desenvolvidos. Com o aumento da sobrevida destes pequenos prematuros outro desafio começa a fazer parte do dia a dia de todos os profissionais que se dedicam aos cuidados destes pacientes: a redução da morbidade e consequente melhora na qualidade de vida.

É nesse contexto que a sepse neonatal surge como uma das grandes responsáveis pelo aumento da morbimortalidade, prolongando o tempo de internação, elevando os custos sociais e econômicos e comprometendo o prognóstico dos recém-nascidos. Destaca-se ainda que a sepse é uma das principais causas de óbito neonatal a partir da segunda semana de vida. Recém-nascidos sépticos apresentam três vezes mais chance de morrer do que aqueles que não desenvolvem sepse, mesmo após ajustes para fatores como idade gestacional e sexo. Os que sobrevivem são de alto risco para desenvolver outras morbidades como displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade e também, de maior risco para alterações de desenvolvimento a médio e longo prazo¹⁻⁷.

1.1 Definição:

Sepse pode ser definida como sinais clínicos sugestivos de infecção (instabilidade térmica, alterações cardiorrespiratórias, gastrointestinais, letargia ou irritabilidade) e alterações hematológicas (hemograma com alterações na contagem de leucócitos, neutrófilos, formas jovens ou plaquetas e ou aumento de proteína C reativa), acompanhado de sinais de má perfusão tecidual caracterizada por acidose metabólica, oligúria (diurese < 1 ml/kg/hora), tempo de enchimento capilar prolongado (>2 segundos), hipotensão (de acordo com tabelas de referências por dias de vida e idade gestacional) ou alteração do estado de consciência (torpor ou coma)⁶⁻⁹.

1.2 Classificação e fatores de risco:

A sepse neonatal é considerada confirmada quando há a identificação de microorganismos em fluidos corporais estéreis, principalmente no sangue; e clínica quando não existe isolamento do agente.

Pode ser ainda classificada como precoce ou tardia, de acordo com o momento do diagnóstico. A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)⁸ considera a ocorrência de sepse precoce ou de provável origem materna aquela que ocorre até 48 horas de vida e tardia ou de provável origem ambiental quando ocorre após esse período, enquanto redes de estudos multicêntricos, como a *Vermont Oxford Network*¹⁰, o *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network* (NICHD)^{1,6} e a própria Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN)⁹, definem esta após 72 horas de vida. Essa classificação temporal é baseada nos fatores de risco e também nos patógenos mais frequentes associados a cada período, e portanto permite o direcionamento do tratamento antimicrobiano e também a realização de estratégias preventivas mais adequadas.

Sepse precoce (SP) relaciona-se com fatores de origem materna, entre eles a rotura prematura de membranas maior que 18 horas, corioamnionite (definida como febre acompanhada de pelo menos um dos seguinte sinais: taquicardia materna ou fetal, leucocitose materna, líquido amniótico fétido, útero doloroso), febre intraparto, colonização pelo estreptococo do grupo B sem quimioprofilaxia adequada, entre outros^{8, 11}.

Já a sepse tardia (ST) relaciona-se, classicamente, a fatores intrínsecos ao próprio recém-nascido como prematuridade e baixo peso ao nascer; práticas assistenciais (presença de cateteres centrais, nutrição parenteral, tubo endotraqueal e ventilação mecânica, cirurgias, antibioticoterapia nos primeiros 3 dias de vida, jejum prolongado); infraestrutura da unidade, superlotação e escassez de recursos humanos, favorecendo a transmissão horizontal^{8, 11}.

A importância das práticas assistenciais na incidência de ST foi evidenciada em estudo multicêntrico da RBPN com 1507 RN de muito baixo peso ao nascer (MBP: peso de nascimento <1500g) em que os principais fatores de risco para sepse foram aqueles relacionados à prática diária, como o uso de cateter venoso central que aumentou o risco de sepse clínica e confirmada em 4 vezes (OR 4,0; IC 95%: 2,22-7,14), a ventilação mecânica que aumentou o risco em 63%

(OR 1,63; IC 95%: 1,14-2,13), o uso de antibióticos nas primeiras 72 horas de vida (OR 1,21; IC 95%: 1,05-1,40) e o uso em dias de nutrição parenteral (OR 1,10; IC 95%: 1,08-1,12)⁹.

Fatores nutricionais e alteração do microbioma também associam-se a maior risco de ST. Estudo multicêntrico realizado em 9 UTIs neonatais na Holanda e Bélgica entre 2014 e 2017, que avaliou 755 prematuros de idade gestacional inferior a 30 semanas, identificou que o uso em dias de nutrição parenteral foi fator de risco isolado para desenvolvimento de sepse tardia confirmada, independente do agente etiológico (OR 1,12; IC 95%: 1,04–1,21), assim como o uso de fórmula infantil foi fator de risco isolado para sepse tardia causada por estafilococos coagulase negativa (OR 3,77; IC 95%: 1,25–11,36), sugerindo o fator protetor da administração do leite materno para esses pacientes, devido ao seu efeito imunoestimulador e de modulação do microbioma intestinal¹².

1.3 Incidência e mortalidade da sepse tardia:

Em estudo multicêntrico envolvendo 6.215 RN MBP, o NICHD documentou a incidência de ST confirmada em 21%, com variação de 10-38% entre os centros participantes. A mortalidade observada entre os RN que sobreviveram após 72h de vida foi de 10%. Ao comparar os RN que apresentaram sepse com os não sépticos, a mortalidade foi maior no primeiro grupo (18% versus 7%)¹.

Há que se considerar que esses estudos internacionais são baseados em sepse com hemocultura positiva, mas a sepse clínica também é um problema importante especialmente em nosso meio.

Estudos nacionais evidenciam percentuais maiores de ST quando comparados aos dados de países desenvolvidos, especialmente às custas da sepse clínica. Estudo multicêntrico da RBPN mostrou que tanto a sepse clínica quanto a confirmada apresentaram alta incidência: 24% (variação de 16,5% a 40%,) e 23% (15,6% a 39%), respectivamente. A mortalidade foi significativamente maior em RN com ST confirmada (26,6%) e ST clínica (34,2%) quando comparada aos não sépticos (9,4%)⁹. Outro estudo brasileiro realizado em UTI neonatal de Brasília com 563 RN MBP, mostrou incidência de ST (clínica e confirmada) de 34%. A mortalidade entre os prematuros sépticos foi de 27%, enquanto que a mortalidade geral foi de 13%¹³.

Na UTI neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC FMB) UNESP nos anos de 2006 a 2008 a incidência de sepse tardia foi de 43%, sendo de 25% na

sepse confirmada e 18% na sepse clínica. A mortalidade na sepse confirmada foi de 25% e na clínica foi de 30% (dados não publicados individualmente).

1.4 Etiologia e mortalidade:

A grande maioria dos episódios de ST são causados por agentes Gram-positivos, sendo o estafilococos coagulase negativa (ECN) o agente mais frequente, isolado em até 78% dos casos em países desenvolvidos e 47% dos casos em países em desenvolvimento¹⁴.

Estudo multicêntrico do NICHD mostrou incidência de Gram-positivos de 70% (ECN em 48% dos casos), Gram-negativos de 18%, entre eles *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Enterobacter sp.* e *Serratia sp.*, e fungos de 12%, sendo a *Candida albicans* a mais frequente (6%)¹.

A avaliação da mortalidade em função do agente etiológico mostra que embora a incidência dos ECN seja alta, sua mortalidade é baixa, semelhante à dos não sépticos (8% versus 6%). Esse dado foi evidenciado em estudo multicêntrico com 5.947 RN prematuros com peso de nascimento inferior a 1.250g¹⁵. Os Gram-negativos apresentaram maior mortalidade, variando entre 19-36%, podendo chegar a 54% em agentes como a *Pseudomonas aeruginosa*^{1,15}. Fungos também apresentaram alta taxa de mortalidade (22-32%), reforçando que o agente etiológico da ST é um importante fator prognóstico^{1,16,17}.

1.5 Morbidades associadas:

Outra preocupação são as morbidades associadas à sepse, entre elas displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia peri e intraventricular (HPIV) grave, leucomalácia e retinopatia da prematuridade (ROP) em estágios avançados, que comprometem o prognóstico do prematuro em curto e longo prazo.

Em estudo multicêntrico realizado pela Rede Sul americana NEOCOSUR, que avaliou 13.821 RN MBP de 26 centros públicos e privados entre os anos de 2001-2013, foi observado que a sepse confirmada associou-se a maior incidência de DBP, ROP, HPIV, leucomalácia e enterocolite necrosante (NEC), além de maior mortalidade e tempo de internação¹⁸.

Também há a preocupação com o comprometimento a longo prazo do desenvolvimento

neuropsicomotor relacionado à sepse, como foi demonstrado em estudo do NICHD envolvendo 6.093 RN de extremo baixo peso (EBP – peso de nascimento inferior a 1.000g) avaliados entre 18 e 22 meses e de idade pós conceptual. Observou-se que infecção no período neonatal relacionou-se a pior prognóstico neurológico, incluindo paralisia cerebral, pior desempenho em testes de avaliação pelas *Bayley Scales of Infant Development II*, comprometimento visual e crescimento inadequado do perímetro cefálico (indicador direto de neurodesenvolvimento)¹⁹.

2. Justificativa:

Considerando que a sepse tardia está relacionada com práticas assistenciais que precisam ser revistas periodicamente, que a sepse é uma das principais causas de morte em prematuros e que sua associação com morbidades pode comprometer o prognóstico desses pacientes, o estudo foi proposto para responder as seguintes perguntas:

Na UTI Neonatal do HC FMB - UNESP, durante 5 anos, em RN de MBP:

- Qual a incidência da sepse tardia, clínica e confirmada?
- Quais foram os principais fatores de risco associados?
- Qual o impacto da sepse tardia no prognóstico em curto prazo?

A hipótese do estudo é que a incidência da sepse tardia foi alta e impactou no prognóstico em curto prazo.

3. Objetivos:

Em prematuros de muito baixo peso, em relação à sepse tardia clínica e confirmada:

- Investigar a incidência e a distribuição dos agentes etiológicos ao longo do período.
- Analisar os fatores de risco associados.
- Avaliar o prognóstico da sepse durante a internação.

4. Metodologia:

4.1 Tipo de estudo, local e período:

Coorte retrospectiva, com coleta prospectiva de dados dos RN de MBP internados na UTI neonatal do HC FMB – UNESP, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017.

A UTI neonatal do HC FMB é credenciada como UTI de nível III, com 17 leitos. A taxa de ocupação é próxima a 100%. Atende aos municípios do Departamento Regional de Saúde (DRS) VI do Estado de São Paulo, especialmente da região do Polo Cuesta e Vale do Jurumirim. É cenário de ensino para alunos de graduação dos cursos de Medicina e Enfermagem, de residência médica em pediatria, neonatologia e residência multiprofissional. Como centro formador, segue diretrizes e protocolos assistenciais das condições mais prevalentes no período neonatal.

4.2 Comitê de Ética em Pesquisa:

O estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, CAAE: 90802418.0.0000.5411. (Anexo)

4.3 Critérios de Seleção:

Foram selecionados todos os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso internados na UTI Neonatal entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017.

4.4 Critérios de inclusão:

Foram incluídos os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, com idade gestacional entre 23 e 33 semanas, nascidos ou não no serviço, que sobreviveram por mais de 72 horas e que foram acompanhados até a alta, óbito ou 120 dias de internação.

4.5 Critérios de não inclusão:

Não foram incluídos aqueles com malformações congênitas múltiplas e infecções congênitas.

4.6 Cálculo amostral:

A amostra incluiu todos os prematuros de muito baixo peso internados na UTI neonatal no período do estudo e que preencheram os critérios de inclusão, totalizando 346 pacientes.

4.7 Definições:

-Sepse tardia (após 72 horas de vida): definida como sinais clínicos sugestivos de infecção (instabilidade térmica, alterações cardiorrespiratórias, gastrointestinais, letargia ou irritabilidade) e alterações hematológicas (hemograma com alterações na contagem de leucócitos, neutrófilos, formas jovens ou plaquetas e/ou aumento de proteína C reativa), acompanhado de sinais de má perfusão tecidual caracterizada por acidose metabólica, oligúria (diurese < 1 ml/kg/hora), hipotensão (de acordo com tabelas de referências por dias de vida e idade gestacional utilizadas no Serviço), tempo de enchimento capilar prolongado (>2 segundos) ou alteração do estado de consciência (torpor ou coma)⁶⁻⁹.

-Sepse confirmada: sepse com hemocultura positiva.

-Sepse clínica: sepse sem identificação do agente etiológico em hemocultura.

-Sepse por ECN: uma vez que o ECN é considerado agente frequente de contaminação, foram valorizadas no diagnóstico as manifestações clínicas e laboratoriais de sepse acompanhadas de 2 hemoculturas positivas para o agente e terapia antimicrobiana apropriada. Se o RN apresentou sinais clínicos e laboratoriais de sepse mas com apenas uma hemocultura positiva para ECN tendo recebido antibióticos por período ≥ 5 dias, ele entrou no grupo sepse clínica e se nessa mesma condição o antibiótico foi suspenso até o quarto dia de tratamento, ele foi considerado como não séptico.

Os microorganismos contaminantes da pele foram excluídos, entre eles os difteróides, *Propionibacterium spp.*, *Bacillus spp.*, ou *Micrococcus spp.*

Foi considerado no estudo somente o primeiro episódio de hemocultura positiva para cada paciente.

De acordo com o protocolo do serviço, a coleta de hemocultura foi realizada na suspeita

do quadro séptico, antes do início da antibioticoterapia, com técnica de antisepsia, por punção periférica, com volume de 1ml. Foram coletadas 2 amostras de hemocultura de sítios diferentes, com intervalo máximo de 24-48h. O método empregado na Seção de Laboratório Clínico é o BACTEC PEDS PLUS / F® para pacientes pediátricos, que requer 1ml de sangue e identifica agentes Gram-positivos, Gram-negativos e fungos.

4.8 Variáveis estudadas:

-Maternas e gestacionais: idade, realização de pré-natal, comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus), gemelaridade, rotura prematura de membranas ≥ 18 horas, uso de corticóide antenatal, diagnóstico obstétrico de corioamnionite (febre materna associada a pelo menos duas das seguintes alterações taquicardia materna, taquicardia fetal, leucocitose materna, útero doloroso ou com hipertonía, líquido amniótico com odor fétido²⁰).

-Dados do parto: tipo de parto, local de nascimento, sexo, peso ao nascer em gramas, idade gestacional em semanas (melhor estimativa obstétrica ou New Ballard²¹), adequação do peso para idade gestacional pelas curvas de Fenton²², sendo considerados adequados para idade gestacional (AIG) aqueles entre os percentis 10 e 90, os pequenos para idade gestacional (PIG) quando abaixo do percentil 10 e os grandes para idade gestacional (GIG) se acima do percentil 90, Apgar de 1º e 5º minutos sendo valorizados o Apgar de primeiro minuto ≤ 3 e o de quinto minuto < 7 , necessidade de reanimação ao nascimento quando houve ao menos a indicação da ventilação com pressão positiva por balão ou ventilador manual em T, com máscara facial.

-Dados neonatais: escore de gravidade SNAPPE II (*Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II*)²³, calculado nas primeiras 24 horas de internação sendo valorizada a pontuação ≥ 40 , presença de morbididades como síndrome do desconforto respiratório (diagnóstico clínico e radiológico), pneumonia (alterações clínicas, respiratórias, laboratoriais, radiológicas e necessidade de introdução ou aumento de suporte ventilatório, sendo congênita quando da ocorrência nas primeiras 72 horas de vida e adquirida após esse período), sepse precoce (alterações clínicas e laboratoriais sugestivas de infecção na vigência de fatores de risco, com ou sem hemocultura positiva, nas primeiras 72 horas de vida e que foram tratados com antibioticoterapia por mais de 5 dias), persistência do canal arterial diagnosticado por ecocardiografia, enterocolite confirmada (estágio ≥ 2 , de

acordo com os critérios de *Walsh & Kliegmann*, 1986²⁴), e tempo de permanência hospitalar.

-Práticas assistenciais: uso de ventilação mecânica, de cateteres vasculares, de nutrição parenteral, de antibióticos nos primeiros 3 dias de vida; necessidade de cirurgias; dias de vida até o início da alimentação e dias para recuperação do peso de nascimento.

-Agentes etiológicos: Gram-positivos, Gram-negativos e Fungos.

-Desfechos: mau prognóstico na internação, considerado como óbito ou sobrevida com displasia broncopulmonar (dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós conceptual), hemorragia peri e intraventricular grave (graus III e IV) diagnosticada por ultrassom transfontanelar e classificada de acordo com Papile²⁵, leucomálacia cística diagnosticada por ultrassom transfontanelar e retinopatia da prematuridade em estágio ≥ 2 diagnosticada por oftalmologista. Nos casos de sepse confirmada foi possível avaliar o óbito diretamente relacionado à sepse, nesse estudo, definido como aquele ocorrido em até 72 horas da positividade em hemocultura.

4.9 Comparação entre grupos:

As variáveis foram comparadas em 3 grupos:

Sem sepse tardia vs Sepse tardia confirmada vs Sepse tardia clínica

4.10 Coleta e tabulação de dados:

Os recém-nascidos foram selecionados a partir do banco de dados da Unidade Neonatal, que coleta prospectivamente as informações de todos os recém-nascidos de muito baixo peso, nascidos ou não no serviço. Os dados foram tabulados em planilha Excel para análise.

4.11 Análise estatística:

Análise por grupos: na comparação de médias, para variáveis quantitativas, foi utilizado ANOVA seguido do teste de comparação múltipla de Tukey para aquelas com distribuição simétrica. Para as variáveis com distribuição assimétrica, a comparação de médias foi feita

utilizando a distribuição gama, seguida do teste de comparação múltipla de Wald. Para variáveis categorizadas foi utilizado o teste do qui-quadrado.

Considerando o grupo como variável binária, utilizou-se os modelos de regressão logística *Stepwise* para se obter os fatores de risco ajustados para idade gestacional. Foram incluídas todas as variáveis que foram relevantes do ponto de vista clínico e ou que apresentaram significância estatística ($p < 0,05$).

Para o prognóstico foi usado o modelo de regressão logística, em função do grupo, com a construção de um modelo para cada variável em questão.

Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5% ou o *p value* correspondente. Todas as análises foram realizadas pelo programa SAS for Windows V.9.4.

5. Resultados:

5.1 Incidência da sepse tardia e dados gerais:

Foram internados 458 PTMBP na UTI neonatal entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017, sendo que 53 foram à óbito nas primeiras 72h de vida (11,5%). Entre os 405 RNs sobreviventes, 59 pacientes não foram incluídos de acordo com os critérios propostos (idade gestacional de nascimento inferior a 23 semanas ou superior a 33 semanas, malformações congênitas, infecções congênitas sintomáticas ou tempo de internação > 120 dias), totalizando uma amostra de 346 prematuros de muito baixo peso, sendo 317 nascidos no serviço (91,7%) e 29 (8,3%) externos (figura 1).

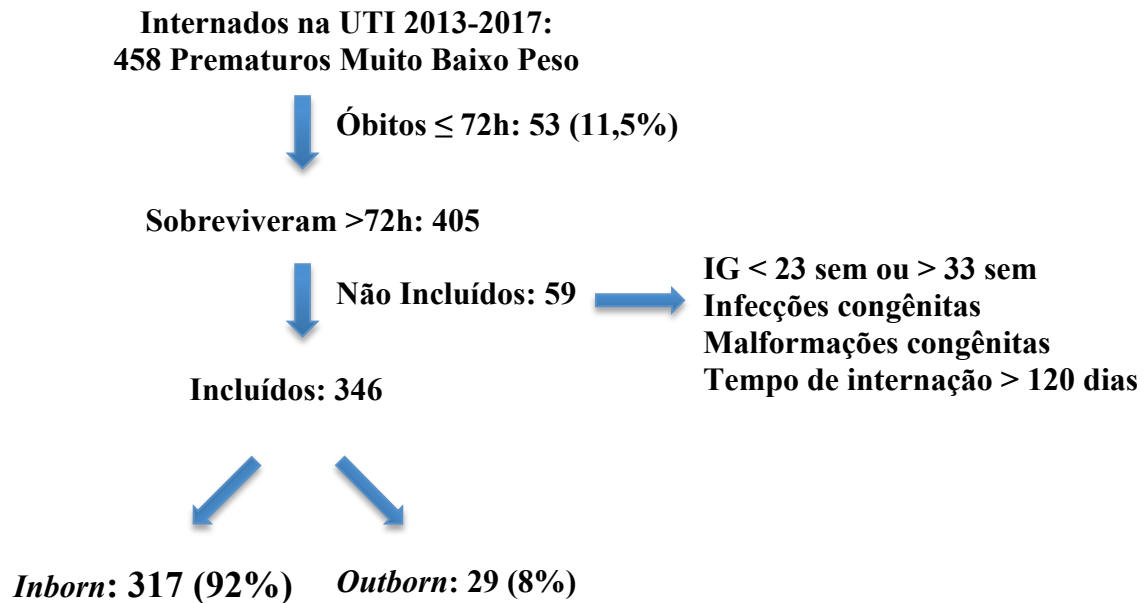


Figura 1: Diagrama dos prematuros de muito baixo peso selecionados e incluídos no estudo.

O pré-natal foi realizado em 94% dos casos e o uso de corticóide antenatal (CEAN) foi superior a 85%. A cesárea foi a via de parto em 64% das pacientes. A média de idade gestacional foi de $28,7 \pm 2,3$ semanas e do peso de nascimento 1.103 ± 248 gramas, sendo que 31% dos RN apresentaram IG ao nascimento inferior a 28 semanas (prematuros extremos) e 33% nasceram com peso inferior a 1000g (extremo baixo peso: EBP). O tempo médio de internação foi de $46,5 \pm 25,2$ dias.

Entre os 346 pacientes, 112 apresentaram sepse tardia (32,4%). A incidência de ST confirmada foi de 21,1% e ST clínica, 11,3%. A incidência anual é mostrada na figura 2.

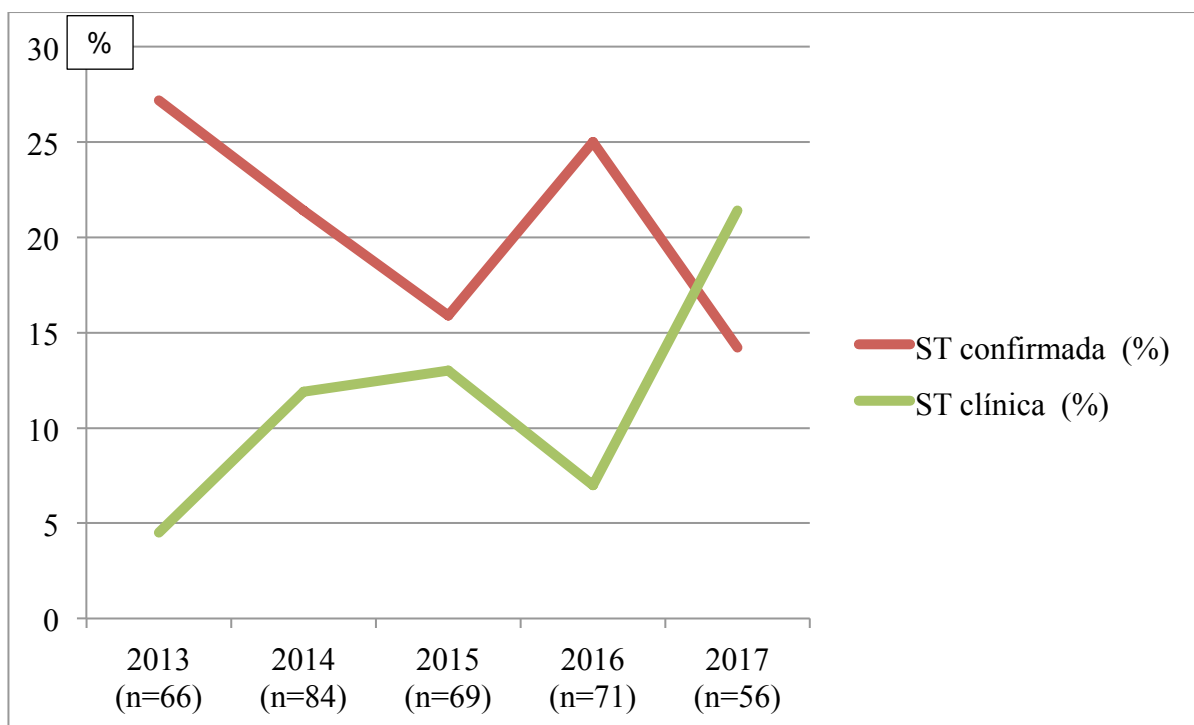


Figura 2: Variação anual da incidência de ST confirmada e ST clínica, no período estudado.

A incidência de ST entre os recém-nascidos provenientes de outros serviços foi de 44%, comparados com 31% daqueles nascidos no serviço ($p=0,08$). A ST clínica foi maior nos externos (24% vs 10%, $p=0,014$) e não houve diferença na ST confirmada que foi de 21% em ambos os grupos.

5.2 Distribuição dos agentes etiológicos:

Durante o período, houve 77 episódios de sepse confirmada em 73 prematuros, sendo que 4 pacientes apresentaram dois episódios de infecção. Foi valorizado somente o primeiro episódio de sepse, que ocorreu em média aos 17 dias de vida.

A figura 3 mostra a distribuição dos agentes etiológicos em função do total de episódios de ST confirmada no período:

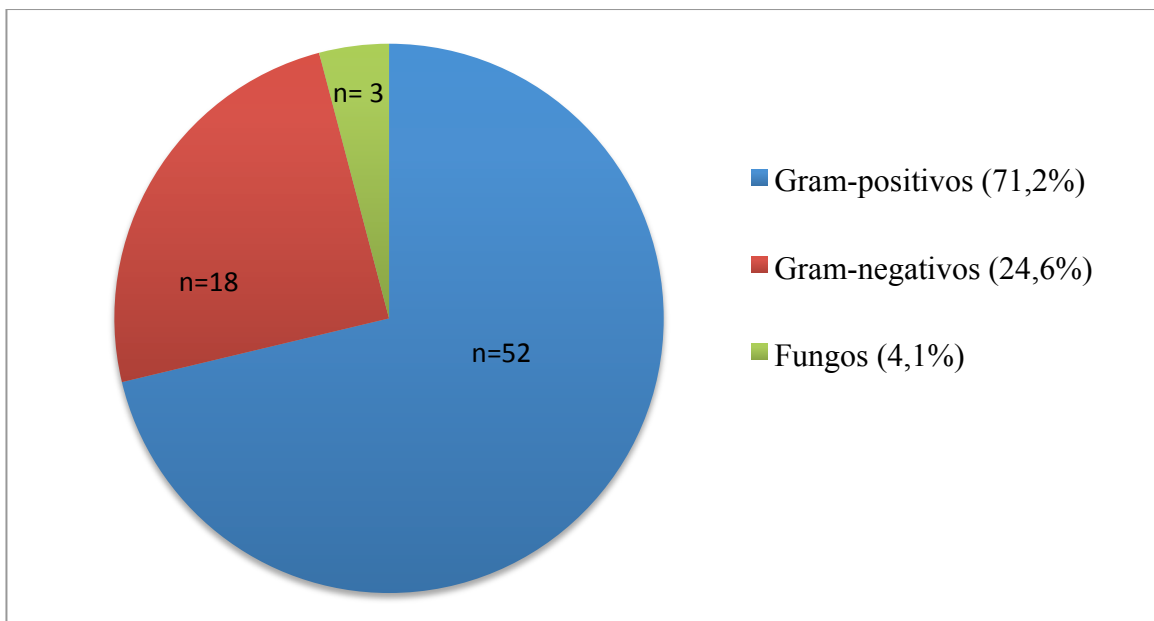


Figura 3: Distribuição dos agentes etiológicos em função do total de episódios de ST confirmada, no período estudado.

Entre os Gram-positivos, o principal agente isolado foi o ECN, que representou 50% do total de hemoculturas positivas, seguido do *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), isolado em 15% dos casos.

Entre os Gram-negativos, os principais agentes foram *Klebsiella pneumoniae* e *Serratia marcescens* (6,8%), seguidos por *Enterobacter cloacae* (5,4%).

A distribuição anual dos agentes etiológicos da sepse tardia encontra-se na figura 4:

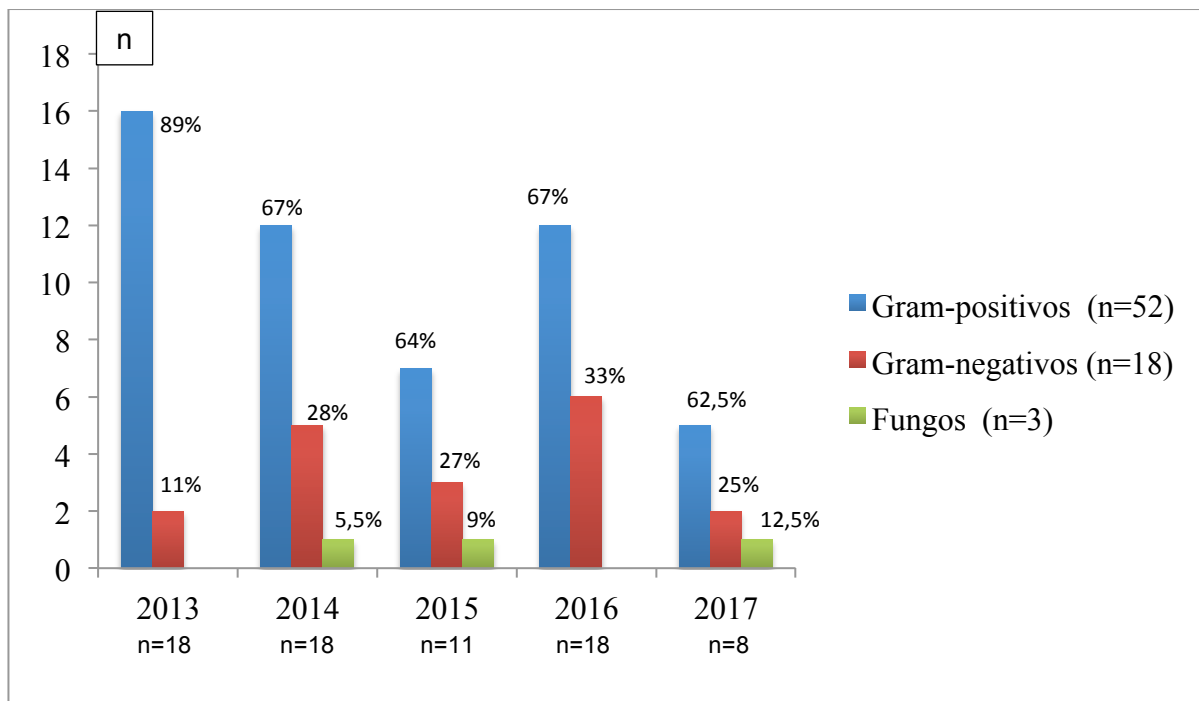


Figura 4: Distribuição anual dos agentes etiológicos da ST confirmada no período estudado.

5.3 Mortalidade:

A mortalidade geral na amostra estudada foi de 15,3%, com variação de 9,5% a 24% entre os anos. Entre os pacientes que apresentaram ST, a mortalidade foi de 25,8%, sendo 17,8% na ST confirmada e 41% na ST clínica, percentuais maiores do que a mortalidade entre os prematuros não sépticos (10,2%).

A figura 6 mostra a variação anual da mortalidade dos prematuros estudados:

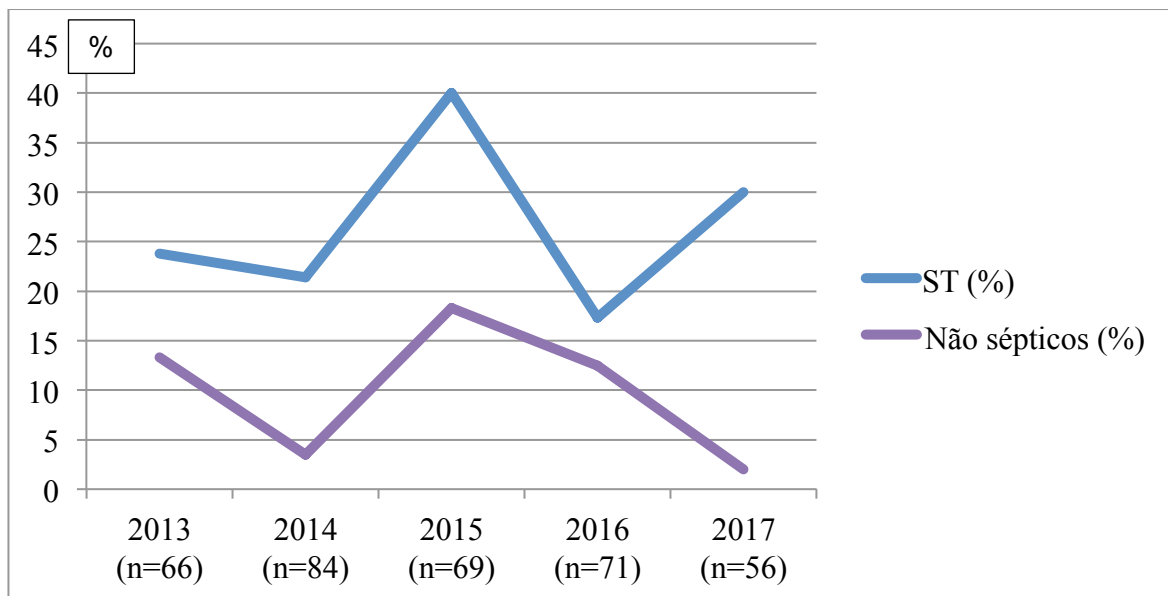


Figura 6: Variação anual na mortalidade dos prematuros estudados: sépticos (ST clínica e confirmada) e não sépticos.

A mortalidade da ST por Gram-positivos foi de 15,3% (11,7% entre os ECN e 36,3% entre os *S. aureus*); por Gram-negativos foi de 16,6%; e entre os fungos foi de 66,7%. Quando se avalia a morte diretamente relacionada a ST, essa foi baixa, 11%, mas quando se analisa o óbitos por Gram-negativos, todos eles ocorreram nas primeiras 72 horas do diagnóstico, mostrando que nesse grupo de agentes a evolução foi bastante rápida (figura 7):

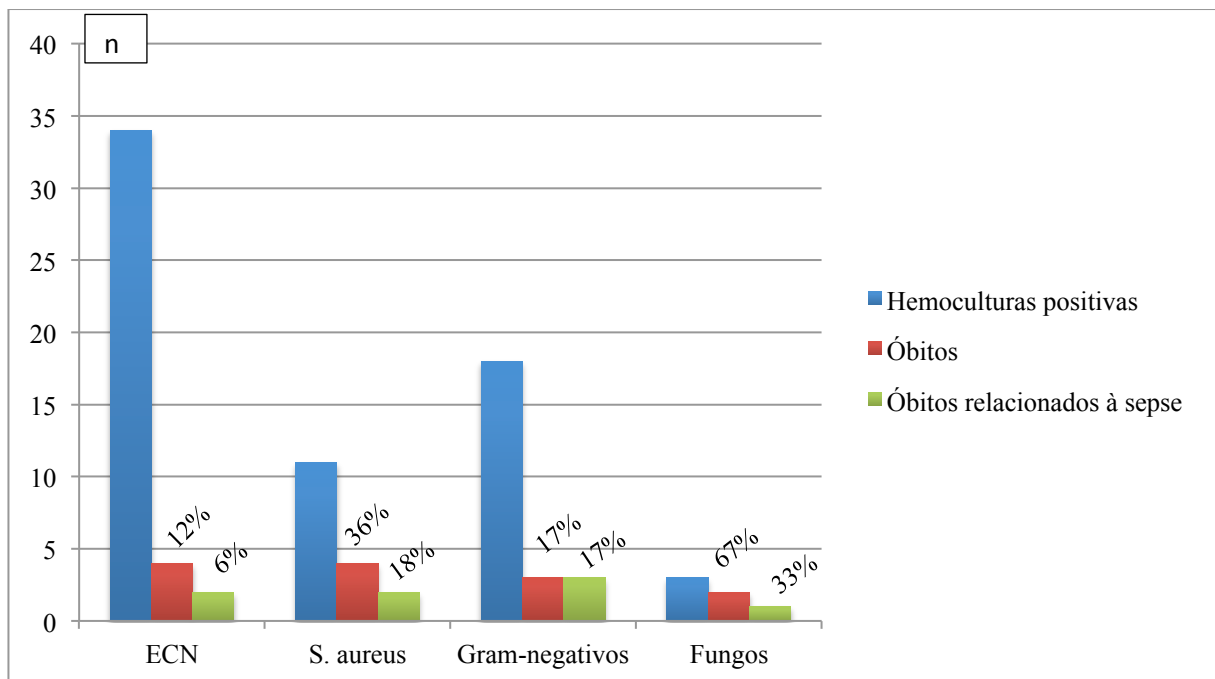


Figura 7: Mortalidade da ST confirmada em função dos agentes etiológicos no período estudado.

5.4 Análise por grupos: Sem sepse tardia vs Sepse tardia confirmada vs Sepse tardia clínica

Os prematuros de muito baixo peso foram classificados em 3 grupos em função da presença ou não de sepse tardia, confirmada e clínica. Como já mostrado anteriormente, dentre os 346 prematuros incluídos, a sepse tardia ocorreu em 112 prematuros (32,4%) sendo que 73 (21,1%) apresentaram sepse confirmada e 39 (11,3%) sepse clínica.

Não houve diferença entre os grupos, nas variáveis maternas e gestacionais investigadas (tabela 1).

Tabela 1. Variáveis maternas e gestacionais, conforme os grupos: sem ST vs ST confirmada vs ST clinica.

Variáveis	Sem ST N=234	ST Confirmada N=73	ST Clinica N=39	p
Idade (anos)	26,6 ± 7,4	28,8 ± 7,1	26,1 ± 7,3	0,060*
Pré-natal (%)	220 (94,0)	69 (94,5)	36 (92,3)	0,892 ^{&}
D. Hipertensiva (%)	86 (36,8)	29 (39,7)	18 (46,2)	0,519 ^{&}
Diabetes (%)	11 (4,7)	1 (1,4)	2 (5,1)	0,423 ^{&}
Gemelaridade (%)	61 (26,1)	20 (27,4)	9 (23,1)	0,883 ^{&}
RPM ≥ 18 horas (%)	39 (16,7)	11 (15,1)	4 (10,3)	0,588 ^{&}
CEAN (%)	203 (86,8)	63 (86,3)	31 (79,5)	0,480 ^{&}
Corioamnionite (%)	20 (8,5)	7 (9,5)	1 (2,5)	0,390 ^{&}

*ANOVA; [&]Qui-quadrado D: doença; RPM: rotura prematura de membranas; CEAN: corticoesteroide antenatal.

A comparação entre grupos mostrou que a sepse acometeu com mais frequência os prematuros extremos e de extremo baixo peso ao nascer. As condições de nascimento foram semelhantes entre os grupos (tabela 2).

Tabela 2. Dados do parto, conforme os grupos: sem ST vs ST confirmada vs ST clinica.

Variáveis	Sem ST N=234	ST Confirmada N=73	ST Clinica N=39	P
Parto cesáreo (%)	148(63,2)	49 (67,1)	26 (66,7)	0,795 ^{&}
Externos (%)	16 (6,8)	7 (9,5)	6 (15,0)	0,118 ^{&}
Sexo masculino (%)	113 (48,3)	39 (53,4)	18 (46,2)	0,681 ^{&}
Peso Nascimento (g)	1.177 ± 229^a	958 ± 216^b	933 ± 211^b	<0,0001#*
IG (sem)	29,2 ± 2,3^a	27,8 ± 2,0^b	27,3 ± 2,1^b	<0,0001#*
PIG (%)	68 (29,1)	20 (27,4)	8 (20,5)	0,542 ^{&}
Apgar 1º min ≤ 3 (%)	64/231 (27,7)	16/71 (22,5)	13/36 (36,1)	0,329 ^{&}
Apgar 5º min < 7 (%)	41/233 (17,6)	10/73 (21,2)	7/38 (11,1)	0,713 ^{&}
Reanimação nascer (%)	151 (64,5)	43 (58,9)	28 (71,8)	0,391 ^{&}

[#]Letras iguais: sem diferença entre os grupos; letras diferentes: com diferença entre os grupos. *ANOVA;

[&] Qui-quadrado ; IG: idade gestacional; g: gramas; sem: semanas; PIG: pequeno para idade gestacional.

Os prematuros sépticos apresentaram mais morbidades como síndrome do desconforto respiratório, pneumonia adquirida, persistência do canal arterial, enterocolite necrosante e também maior tempo de internação. O score de SNAPPE ≥ 40 ocorreu mais frequentemente nos prematuros com sepse clínica (tabela 3).

Tabela 3. Dados neonatais, conforme os grupos: sem ST vs ST confirmada vs ST clínica.

Variáveis	Sem ST N=234	ST confirmada N=73	ST Clínica N=39	p
SNAP PE II ≥ 40	32 (13,7)^a	14 (19,2)^a	15 (38,5)^b	<0,0001#^{&}
SDR (%)	142 (60,7)^a	66 (90,4)^b	35 (89,7)^b	<0,0001#^{&}
PNM congênita (%)	24 (10,3)	3 (4,1)	4 (10,3)	0,2634 ^{&}
PNM adquirida (%)	20 (8,6)^a	9 (12,3)^b	10 (25,6)^c	<0,007^{&}
Sepse precoce (%)	28 (12,0)	9 (12,3)	9 (23,1)	0,160 ^{&}
PCA (%)	77 (32,9)^a	47 (64,4)^b	25 (64,1)^b	<0,0001#^{&}
EN ≥ 2 (%)	2 (0,8)^a	6 (8,2)^b	10 (25,6)^c	<0,0001#^{&}
Tempo internação (dias)	40,4 $\pm$ 19,5^a	63,4 $\pm$ 29,4^b	52,6 $\pm$ 30,7^b	<0,0001#[*]

#Letras iguais: sem diferença entre os grupos; letras diferentes: com diferença entre os grupos. * ANOVA; [&]Qui-quadrado. SNAP PE: Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension; SDR: síndrome do desconforto respiratório; PNM: pneumonia; PCA: persistência do canal arterial, EN: enterocolite necrosante.

Na investigação das práticas assistenciais, os procedimentos invasivos (uso e tempo de permanência) e cirurgias ocorreram mais frequentemente nos prematuros sépticos, independente da sepse ser clínica ou confirmada. O grupo sepse clínica apresentou maior uso de antibiótico nos 3 primeiros dias de vida. Já os prematuros sem sepse foram os que iniciaram mais precocemente a dieta enteral (tabela 4).

Tabela 4. Práticas assistenciais, conforme os grupos: sem ST vs ST confirmada vs ST clínica.

Variáveis	Sem ST N=234	ST confirmada N=73	ST Clínica N=39	p
Ventilação mecânica (%)	86 (36,7)^a	64 (87,7)^b	38 (97,4)^b	<0,0001^{#&}
Dias ventilação mecânica	3,5 ± 7,9^a	18 ± 18^b	21,5 ± 17,2^b	<0,0001^{#*}
Cateter umbilical (%)	121 (51,7)^a	61 (83,6)^b	32 (82,1)^b	<0,0001^{#&}
PICC (%)	195 (83,3)^a	70 (95,9)^b	38 (97,4)^b	0,003^{&}
Nutrição parenteral (%)	226 (96,6)	72 (98,6)	39 (100)	0,351 ^{&}
Dias nutrição parenteral	12,5 ± 9,6^a	25,5 ± 17,6^b	24,1 ± 11,6^b	<0,0001^{#*}
Sem ATB nos 1º 3dv (%)	135 (57,7)^a	44 (60,3)^a	13 (33)^b	0,012^{&}
Cirurgia (%)	10 (4,3)^a	20 (27,4)^b	9 (23,1)^b	<0,0001^{#&}
Início dieta enteral (dias)	2,3 ± 2,2^a	3,9 ± 3,5^b	4,3 ± 5,5^b	<0,0001^{#*}
Recuperação do PN (dias)	12,3 ± 4,6 ^a	13,4 ± 5,6 ^b	12,9 ± 4,5 ^b	0,069 [*]

[#]Letras iguais: sem diferença entre os grupos; letras diferentes: com diferença entre os grupos.

* ANOVA; [&]Qui-quadrado.

PICC: cateter central de inserção periférica; ATB: antibióticos; dv: dias de vida; PN: peso de nascimento.

Como já mostrado anteriormente, a mortalidade foi maior nos prematuros sépticos, especialmente naqueles que apresentaram sepse clínica.

Morbidades que comprometem o prognóstico em curto prazo como displasia broncopulmonar, leucomalácia cística e retinopatia da prematuridade, também foram mais encontradas nos prematuros sépticos. A hemorragia peri e intraventricular grave foi mais frequente no grupo ST clínica (tabela 5).

Tabela 5. Mortalidade e morbidades associadas ao prognóstico em curto prazo conforme os grupos: sem ST vs ST confirmada vs ST clínica.

Variáveis	Sem ST N=234	ST confirmada N=73	ST Clínica N=39	p
Óbito (%)	24 (10,2) ^a	13 (17,8) ^b	16 (41) ^c	<0,0001#&
DBP (%)	11/126 (8,7) ^a	22/52 (42,3) ^b	7/22 (31,8) ^b	<0,0001#&
HPIV III e IV (%)	23 (10,2) ^a	5 (6,8) ^a	11 (28,2) ^b	0,002#&
Leucomalácia cística (%)	2 (0,9) ^a	3 (4,1) ^b	3 (7,7) ^b	0,020#&
ROP ≥ estágio 2 (%)	4/197 (2) ^a	10/62 (16) ^b	4/26 (15,3) ^b	<0,0001#&

DBP: displasia broncopulmonar; HPIV: hemorragia peri e intraventricular; ROP: retinopatia da prematuridade.

#Letras iguais: sem diferença entre os grupos; letras diferentes: com diferença entre os grupos. & Qui-quadrado

5.5 Análise dos fatores de risco para ST:

A análise ajustada para idade gestacional mostrou que algumas das práticas assistenciais estiveram associadas à sepse tardia, clínica e confirmada. Entre elas, o uso da ventilação mecânica que aumentou de 5 a 37 vezes o risco de sepse e cada dia adicional de ventilação, aumentou esse risco em 3 a 4%. Cada dia a mais de nutrição parenteral também conferiu risco adicional de 4 a 5%. O peso de nascimento surgiu como fator protetor ou seja, a cada aumento em gramas do peso ao nascer houve redução do risco de sepse tardia (tabela 6).

Tabela 6. Fatores de risco para sepse.

Variáveis	ST Confirmada N=73 OR (IC 95%)	ST Clínica N=39 OR (IC 95%)	ST N=112 OR (IC 95%)
VM (%)	5,45 (2,13-13,90)	37,74 (3,32-428,62)	6,86 (2,89-16,27)
Dias VM	1,04 (1,00-1,07)	1,05 (1,01-1,09)	1,04 (1,01-1,07)
Dias NP	1,05 (1,01-1,08)	1,05 (1,02-1,09)	1,05 (1,02-1,08)
Peso nascimento	0,99 (0,995-0,999)	--	0,99 (0,996-0,999)

Ajustado para idade gestacional; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança.

VM: ventilação mecânica; NP: nutrição parenteral.

5.6 Impacto da sepse tardia no prognóstico a curto prazo.

Prematuros sépticos apresentaram maior risco de óbito e os sobreviventes, maior risco de desenvolverem morbidades que potencialmente afetam a qualidade de vida como a displasia broncopulmonar, a retinopatia da prematuridade nos seus estágios avançados e a leucomalácia cística. Quando avaliado especificamente a sepse clínica e confirmada, a sepse confirmada foi de maior risco para displasia e leucomalácia, enquanto a sepse clínica foi de maior risco para todos os desfechos estudados (tabela 7).

Tabela 7. Impacto da sepse no prognóstico em curto prazo.

Variáveis	ST Confirmada N=73 OR (IC 95%)	ST Clinica N=39 OR (IC 95%)	ST N= 112 OR (IC 95%)
Óbito (%)	1,69 (0,87-3,26)	4,65 (2,26-9,55)	2,47 (1,44-4,26)
DBP (%)	2,33 (1,40-3,87)	1,98 (1,02-3,86)	2,12 (1,37-3,27)
HPIV III e IV (%)	--	3,61 (1,59-8,18)	1,53 (0,77-3,03)
Leucomalácia cística (%)	4,97 (1,44-5,84)	9,67 (1,56-59,87)	6,57 (1,30-28,63)
ROP ≥ estagio 2 (%)	9,28 (0,81-30,35)	8,77 (2,05-37,56)	9,13 (3,33-33,08)

Ajustado para idade gestacional. OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança;

DBP: displasia broncopulmonar; HPIV: hemorragia peri e intraventricular; ROP: retinopatia da prematuridade.

6. Discussão:

A sepse é uma das síndromes mais antigas e complexas da medicina, e está em debate há séculos. Dados válidos e comparáveis sobre a sepse na população de uma forma geral constituem um recurso essencial para orientar medidas preventivas, e até mesmo políticas de saúde e a alocação de recursos²⁶. Especificamente, a sepse tardia é um desafio para neonatologistas, não só pelo risco de morte, mas porque pode comprometer a qualidade de vida dos sobreviventes, elevando os riscos sociais, além do impacto econômico que não pode ser desconsiderado, principalmente em países com carência de recursos financeiros, como é o caso do Brasil.

Esse estudo abordou a sepse tardia e o seu impacto em curto prazo no prognóstico de prematuros. De uma forma geral, a amostra foi caracterizada por prematuros extremos na sua maioria e com peso em torno de 1.000g. O uso de corticoide antenatal foi superior a 80% e chegou a mais de 90% entre os nascidos no serviço.

A sepse tardia sempre foi motivo de preocupação na UTI neonatal do HC FMB - UNESP. Entre os anos de 2006 a 2008, atingiu cifras de 43% em recém-nascidos de MBP, sendo de 25% na sepse confirmada com mortalidade de 25% e 18% na sepse clínica com mortalidade ainda maior, de 30% (dados não publicados individualmente). Entre os anos de 2008 e 2012, nessa mesma população de recém-nascidos, as cifras foram semelhantes, 45% com 36% de sepse confirmada e 9% de clínica. A mortalidade chegou a 43% na sepse clínica²⁷. A mudança ocorrida no estudo atual onde houve redução da sepse confirmada pode ser atribuída à mudança na rotina da investigação dos quadros sépticos, com a coleta de duas hemoculturas para o diagnóstico do principal agente etiológico da sepse tardia que é o ECN.

A sepse clínica é pouco discutida na literatura, principalmente porque não existe padrão ouro para o seu diagnóstico. Sabe-se que muitos recém-nascidos são erroneamente diagnosticados como sépticos em muitos serviços e acabam recebendo tratamento antimicrobiano de forma desnecessária e abusiva²⁸. No Brasil, a RBPN aborda a questão da sepse clínica entre os centros, e no estudo realizado entre os anos de 2006-2008, em 8 centros com 1.507 prematuros com as mesmas características dessa casuística, a sepse tardia atingiu 47% dos pacientes, sendo o percentual de sepse clínica de 23%, bem superior ao encontrado nesse estudo, que foi de 11%⁹.

Outro dado interessante nesse estudo é que entre pacientes provenientes de outros serviços

a incidência de sepse clínica foi maior que naqueles nascidos na maternidade do HC, embora as cifras de sepse tardia tenham sido semelhantes.

Estudo da Rede *Vermont Oxford* (VON) realizado entre 2014- 2017 com 533 prematuros de extremo baixo peso, comparou os prematuros nascidos em um serviço com UTI neonatal, com aqueles nascidos externos e depois transportados para a mesma UTI. Os nascidos na unidade apresentaram menor risco de ST confirmada (OR 0,60; IC95%: 0,37–0,97)²⁹. Apesar do dado ser sobre sepse confirmada, o estudo mostra que os pacientes transportados devem ser monitorizados para o risco de infecção, entre outras questões, por serem mais susceptíveis a procedimentos invasivos e transporte, nem sempre realizados em condições adequadas.

Recentemente, estudo retrospectivo realizado no Reino Unido, da Rede de Vigilância de Infecção Neonatal (NeonIN), analisou dados de infecção de 10 anos (2005-2014), em 30 UTIs Neonatais, com a inclusão de 1.922 recém-nascidos, independente da idade gestacional. Dentre os 2.171 episódios de infecção registrados, 2/3 foram de sepse tardia (definida como infecção com cultura positiva em sangue, líquido ou urina, a partir de 48 horas de vida), 92% das infecções ocorreram em prematuros, 91% em menores de 32 semanas e 90% em recém-nascidos de muito baixo peso. A incidência global de sepse tardia foi de 17,9 /1.000 admissões na UTI, com discreta redução nos últimos anos. Os autores atribuem essa redução discreta, ao aumento crescente de UTIs nos últimos anos e a adesão não uniforme à programas de prevenção, principalmente higienização das mãos e *bundles* de cateteres centrais³⁰. Embora com casuística e definições um pouco diferentes, os resultados alertam para o problema da sepse mesmo em países desenvolvidos.

Entretanto, alguns estudos multicêntricos mostraram redução na incidência de sepse tardia confirmada em prematuros de muito baixo peso, menores que 28 semanas. Estudo do NICHD no período de 1993 a 2011, apontou redução de 37% para 27%⁶, a Rede *Vermont Oxford* (VON) saiu de cifras de 21,5% em 2000 para 15% em 2009³¹, a *Neonatal Research Network of Japan* entre os anos de 2006-2008 apresentou cifras de sepse tardia de apenas 8%³² ou seja, é possível obter bons resultados, mas ainda há muito que se progredir na prevenção da sepse.

Embora seja pontual, vale a pena discutir os maiores índices de sepse na unidade em 2017, porque coincide com a grave crise econômica que assolou o país e comprometeu a qualidade de assistência dos hospitais públicos brasileiros que atendem pelo Sistema Único de

Saúde (SUS), que é o caso da UTI neonatal do HC FMB - UNESP. Esse aspecto não foi objeto dessa pesquisa, mas é importante deixar documentado que desde meados de 2016 a falta de insumos, a sucatização dos equipamentos e a escassez de recursos humanos, associados ao grande número de pessoas que perderam seus convênios e passaram a utilizar o SUS, impactaram diretamente na assistência, com superlotação de Unidades e falta de estrutura física e de recursos humanos para o atendimento, comprometendo a qualidade da assistência.

Em relação aos agentes etiológicos, mais de 70% dos episódios de sepse confirmada foram causados por Gram-positivos, sendo o ECN o principal agente isolado. Outro estudo da UTI neonatal do HC FMB agora envolvendo quase 700 recém-nascidos a termo e prematuros, também mostrou que os Gram-positivos foram responsáveis por quase 60% das sepses tardias tendo o ECN como principal agente (63%) seguido dos *S. aureus* (32%). Gram-negativos ocorreram em 40% e fungos 2%³³. Esses dados estão em consonância com estudos do NICHD, desde a década de 90^{1,34}, da rede europeia NeonIN (2005 e 2014)³⁰ e de uma grande coorte australiana com mais de 6.000 recém-nascido entre os anos de 2005 a 2016³⁵.

O trabalho colaborativo do *Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network*, comparou dados de sepse tardia em 10.131 prematuros de extremo baixo peso (401-1.000 g) que sobreviveram por mais de 72 horas, em dois períodos (2000-2005 e 2006-2011) e mostrou redução na incidência de sepse tardia de 41% para 34%. Os patógenos não diferiram, com exceção dos fungos que saíram de 10% para 6%. A mortalidade também não diferiu nos 2 períodos (21% vs 20%), nem mesmo a mortalidade relacionada a sepse tardia que foi de 23% e 26%, respectivamente. Os ECN continuaram a ser os agentes mais comumente isolados (50% e 57%), os *S. aureus* em 11% e 12%. Gram-negativos se mantiveram estáveis em 19%³⁶. Os resultados dessa pesquisa nos remetem a uma análise crítica dos resultados encontrados no presente estudo, que são semelhantes, mas dizem respeito a prematuros maiores (< 1.500 g).

A literatura relata experiências de serviços que conseguiram reduzir em muito a incidência sepse, e um exemplo disso vem do grupo americano de *Yale New Haven Hospital*. Eles avaliaram uma década de infecção na UTI neonatal (2004 a 2013), onde 408 microorganismos foram identificados em 298 recém-nascidos com 368 episódios de sepse. ECN foi o agente mais frequente (31%), seguido do *S. aureus* (17%). A incidência e mortalidade foram

inversamente proporcionais à idade gestacional. A incidência global de sepse entre os anos de 2004 a 2009 era de 16,7/1.000 pacientes-dia e entre 2010 e 2013 caiu para 6,8/1.000 pacientes-dia. Os ECN que correspondiam a 31% das infecções nesse primeiro período caíram para 3% no segundo período, sendo que a partir de 2012 não houve nenhum quadro de sepse por ECN. As medidas implantadas para essa redução foram simples e se basearam nos cuidados com inserção e manutenção de cateteres centrais para redução da infecção relacionada a cateteres. Outras medidas também foram tomadas em conjunto, como otimização da higienização das mãos, não coleta de hemoculturas de cateteres e início precoce da dieta enteral³⁷. Esse estudo reforça que é possível com medidas simples, de baixo custo, mas de qualidade, reduzir a infecção.

A mortalidade dos prematuros sem sepse tardia, foi baixa, em torno de 10% e ocorreu principalmente entre o quarto e o oitavo dias de vida. Mas ao se analisar a mortalidade pela sepse tardia, esse percentual manteve-se em torno de 25%, semelhante ao percentual documentado na unidade nos anos de 2006-2008. Chama atenção também a mortalidade pela sepse clínica, que atinge 40%. Resultados semelhantes foram mostrados pela RBPN, em estudo conduzido entre 2006-2008, em 8 centros universitários, onde a mortalidade dos prematuros de muito baixo peso com sepse tardia foi de 26,6%, atingindo 35% na sepse clínica.

Mais recentemente (2012-2013) a RBPN analisou a mortalidade de 2.646 prematuros de muito baixo peso, entre 23 a 33 semanas de idade gestacional em 20 centros, que foi alta, 30%. Ter sepse tardia aumentou em 33% o risco de morte desses pequenos prematuros (OR 1,33; IC95%:1,05-1,69)³⁸, reiterando que a sepse é o grande desafio dos neonatologistas.

Entretanto, essa não é a realidade global. Estudo norte americano, com 355.806 prematuros com peso de nascimento entre 501-1.500g, de 669 centros, mostrou redução na mortalidade geral, incluindo morte por sepse, em todas as faixas de peso, quando comparados 2 períodos, 2000 e 2009³¹.

Quanto à mortalidade relacionada aos agentes etiológicos, o estudo multicêntrico do *Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network* que comparou dados de sepse tardia em 10.131 prematuros de extremo baixo peso (401-1.000 g) que sobreviveram por mais de 72 horas, em dois períodos (2000-2005 e 2006-2011), mostrou mortalidade semelhante à esse estudo para Gram-positivos (17% e 22%, respectivamente nos dois períodos), maior para Gram-

negativos (38% e 39%) e menor para fungos (41% e 39%)³⁶. Há que se considerar no estudo atual que, apesar da mortalidade por Gram-negativos ter sido baixa, todos os óbitos ocorreram em até 72 horas do diagnóstico evidenciando a maior agressividade desses agentes. Já a avaliação da mortalidade por sepse fúngica fica prejudicada devido ao pequeno número de casos.

6.1 Análise por grupos: sem sepse tardia vs sepse confirmada vs sepse clínica

A comparação entre grupos mostrou que os recém-nascidos sépticos, independente de terem sepse clínica ou confirmada, foram menores em peso (extremo baixo peso) e idade gestacional (prematturos extremos), apresentaram mais morbidades no início da vida como síndrome do desconforto respiratório, persistência do canal arterial, evoluíram mais frequentemente com infecções hospitalares como pneumonia e enterocolite necrosante e foram submetidos a mais procedimentos invasivos como intubação orotraqueal e ventilação mecânica, cateteres vasculares centrais e nutrição parenteral. Também chama atenção o atraso no início da alimentação via enteral do grupo séptico. Morbidades que comprometem a qualidade de vida dos prematturos foram mais frequentes nos grupos sépticos, entre elas a displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade em estágios avançados e leucomálacia periventricular. No grupo sepse clínica, a hemorragia peri intraventricular grave foi mais frequente. Os grupos de prematturos com sepse clínica e confirmada foram bastante semelhantes entres si.

Esses dados estão em concordância com a literatura que mostra que o risco de sepse tardia aumenta com a diminuição do peso de nascimento e da idade gestacional, com a utilização de procedimentos invasivos como cateteres vasculares, nutrição parenteral, intubação traqueal para ventilação mecânica, com o uso precoce e inadvertido de antibióticos e com a internação prolongada^{34,39,40}.

Os fatores que fazem com que os prematturos extremos e de extremo baixo peso sejam os mais acometidos por infecção incluem imaturidade imunológica na resposta inata e adaptativa⁴¹, peculiaridades do recém-nascido como o comprometimento das barreiras naturais e as características da própria assistência neonatal como a maior necessidade de procedimentos invasivos, intervenções diagnósticas e terapêuticas, que prolongam o tempo de internação e podem aumentar a morbidade e mortalidade neonatal^{42,43}.

Atualmente também tem sido descrito o papel dos fatores nutricionais e do microbioma intestinal no desenvolvimento da sepse tardia. A colonização intestinal no início da vida por bactérias comensais contribui para o desenvolvimento do sistema GALT (tecido linfóide associado ao intestino), com importante papel imunomodulador, além de impedir o crescimento de bactérias patogênicas por seu efeito de barreira. O estabelecimento do microbioma depende tanto de fatores intrínsecos ao RN quanto de fatores extrínsecos como o microbioma materno, via de parto, contaminação ambiental, uso de medicamentos e tipo de dieta⁴⁴. Alterações no desenvolvimento da colonização intestinal em prematuros devido a atraso no início da dieta enteral, exposição a antibióticos de amplo espectro e alterações hemodinâmicas podem prejudicar a integridade da barreira intestinal levando à translocação de bactérias patogênicas e, consequentemente, à enterocolite necrosante e sepse⁴⁵. Estudos que avaliaram as fezes de prematuros internados em UTI neonatal mostram diferenças na distribuição de bactérias entre pacientes sépticos e não sépticos, sugerindo que uma distorção na microbiota intestinal pode estar associada ao desenvolvimento da sepse^{46,47}. Além de alterar a formação do microbioma, o atraso no início da dieta enteral aumenta o tempo de uso de cateteres vasculares e de nutrição parenteral, prolonga o tempo de internação elevando os custos econômicos e sociais do paciente¹¹. Esses dados sugerem que esforços para o início precoce da dieta via enteral podem contribuir para a redução do uso de cateteres vasculares e nutrição parenteral e com isso não apenas melhorar o estado nutricional, mas também diminuir o risco de infecção.

O uso de antibióticos de forma inadvertida e precoce, como já foi discutido, leva a alteração da flora intestinal, altera os mecanismos de resistência selecionando germes multi-resistentes, aumentando o risco de sepse tardia e enterocolite^{12,13,40,48}. O uso racional de antimicrobianos portanto deve ser buscado com protocolos locais, com a otimização de métodos diagnósticos que permitam tratar infecção e não colonização ou risco infeccioso, tratar o menor tempo possível, sabendo suspender quando não se confirmar infecção, quando a clínica for favorável, as culturas negativas e quando a infecção estiver tratada.

No Reino Unido, o *National Institute for Health and Care Excellence* propôs em 2015 o desafio “*Start Smart*”, incentivando os neonatologistas a não utilizarem antibióticos na ausência de infecção clínica, a terem protocolos locais para diagnóstico e tratamento de infecção, a obterem culturas antes do início de antibióticos, a reavaliarem o diagnóstico após 48 horas, a

avaliarem a necessidade de manter os antibióticos, e se não houver confirmação de infecção, retirá-los⁴⁸. Esse deveria ser nosso desafio diário, enquanto neonatologistas.

Dentre as morbidades, a maior frequência de canal arterial nos prematuros sépticos necessita de olhar mais cuidadoso, porque não foi objeto do estudo a repercussão hemodinâmica do canal. Habitualmente a associação de PCA com sepse não é comum⁴⁹.

Outra morbidade encontrada foi a enterocolite necrosante, doença altamente inflamatória que pode evoluir rapidamente para sepse e seus estágios avançados⁵⁰ e por ser estudo retrospectivo não foi possível separar enterocolite do quadro séptico. Não há como saber também, se a sepse foi evolução da enterocolite ou não, sendo essa uma limitação de estudo com banco de dados.

Vale comentar sobre a sepse clínica, entidade que, como já foi exposto, é pouco discutida na literatura principalmente pela ausência de padrão ouro em seu diagnóstico, fazendo muitas vezes com que os prematuros sejam super diagnosticados e recebam antibiótico desnecessariamente. Nesse estudo foi observada incidência de 11% de sepse clínica, com alta mortalidade, superior a 40%. Esses dados mostram que os pacientes diagnosticados como sepse clínica já apresentaram condições de nascimento desfavoráveis, usaram com maior frequência antibióticos no início da vida. Além disso, apresentaram morbidades altamente inflamatórias (pneumonia e NEC) cujo diagnóstico pode confundir-se com quadro séptico. O quanto isso de fato foi sepse ou se consequências de inflamação por outras condições, fica difícil de saber, entretanto é inegável sua importância uma vez que esses recém-nascidos apresentaram morbidades que comprometem a qualidade de vida^{51,52}.

A dificuldade no diagnóstico preciso da sepse é um desafio enfrentado diariamente por neonatologistas, que devem buscar o equilíbrio entre instituir tratamento precoce para os prematuros e não supervalorizar o diagnóstico de sepse, evitando o uso indiscriminado de antibióticos.

6.2 Fatores de risco associados à sepse

Os fatores que se associaram à sepse tardia, clínica e confirmada de uma forma geral foram o uso de ventilação mecânica e o tempo de ventilação mecânica e de nutrição parenteral.

Estudo recente da RBPN ainda não publicado, com 11.978 prematuros de muito baixo peso, de 20 centros terciários, avaliou os fatores de risco para sepse tardia, ajustados por centro e idade gestacional. Os resultados foram semelhantes, com cada dia de nutrição parenteral aumentando em 7% o risco de sepse confirmada (OR 1,07; IC 95%: 1,05-1,08), cada dia de ventilação mecânica aumentando o risco em 3% (OR 1,03; IC 95%: 1,02-1,04), mas aparecendo também o uso de cateteres percutâneos e dissecções venosas aumentando em 2 vezes esse risco. Um dado bastante interessante no estudo da rede foi o não uso de antibióticos nos primeiros três dias de vida como efeito protetor, reduzindo em 18% o risco de sepse (OR 0,82; IC 95%: 0,72-0,92)⁵³.

O uso da ventilação mecânica e o tempo de uso, já haviam sido descritos como fatores de risco independentes para a sepse tardia, no estudo da RBPN entre os anos de 2006-2008. A ventilação mecânica aumentou o risco para sepse tardia (clínica ou confirmada) em 63% (OR 1,63; IC 95%: 1,14-2,13) e cada dia a mais de ventilação mecânica aumentou esse percentual em 4%⁹. Resultados semelhantes também foram encontrados em estudos multicêntricos do NICHD^{1,34}. Sabe-se que a ventilação mecânica está relacionada a lesão pulmonar nos prematuros devido ao barotrauma, volutrauma, atelectrauma e biotrauma, sendo este último mecanismo relacionado com a liberação de mediadores inflamatórios locais e sistêmicos, que pode favorecer a translocação bacteriana, além de ser fator confundidor para sepse em função dos efeitos inflamatórios sistêmicos que ocorrem em ambas as situações^{54,55}. A intubação traqueal com ventilação mecânica também pode ser porta de entrada para patógenos, além de aumentar o risco de displasia broncopulmonar^{1,9}. Portanto, esforços para que o uso de ventilação não invasiva seja cada vez mais difundido devem ser realizados^{56,57}.

O mesmo estudo da RBPN (2006-2008) também mostrou a nutrição parenteral como fator de risco para sepse. A cada dia a mais de uso, o risco aumentou em 10% (OR 1,10; IC 95%: 1,08-1,12)⁹. Outros trabalhos também apontam um aumento de até 6 vezes no risco de sepse quando do uso de nutrição parenteral^{11,42,58}. A nutrição parenteral é bastante utilizada para manter o

estado nutricional de recém-nascidos criticamente doentes, de prematuros extremos ou recém-nascidos intolerantes à administração da dieta enteral. No entanto, pode aumentar o risco de infecção por contaminação durante o preparo, armazenamento ou administração, e também pode prejudicar a barreira mucosa intestinal favorecendo a translocação bacteriana^{9,40,42,58}. Nos últimos anos, a nutrição parenteral agressiva vem se tornando uma prática nos prematuros extremos, com introdução já nas primeiras horas de vida, mas é importante que associado a essa prática, a nutrição enteral trófica, com leite da própria mãe e ou a colostroterapia, sejam também adotadas para preparar o trato gastrointestinal para os processos absorptivos, reduzir a translocação bacteriana com consequente diminuição do risco de sepse⁵⁸⁻⁶¹.

6.3 Impacto no prognóstico em curto prazo

Quanto ao prognóstico em curto prazo, a sepse tardia não só aumentou o risco de morte como de outras morbidades que comprometem a qualidade de vida dos recém-nascidos prematuros, como a displasia broncopulmonar, a hemorragia peri e intraventricular nas suas formas graves, a leucomalácia cística e a retinopatia da prematuridade nos seus estágios avançados. Isso ocorreu mesmo controlando as variáveis para idade gestacional.

O estudo de uma década da RBPN (2009 a 2017), com 11.978 prematuros, também mostrou o impacto negativo da sepse tardia no prognóstico em curto prazo desses pacientes. No estudo, ter sepse tardia confirmada aumentou em 10% o risco de morte (OR 1,10; IC 95%: 0,9-1,2), em 5 vezes o risco de displasia broncopulmonar (OR 5,1; IC 95%: 4,4-5,9), em 60% o risco de hemorragia peri e intraventricular grave (OR 1,60; IC 95%: 1,3-1,9), em quase 3 vezes o risco de leucomalácia cística (OR 2,8; IC 95%: 2,3-3,5) e de formas graves de retinopatia da prematuridade (OR 3,10; IC 95%: 2,2-4,3)⁵³.

Essa associação da sepse com pior prognóstico vem sendo estudada na literatura. Estudo do NICHD com mais de 6.000 prematuros de extremo baixo peso avaliou a associação de infecção neonatal e prognóstico em curto e longo prazo. Em curto prazo, prematuros sépticos evoluíram mais frequentemente com displasia broncopulmonar, hemorragia peri e intraventricular graus III e IV e leucomalácia cística que os não infectados. Entre 18 e 22 meses de idade corrigida, o grupo séptico também apresentou pior prognóstico de neurodesenvolvimento pelas *Bayley Scales of Infant Development II* e maior frequência de déficit

visual⁴. Acredita-se que a exposição do cérebro do prematuro, principalmente do prematuro extremo, aos mediadores inflamatórios liberados durante os episódios de sepse, possa contribuir para a lesão cerebral e pior prognóstico de neurodesenvolvimento⁶².

7. Considerações finais

As principais limitações do estudo são: a ausência de padrão ouro para o diagnóstico de sepse clínica, o que acaba por supervalorizar esse diagnóstico e o seu tratamento; e o fato das informações terem sido obtidas de um banco de dados, o que dificulta a relação temporal entre os eventos e a ocorrência de sepse tardia.

A grande contribuição foi mostrar o caminho do que pode ser feito para a redução da sepse: agir nos fatores de risco evitáveis e melhorar o processo naqueles inevitáveis, uma vez que a sepse tardia, seja ela clínica ou confirmada, impacta negativamente no prognóstico não só em curto prazo, mas também em longo prazo, aumentando os riscos econômicos, mas principalmente os sociais.

Há que se terem melhores práticas e com qualidade na sua execução, para que se tenha impacto positivo na incidência e no prognóstico da sepse tardia, melhorando a qualidade de vida dos nossos prematuros.

8. Conclusões:

A incidência e mortalidade da ST foram altas no período estudado, sendo os Gram-positivos os agentes mais frequentes.

Ventilação mecânica e nutrição parenteral associaram-se a maior risco de sepse.

Tanto a sepse tardia clínica quanto a confirmada tiveram impacto negativo no prognóstico em curto prazo dos PTMBP.

Estratégias para redução da ST incluindo investimento em nutrição enteral e ventilação não invasiva são necessárias e urgentes.

Referências Bibliográficas

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlom WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285-91.
2. Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF, Ehrenkranz RA, et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:1423-31.
3. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(6 Pt 1):1623-9.
4. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*. 2001;107:E1. doi: 10.1542/peds.107.1.e1
5. MacDorman MF, Minino AM, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics – 2001. *Pediatrics*. 2002;110:1037-52.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314:1039-51.
7. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012;88:S69-74.
8. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde – Neonatologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 65 p.
9. de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MF, Lopes JM, Marba ST, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a brazilian neonatal research network study. *J Trop Pediatr*. 2014;60:415-21.
10. Brasher MI, Patil M, Hagan J, Suresh GK. Mortality and morbidity in outborn extremely low birth weight neonates: a retrospective analysis. *J Perinatol*. 2020;40:337-43.
11. Downey LC, Smith PB, Benjamin DK Jr. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev*. 2010;86:S7-12.

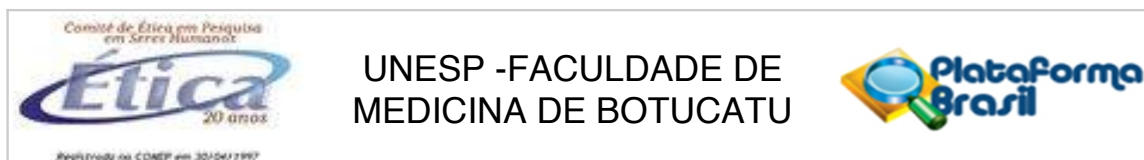
12. El Manouni El Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, de Boode WP, Cossey V, et al. Risk factors for late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter case-control study. *Neonatology*. 2019;116:42-51.
13. Freitas FTM, Araujo AFOL, Melo MIS, Romero GAS. Late-onset sepsis and mortality among neonates in a Brazilian Intensive Care Unit: a cohort study and survival analysis. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e208. doi: 10.1017/S095026881900092X
14. Adams M, Bassler D. Practice variations and rates of late onset sepsis and necrotizing enterocolitis in very preterm born infants, a review. *Transl Pediatr*. 2019;8:212-26.
15. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH. Mortality following blood culture in premature infants: Increased with gram-negative bacteremia and candidemia, but not gram-positive bacteremia. *J Perinatol*. 2004;24:175-80.
16. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl Med*. 2002;347:240-7.
17. Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, Nesin M, Larson E, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr*. 2005;147:156-61.
18. Escalante MJ, Ceriani-Cernadas JM, D'Aprumont I, Bancalari A, Webb V, Genes L, et al. late onset sepsis in very low birth weight infants in the South American NEOCOSUR Network. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:1022-7.
19. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292(19):2357-65.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 2016;128:e165-77.
21. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. [New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants.](#) *J Pediatr*. 1991;119:417-23.
22. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59
23. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138:92-100.
24. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:179-201.

25. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500gm. *J Pediatr*. 1978;94:529-34.
26. Gobatto AL, Besen BA, Azevedo LC. How can we estimate sepsis incidence and mortality? *Shock*. 2017;47(1 Suppl 1):6-11.
27. Bentlin MR. Sepses tardia em prematuros de muito baixo peso: experiência de um centro universitário terciário [livre docência]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2019.
28. Brito DV, Brito CS, Resende DS, Moreira do Ó J, Abdallah VOS, Gontijo Filho PP. Nosocomial infections in a Brazilian neonatal intensive care unit: a 4-year surveillance study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43:633-7.
29. Brasher MI, Patil M, Hagan J, Suresh GK. Mortality and morbidity in outborn extremely low birth weight neonates: a retrospective analysis. *J Perinatol*. 2020;40:337-43.
30. Cailes B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattnayak S, Greenough A, Matheus J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103:F547-53.
31. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1.500grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012;129:1019-26.
32. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from Taiwan: comparison with Canada, Japan and USA. *Pediatr Neonatol*. 2015;56:46-52.
33. Rodrigues VHB. Infecções primárias de corrente sanguínea em UTI Neonatal: Análise de três anos [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2019.
34. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatrics*. 1996;129:63-71.
35. Gowda H, Norton R, White A, Kandasamy Y. Late-onset neonatal sepsis. A 10 year review from North Queensland, Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:883-8.
36. Greenberg RG, Kandeler S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF, et al. Late-onset sepsis in extremely premature infants: 2000-2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:774-9.

37. Bizarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry LM, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Neonatal sepsis 2004-2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr*. 2015;165:1193-9.
38. Guinsburg R, de Almeida MF, de Castro JS, Silveira RC, Caldas JP, Fiori HH, et al. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:1005-9.
39. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:635-9.
40. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol*. 2003;27:293-301.
41. Vilela MMS. Desenvolvimento do sistema imune na criança. In: Grumach AS. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 327-42.
42. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients. Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*. 2001;139:821-7.
43. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80.
44. Taddei C, Feferbaum R. *Microbiota intestinal no início da vida*. São Paulo: ILSI Brasil; 2017. (Série de Publicações ILSI Brasil: força tarefa de nutrição da criança; v. 3).
45. Sherman MP. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. *Clin Perinatol*. 2010;37:565-79.
46. Mai V, Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Li N, et al. Distortions in development of intestinal microbiota associated with late onset sepsis in preterm infants. *PLoS One*. 2013;8:e52876.
47. Stewart CJ, Marrs ECL, Magorrian S, Nelson A, Lanyon C, Perry JD, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr*. 2012;101:1121-7.
48. Bedford Russel AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F350-4.
49. Harkin P, Marttila R, Pokka T, Saarela T, Hallman M. Morbidities associated with patent ductus arteriosus in preterm infants. Nationwide cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31:2576-83.

50. Berman L, Moss L. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16:145-50.
51. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp J.-H. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2015;42:133-54.
52. Schröder D, Siau C, Wirbelauer J. Rare differential diagnosis of a neonatal bacterial sepsis: the neonatal viral myocarditis. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2018;222:82-5.
53. Rugolo LMSS, Bentlin MR, Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Impacto da sepse tardia no prognóstico em curto prazo de prematuros de muito baixo peso na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. In: *Anais do 24º Congresso Brasileiro de Perinatologia*; 25-29 Set 2018; Natal, Brasil. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2018.
54. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003;289(16):2104-12.
55. Carvalho CG, Silveira RC, Procianny RS. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25:319-26.
56. Schreiber MD, Marks JD. Noninvasive ventilation in the premature newborn – Is less always more? *N Engl J Med.* 2017;377:386-8.
57. Claure N, Bancalari E. Non-invasive ventilation in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F2-3.
58. Kung YH, Hsieh YF, Weng YH, Lien RI, Luo J, Wang Y et al. Risk factors of late onset neonatal sepsis in Taiwan: a matched case control study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49:430-5.
59. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! *Semin Perinatol.* 2017;41:36-40.
60. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Suganuma M, Suganuma H et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients.* 2018;10:707. doi: 10.3390/nu10060707
61. Viswanathan S, McNelis K, Super D, Einstadter D, Groh-Wargo S, Collin M. Standardized slow enteral feeding protocol and the incidence of necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants. *J Perinatal Enteral Nutr.* 2015;39:644-54.
62. Adams-Chapman, Stoll BJ. Neonatal infection and long term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:290-7.

Anexo: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Sepses Tardia em prematuros de Muito Baixo Peso: experiência de um centro universitário terciário

Pesquisador: LUDMILA GERIOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 90802418.0.0000.5411

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.763.521

Apresentação do Projeto:

Adequada.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar em prematuros de muito baixo peso: incidência e mortalidade da sepse tardia, fatores de risco associados, agentes etiológicos, e impacto no prognóstico em curto prazo.

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo, unicêntrico, a ser realizado na UTI neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, no período de 2007 a 2016.

Critérios de inclusão e exclusão estão apresentados no projeto. Há previsão de inclusão de 600 indivíduos.

Serão coletados dados referentes a variáveis maternas e gestacionais, do parto, neonatais, agentes etiológicos, e referentes às práticas assistenciais.

Grupos serão constituídos de acordo com presença ou não de sepse, período de avaliação, e ocorrência de óbito ou complicações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo não envolve riscos ou benefícios aos participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse na área, a ser realizada com financiamento próprio.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br