



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

FACULDADE DE MEDICINA

Isadora Pimentel de Souza

**Níveis séricos do lactato como preditores de morte no choque
séptico em recém-nascidos prematuros**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina pelo Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Regina Bentlin
Coorientador: Prof. Dr. João César Lyra

**Botucatu
2018**

Isadora Pimentel de Souza

Níveis séricos do lactato como preditores de morte no
choque séptico em recém-nascidos prematuros

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Medicina pelo Programa de
Mestrado Profissional Associado à
Residência Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Regina Bentlin
Coorientador: Prof. Dr. João César Lyra

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM. DIVISÃO TÉCNICA
DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Souza, Isadora Pimentel de.

Níveis séricos do lactato como preditores de morte no
choque séptico em recém-nascidos prematuros / Isadora
Pimentel de Souza. - Botucatu, 2018

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

Orientador: Maria Regina Bentlin

Coorientador: João César Lyra

Capes: 40101088

1. Choque séptico. 2. Acido láctico. 3. Prematuros.

Palavras-chave: Choque séptico; Lactato; Prematuro.

Agradecimentos

A vida por vezes nos é oportuna para tamanhas realizações. Sou grata pela chance de crescer num meio de possibilidades e escolhas, que me levaram a ser médica. Agradeço à FMB pela formação e pela oportunidade de desenvolver este trabalho. Um agradecimento especial a Dra Maria Regina pela orientação, confiança e apoio nesta jornada.

Gratidão a meus pais, Marilena e Luiz Carlos, por terem me deixado crescer o quanto eu quis e por serem sempre braços fortes e abraços acolhedores. Gratidão a Luiz Paulo, meu irmão e ídolo, que me ensinou a ler as primeiras frases e a não temer a vida. Gratidão a Ieda, segunda mãe, que sempre me foi um “sim” e uma amiga fiel para os melhores e piores momentos.

Agradeço aos meus queridos amigos de Botucatu, sem os quais não haveria meios para concluir esta caminhada. Barbara Sanches, Cíntia Mitsue e Camila Temple, minhas irmãs escolhidas. Barbara Gonçalves, Marina Luchini, Evelise Proença, Monique Amaral e Joyce Harumi, minhas companheiras de Neonatologia. Carlos Alexandre, por tantas vezes ter-me salvado a vida. Wilson Elias, por ser ouvidos, sermões, sorrisos, forças e exemplo.

Gratidão a Carol Bonfim, que me mostrou os caminhos do ser, sentir e amar. Agradeço pela força, cuidado e companhia nestes anos.

Agradeço a Yasmim Melo pela paciência, companhia e carinho nestes últimos dias difíceis.

Por fim, agradeço a meus mestres, colegas e pacientes pela oportunidade de me aprimorar nesta profissão. Meu eterno carinho e respeito por todos que me foram, são e serão escola.

*“Não sou nada.
Nunca serei nada.
Não posso querer ser nada.
À parte isso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.”*

(Tabacaria, Álvaro de Campos – Coimbra, 1933)

Resumo

Souza, Isadora Pimentel. Níveis séricos do lactato como preditores de morte no choque séptico em recém-nascidos prematuros. Isadora Pimentel de Souza. – Botucatu – 2018. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu.

Introdução: O choque séptico é uma importante causa de morbimortalidade em recém-nascidos prematuros. O lactato vem sendo estudado como marcador diagnóstico e prognóstico do choque, mas os estudos no período neonatal são escassos. **Objetivo:** Investigar se os níveis séricos de lactato podem prever o risco de morte em prematuros com choque séptico. **Métodos:** Estudo retrospectivo, longitudinal, realizado na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016, após aprovação do CEP. Foram incluídos todos os prematuros menores que 37 semanas, internados na UTI, com mais de 72 horas de vida, que apresentaram diagnóstico de choque séptico e dosagem do lactato sérico nas primeiras 48 horas do choque. Foram excluídos aqueles com malformações múltiplas, infecções congênitas e erros inatos do metabolismo. **Variáveis estudadas:** maternas, gestacionais, neonatais, agente etiológico e dosagem do lactato. Os prematuros foram comparados em dois grupos: sobrevida e óbito. **Desfecho:** óbito. **Análise estatística:** testes paramétricos e não paramétricos com significância estatística se $p < 0.05$. **Acurácia do lactato:** sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo. **Resultados:** Dentre os 456 prematuros sobreviventes por mais de 72 horas, 130 apresentaram sepse tardia (28,5%) e destes, 36 choque séptico (28%). A mortalidade no choque foi de 42%. A positividade em hemocultura foi de 36% com predomínio de Gram-positivos no grupo sobrevida e de Gram-negativos no grupo óbito. A comparação entre os grupos sobrevida e óbito, respectivamente mostrou: idade gestacional 29,5sem vs 27,5sem ($p=0.05$); peso de nascimento 950g vs 900g ($p=0.386$), idade no diagnóstico do choque 11 dias vs 7 dias ($p=0.071$), uso de drogas vasoativas 52% vs 93% ($p=0.011$). Os níveis de lactato foram maiores no grupo óbito (1,2mmol/L vs 1,7 mmol/L; $p=0.043$). O lactato ≥ 4 mmol/L apresentou boa acurácia na predição de morte diretamente relacionada ao choque (89%) com baixa sensibilidade, 33%, mas com especificidade e valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 88%. **Conclusão:** A incidência e mortalidade do choque séptico em prematuros foram altas, sendo os muito prematuros e os de extremo baixo peso os mais acometidos. Valores de lactato ≥ 4

mmol/L apresentaram boa acurácia na predição de morte, alta especificidade e alto valor preditivo positivo.

Palavras – chave: Choque séptico; Prematuro; Lactato

Abstract

Souza, Isadora Pimentel. Serum lactate levels as predictors of death in septic shock in preterm infants. Isadora Pimentel de Souza. – Botucatu – 2018. Dissertação (mestrado) – São Paulo State University “Julio de Mesquita Filho”. Botucatu School of Medicine.

Introduction: Septic shock is an important cause of morbidity and mortality in premature infants. Lactate has been studied as a diagnostic and prognostic marker of shock, but studies in the neonatal period are scarce. Objective: To investigate if serum lactate levels can predict the risk of death in preterm infants with septic shock. Methods: Retrospective, longitudinal study performed at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Clinics Hospital – Botucatu School of Medicine, from January 2014 to December 2016, after approval of the Ethics Committee. All preterm infants less than 37 weeks gestational age, with more than 72 hours of life, admitted at the NICU with diagnosis of septic shock and serum lactate dosage in the first 48 hours of shock were included. Those with multiple malformations, congenital infections and inborn errors of metabolism were excluded. Variables studied: maternal, gestational, neonatal, etiologic agent and lactate dosage. The preterm infants were compared in two groups: survival and death. Outcome: death. Statistical analysis: parametric and non-parametric tests with statistical significance if $p < 0.05$. Lactate accuracy: sensitivity, specificity, positive and negative predictive value. Results: Among the 456 preterm infants who survived for more than 72 hours, 130 had late onset sepsis (28.5%) and of these 36 septic shock (28%). The shock mortality was 42%. The positivity in blood cultures was 36%, with a predominance of Gram-positive in the survival group and Gram-negative in the death group. The comparison between survival and death groups, respectively, showed: gestational age 29.5 weeks vs 27.5 weeks ($p=0.05$); birth weight 950g vs 900g ($p=0.386$), age at shock diagnosis 11 days vs 7 days ($p=0.071$), vasoactive drugs 52% vs 93% ($p=0.011$). Lactate levels were higher in the death group (1.2mmol/L vs 1.7 mmol/L, $p=0.043$). Lactate ≥ 4 mmol/L showed good accuracy in predicting death directly related to shock (89%) with low sensitivity 33%, but with specificity and a positive predictive value of 100% and a negative predictive value of 88%. Conclusion: The incidence and mortality of septic shock in premature infants were high, and very premature and extremely low birth weight were the most affected. Values of lactate ≥ 4

mmol/L showed good accuracy in predicting death, high specificity and high positive predictive value.

Key-words: Septic shock; Premature; Lactate

Sumário

Lista de Abreviaturas	página 11
1. Introdução	página 13
1.1 Epidemiologia	página 14
1.2 Definições	página 15
1.3 Fatores de Risco para Sepses Tardia	página 17
1.4 Microbiologia da Sepses Tardia	página 18
1.5 Diagnóstico	página 19
1.6 Lactato	página 22
2. Justificativa	página 24
3. Objetivos	página 24
4. Métodos	página 25
5. Resultados	página 30
5.1 Incidência, etiologia e mortalidade	página 30
5.2 Comparação entre grupos: sobrevivida vs óbito	página 35
5.3 Análise do Lactato	página 39
6. Discussão	página 42
6.1 O Lactato	página 46
7. Conclusões	página 50
Referências Bibliográficas	página 51
Anexos	página 55

Lista de Abreviaturas

Acetil-CoA – Acetilcoenzima A

AIG – Adequado para idade gestacional

ATB – Antibiótico(s)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CEAN – Corticoide endovenoso antenatal

CO₂ – Dióxido de carbono

CoA – Coenzima A

CUV/CUA – Cateter umbilical venoso/Cateter umbilical arterial

DBP – Displasia broncopulmonar

DP – Desvio(s) padrão(ões)

DVA – Droga vasoativa

FC – Frequência cardíaca

GIG – Grande para idade gestacional

H⁺ - Cátion de hidrogênio

HC-FMB UNESP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

HPIV – Hemorragia peri e intraventricular

IL-6 – Interleucina 6

NAD – Dinucleótido de nitocinamida e adenina

NAD⁺ - Dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidado

NADH – Dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido

NCIHD – National Institute of Child Health and Human Development

NET – Nutrição enteral trófica

NPP – Nutrição parenteral

PA – Pressão arterial

PAM – Pressão arterial média

PAS – Pressão arterial sistólica

PCA – Persistência do canal arterial

PCR – Proteína C reativa

PCT - Procalcitonina

PICC – Cateter central de inserção periférica

PIG – Pequeno para idade gestacional

PN – Peso de nascimento

RBPN – Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais

RN – Recém-nascido

ROP – Retinopatia de prematuridade

RPMO – Rotura prematura de membranas ovulares

SDR – Síndrome do desconforto respiratório

SRIS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

TEC – Tempo de enchimento capilar

UTI – Unidade de terapia intensiva

VPP – Ventilação com pressão positiva

1. Introdução

A sepse neonatal é uma das entidades clínicas de maior interesse para pesquisa na atualidade, devido a sua alta incidência e mortalidade. Em uma unidade neonatal é a principal preocupação dos profissionais no que concerne à assistência aos pacientes que necessitam de cuidados intensivos ou semi-intensivos, majoritariamente recém-nascidos prematuros. O diagnóstico, porém, é desafiador à medida que as manifestações clínicas e laboratoriais podem ser inespecíficas, contribuindo para atrasos no início da terapêutica e, por conseguinte, maior número de complicações.

A incidência da sepse neonatal varia de <1% a >35% a depender da idade gestacional e do momento do diagnóstico, e a mortalidade está em torno de um milhão de recém-nascidos em todo o mundo¹. A incidência mostrou-se inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso de nascimento, sendo maior nos prematuros e de muito ou extremo baixo peso ao nascer, <1500g e <1000g, respectivamente².

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) classifica a sepse neonatal em dois períodos. A sepse precoce é diagnosticada até as primeiras 48 horas de vida e está relacionada a fatores de risco maternos e perinatais, como a má qualidade da assistência pré-natal, a presença de patologias maternas, a colonização da gestante pelo *Streptococcus agalactiae* sem quimioprofilaxia adequada, as condições do parto, rotura prematura de membranas > 18 horas, presença de febre materna intraparto, corioamnionite, entre outros. A sepse tardia é aquela diagnosticada após as primeiras 48 horas de vida e está relacionada principalmente aos fatores intrínsecos à assistência hospitalar ao recém-nascido³. Em estudos de redes como do *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network* e da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, esse marco temporal é extrapolado até 72 horas de vida^{2,4}. As estratégias para prevenção e terapêutica da sepse neonatal baseiam-se nesta forma de classificação e o tratamento antimicrobiano é guiado, portanto, pelos patógenos mais frequentes da sepse em cada período.

1.1 Epidemiologia

Após a recomendação do CDC para a quimioprofilaxia contra o *Streptococcus agalactiae*, a incidência da sepse precoce foi reduzida para 0,3 a 0,4/1000 nascidos vivos, mostrando queda de 80% nessa taxa desde o início da década de 1990³. Considerando que a antibioticoterapia precoce (nos primeiros três dias de vida) é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de sepse tardia, a redução na incidência de sepse precoce, assim como o uso inadequado de antibióticos, pode causar também impacto na diminuição das taxas de infecções tardias⁵. De Souza Rugolo e colaboradores ressaltaram em seu trabalho a importância do tema e a necessidade de revisão dos protocolos para uso de antimicrobianos no período neonatal, especialmente na primeira semana de vida, corroborando com este raciocínio⁴.

A epidemiologia da sepse tardia não tem um panorama tão animador. A literatura mundial, inclusive brasileira, mostra ainda alta incidência. Estudo de coorte realizado pelo *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network* (NICHD) entre 1991 e 1993, incluindo 6911 recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer, de doze centros terciários americanos, mostrou incidência de sepse tardia confirmada por hemocultura de 24,5%, variando de 11,5% a 32,4% entre os centros². Outro estudo de coorte do NICHD, desta vez com quinze centros, mostrou incidência de 21% (1313/6215) no período de 1998 a 2000⁶. A mortalidade foi semelhante nos dois períodos, variando entre 17 e 18%^{2,6}.

A Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) desde 1999 é uma fonte nacional de informações e pesquisas em neonatologia. Estudo de coorte em oito centros da RBPN publicado em 2014, com 1507 recém-nascidos de muito baixo peso mostrou incidência média de sepse tardia com hemocultura positiva de 23,7%, com variação de 15,6% a 39% e mortalidade de 26,6%⁴. O mesmo estudo destacou algo preocupante na casuística brasileira, que foi a incidência de 22,9% de sepse clínica (sem positividade em hemocultura) com mortalidade de 34,2%. Esta condição vem ganhando destaque nos estudos nacionais, pois tem incidência semelhante à das infecções confirmadas por hemocultura, e também alta mortalidade, mostrando sua importância e gravidade⁴.

1.2 Definições

As definições dos quadros infecciosos e suas manifestações sistêmicas já estão bem estabelecidas na literatura nas faixas etárias adulta e pediátrica, pois o quadro clínico é mais fidedigno, facilitando os critérios diagnósticos. O mesmo não ocorre no período neonatal em função da inespecificidade da sintomatologia, principalmente em prematuros⁷.

Em 2005, as definições para infecção em pediatria foram revistas com inclusão de critérios para recém-nascidos a termo, e mais recentemente em 2010 os autores propuseram algumas modificações para uso em prematuros, como mostrado resumidamente a seguir¹:

1.2.1 Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)

A presença de 2 ou mais dos critérios seguintes, sendo pelo menos um deles a alteração da temperatura ou da contagem de leucócitos:

- Temperatura central $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$;
- Taquicardia, definida como frequência cardíaca (FC) média $> 2\text{DP}$ (desvios padrões) do normal para a idade, na ausência de estímulo externo, drogas ou estímulos dolorosos; ou aumento persistente e inexplicado em um período de 0,5 a 4 horas, ou bradicardia definida como média de FC $<$ percentil 10 para idade na ausência de estímulo vagal externo, fármacos beta-bloqueadores ou doença cardíaca congênita; ou outra bradicardia persistente e inexplicada;
- Frequência respiratória média $> 2\text{DP}$ do normal para idade ou uso de ventilação mecânica para um processo agudo não relacionado com doença neuromuscular ou anestesia geral;
- Contagem de leucócitos aumentada ou diminuída para a idade ou presença de mais que 20% de formas jovens ou proteína C reativa (PCR) $>10\text{mg/L}$.

1.2.2 Sepses

SRIS na presença de infecção suspeita ou confirmada por hemocultura ou outra cultura de fluido corporal estéril.

1.2.3 Choque Séptico

Sepse acompanhada de disfunção cardiovascular.

1.2.4 Disfunção Cardiovascular

- Administração de fluídos endovenosos de 10ml/Kg (em 30 minutos), na presença de:
 - Hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica (PAS) < percentil 5 para idade ou PAS < 2 DP do normal para a idade ou PAM < 30 mmHg com tempo de enchimento capilar ≥ 4 segundos em recém-nascidos prematuros⁸; **OU**
- Necessidade de droga vasoativa para manter a PAS dentro dos valores normais (dopamina > 5 μ g/Kg/min, ou dobutamina ou adrenalina em qualquer dose); **OU**
- 2 dos seguintes parâmetros de perfusão orgânica inadequada:
 - Tempo de enchimento capilar (TEC) prolongado ≥ 4 segundos;
 - Oligúria (débito urinário < 0,5ml/Kg/h);
 - Acidose metabólica inexplicável: déficit de bases $\leq 5,0$ mEq/L;
 - Lactato acima de 2 vezes o valor de referência de 2mmol/L.

O choque séptico pode ainda ser definido como¹:

- Choque refratário a volume: ausência de resposta clínica à infusão de solução cristalóide no volume recomendado acima, com necessidade de uso de drogas vasoativas;
- Choque refratário a catecolaminas: ausência de resposta clínica a pelo menos duas drogas vasoativas em suas doses máximas, com necessidade de uso de corticoides.

1.3 Fatores de Risco para Sepses Tardia

Stoll e colaboradores já destacaram a idade gestacional e o peso ao nascer como os fatores de risco de mais forte associação com a sepsis² e o estudo da RBPn mostrou que cada semana a mais de gestação significa uma queda de até 15% na incidência da infecção após 72 horas de vida⁴.

De Souza Rugolo e colaboradores salientaram também a ausência de seguimento pré-natal e a corioamnionite, tipicamente riscos para sepsis precoce, como contribuintes para os quadros infecciosos tardios⁴.

Dentre outros fatores destacam-se os procedimentos assistenciais como cateteres vasculares centrais, nutrição parenteral, ventilação mecânica, cirurgias, drenagens torácicas ou abdominais, antibioticoterapia nos primeiros três dias de vida, além do atraso no início e progressão da alimentação enteral, uso de corticoide ou de medicações que reduzem a acidez gástrica e internação hospitalar prolongada^{1,2,4,6,9}.

Fatores relacionados a recursos humanos, como a desproporção entre o número de pacientes internados em unidade neonatal e membros da equipe de saúde, e à infraestrutura, como superlotação das unidades, são importantes contribuintes para as taxas de infecção^{9,10}.

1.4 Microbiologia da Sepses Tardia

Os patógenos diferem de acordo com características ambientais de cada unidade¹¹. As bactérias Gram-positivas são responsáveis por aproximadamente 70-80% dos quadros sépticos^{2,4,6,12}, sendo os estafilococos coagulase negativa os agentes mais frequentes, respondendo por 48 a 60% de todas as hemoculturas positivas em prematuros com muito baixo peso ao nascer^{2,4,6,10,11}. Outros agentes incluem o *Staphylococcus aureus*, que no estudo da RBPN foi responsável por 12% dos quadros de sepsis tardia em prematuros de muito baixo peso⁴, além do enterococos e do próprio estreptococo do grupo B⁶. A mortalidade relacionada à infecção por bactérias Gram-positivas é a menor entre os possíveis patógenos, variando de 6% a 18%^{4,12}.

As bactérias Gram-negativas relacionam-se em geral a casos mais graves, evoluindo mais frequentemente para choque e óbito. Um estudo francês com 48 recém-nascidos, sendo 40 prematuros, mostrou que 38% dos que evoluíram para choque séptico apresentavam culturas positivas para Gram-negativos¹³. A mortalidade por esses agentes pode chegar a 71%^{4,10,12}. Os principais patógenos desse grupo são *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*, entre outros^{6,10}.

Os fungos são mais frequentes em prematuros extremos e de extremo baixo peso ao nascer, chegando a corresponder a 18% dos quadros sépticos nessa população^{2,4,6,12}. A *Candida albicans* é a mais prevalente⁶ e a mortalidade é elevada, variando de 22 a 52%^{4,12}.

1.5 Diagnóstico

1.5.1 Parâmetros Clínicos

A suspeita clínica de infecção envolve sintomatologia muito variável. O paciente pode apresentar desde não ganho de peso, hipoatividade, até quadros graves de disfunção cardiovascular e de múltiplos órgãos e sistemas. Pode ocorrer instabilidade térmica (hipotermia ou hipertermia), taquicardia ou bradicardia, apneia ou desconforto respiratório, distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico, instabilidade glicêmica, tremores ou convulsões, entre outros^{5,7}. Tais manifestações são inespecíficas, uma vez que condições como distúrbios metabólicos e eletrolíticos, hemorragia peri e intraventricular (HPIV), imaturidade do trato gastrointestinal, síndrome do desconforto respiratório (SDR), asfixia perinatal, podem também manifestar-se dessa forma.

1.5.2 Parâmetros Laboratoriais

Os exames laboratoriais auxiliam o diagnóstico clínico, porém também podem ser inespecíficos, levando a dificuldades e atraso no diagnóstico^{5,10}. O marcador ideal seria aquele que pudesse ser realizado com pequenas amostras de fluido corporal, que fosse um método rápido e de baixo custo, além de ser um exame altamente sensível e específico com alto valor preditivo negativo, permitindo assim diagnóstico e tratamento precoce e o uso racional de antimicrobianos⁵. Até o momento, nenhum exame laboratorial foi identificado como sendo o ideal para o diagnóstico da sepse neonatal. A maioria dos estudos mostra que a acurácia dos testes diagnósticos aumenta quando esses são associados e analisados em conjunto¹⁴.

O padrão ouro é a cultura positiva em fluidos corporais estéreis, em especial a hemocultura, identificando o agente etiológico^{5,9,10}. A coleta deve seguir normas de antisepsia da pele na venopunção ou do cateter, quando esta é colhida de um acesso central, e prioritariamente, deve ser realizada antes do início da antibioticoterapia. É importante também a obtenção de duas amostras, objetivando aumentar a sensibilidade e reduzir a ocorrência de falsos positivos, especialmente em casos de agentes contaminantes da pele⁹.

A positividade é influenciada por método de coleta, densidade bacteriana, uso prévio de antibióticos e volume de sangue de cada amostra⁵. É necessário também diferenciar o crescimento de um agente contaminante ou patógeno na amostra obtida,

observando o tempo de crescimento das colônias e o isolamento em mais de uma amostra. Os germes contaminantes, entre eles os estafilococos coagulase negativa, podem estar positivos apenas em amostras coletadas de cateteres (indicando sua colonização) ou em uma única amostra de hemocultura, e geralmente exibem crescimento lento no método automatizado, mais que 48 horas para o início do crescimento^{5,9}.

A cultura de líquido é mandatória nos quadros de sepse tardia, desde que não haja contra-indicações à punção lombar como instabilidade hemodinâmica e condições que predispoem a sangramentos⁵. A associação de sepse com meningite pode ocorrer em até 25% dos casos^{5,9}, e até 38% dos pacientes com cultura de líquido positiva tem hemocultura negativa⁹.

O hemograma é um exame amplamente utilizado na prática clínica diária. Ele pode apresentar alta sensibilidade, com alterações precoces principalmente na contagem de células brancas, porém é pouco específico, podendo estar alterado em outras condições clínicas do recém nascido⁹. Para o diagnóstico de quadros infecciosos, o escore de Rodwell é um dos mais utilizados⁵, sendo composto por sete parâmetros hematológicos que pontuam se alterados: leucocitose ou leucopenia; neutrofilia ou neutropenia; aumento de formas imaturas; relação formas imaturas/maduras; índice neutrofílico; plaquetopenia; alterações degenerativas de leucócitos. Quando o escore for maior ou igual a 3 apresenta alta sensibilidade (96%) porém baixa especificidade (78%). Entretanto se menor que 3, o valor preditivo negativo chega a 99%¹⁵.

Os reagentes de fase aguda são os principais complementares ao hemograma no processo diagnóstico, porém também inespecíficos, uma vez que se alteram em outras condições inflamatórias. A proteína C reativa (PCR) é estudada desde a década de 1930, sendo fisiologicamente produzida no fígado após estímulos por citocinas pró inflamatórias (p. ex. IL-6) e tem seu pico após 2 a 3 dias do início do processo^{5,9,14}. Apenas 16% dos recém-nascidos apresentam PCR positiva nas primeiras 24 horas do quadro infeccioso⁵. Esse percentual aumenta para 90% com 48 horas. Se dosada juntamente à própria interleucina 6 (IL-6), a sensibilidade da PCR chega a 100%, porém tal associação não está disponível na prática clínica^{5,14}. Ressalta-se ainda que a persistência de valores negativos de PCR em coletas seriadas tem valor preditivo negativo de até 99%, tornando-se útil então na exclusão do diagnóstico infeccioso¹⁰.

A procalcitonina (PCT) é um pró hormônio precursor da calcitonina, produzido usualmente pelas células C da tireóide, porém nos quadros sépticos pode ser produzida por outras células do organismo quando estimulada por toxinas e lipoproteínas de membrana bacterianas, refletindo a atividade inflamatória⁵. Sua vantagem sobre a PCR está no fato de que seu aumento é mais precoce, podendo positivar em até 4 horas da infecção; o pico ocorre em torno de 8 horas e sua redução em até 24 horas do quadro^{5,10}. Em um estudo americano publicado em 2005, a PCT mostrou maior sensibilidade quando dosada nas primeiras 24 horas de quadro clínico¹⁶, porém sugere-se que sua utilização esteja associada a outros marcadores, como o hemograma e a PCR, para melhora da acurácia diagnóstica^{10,14}.

1.6 Lactato

A dosagem do lactato sérico é realizada rotineiramente em pacientes em estado grave e necessitando de cuidados intensivos por ser considerado um potencial marcador de má perfusão tecidual e metabolismo anaeróbico^{1,17}. Porém uma revisão publicada em 2006 por um pesquisador de Nancy, na França, revelou que o aumento do lactato sérico ocorre por uma desproporção entre sua produção e degradação, que se encontra especialmente alterada em estados de sepse e choque, e não somente em casos de hipóxia tecidual¹⁷. O lactato é um metabólito citoplasmático proveniente do piruvato gerado na glicólise, sendo produzido fisiologicamente nos músculos, pele, cérebro, intestinos e hemácias (**Figura 1**). O piruvato por sua vez é degradado no Ciclo de Krebs mitocondrial, sendo esta reação dependente do metabolismo aeróbico (**Figura 2**). O lactato, produzido fisiologicamente ou em excesso, é metabolizado no fígado e nos rins.



Figura 1: reação de conversão piruvato/lactato no citoplasma (Levy, 2006).



Figura 2: reação de degradação do piruvato no Ciclo de Krebs mitocondrial (Levy, 2006).

Na presença de hipóxia tecidual, o piruvato deixa de ser oxidado no Ciclo de Krebs e fica acumulado no citoplasma celular, sendo então desviado para a reação de produção do lactato, aumentando a lactatemia. Essa é a principal reação que é considerada no raciocínio clínico da hiperlactatemia nos pacientes com sinais de choque e disfunção orgânica. Seguindo a mesma linha, esse aumento dos níveis de lactato também estaria justificado pela diminuição da sua degradação, visto que órgãos como os rins e o fígado estariam mal perfundidos, e conseqüentemente com menor taxa metabólica¹⁷.

Porém, nos casos de sepse, como há um estado inflamatório exacerbado, há aumento considerável da glicólise, que, por conseguinte, aumenta a produção de piruvato e seu excesso é convertido em lactato. Isso demonstra que se houver aceleração do metabolismo aeróbico, principalmente por catecolaminas endógenas ou exógenas, pode ocorrer aumento dos níveis de lactato sérico. Os órgãos mais demandados nesse

cenário são os músculos, e o lactato sérico em maior quantidade é direcionado ao fígado que o utiliza como substrato para a gliconeogênese, gerando então mais glicose para o metabolismo que está ativado. Acredita-se que este pode ser inclusive um mecanismo de proteção do organismo nos estados inflamatórios, pois está descrito que células cerebrais e hemácias são capazes de utilizar o lactato como substrato energético em estados graves¹⁷.

A conclusão, portanto, é que o lactato dosado nos casos de sepse e choque séptico e seu significado enquanto marcador diagnóstico e prognóstico deve ser melhor estudado e analisado criteriosamente, e não somente considerado como fator de gravidade¹⁷. Além de merecer maior valor quando relacionado ao prognóstico.

A dosagem do lactato sérico vem sendo amplamente utilizada em estudos em adultos, na tentativa de determinar se é um bom marcador diagnóstico, principalmente em pacientes normotensos em que há dificuldade para o reconhecimento do choque⁷. Por outro lado, um estudo de coorte prospectivo de Scott e colaboradores, realizado no *Children's Hospital Colorado* e publicado em 2016 mostrou o valor da coleta seriada do lactato no choque séptico pediátrico como marcador prognóstico. Numa amostra de 77 pacientes de 0 a 18 anos, a diminuição no valor do lactato sérico até o valor normal (< 2mmol/L) em até 4 horas do diagnóstico do quadro séptico foi associada a menor taxa de persistência de disfunção orgânica, analisada com 48 horas de doença¹⁸. O estudo não analisou o desfecho morte.

No período neonatal, o lactato sérico pode ser utilizado como um dos parâmetros de avaliação de disfunção cardiovascular¹, mas é ideal que o quadro séptico e o choque sejam reconhecidos e tratados previamente à obtenção de qualquer exame laboratorial⁷. Outra questão é que neste período, principalmente na primeira semana de vida, há outras patologias que podem alterar os níveis de lactato e representar fatores de confusão no diagnóstico, como asfixia perinatal, hipotensão e baixo fluxo sistêmico. Os estudos envolvendo o lactato nessa faixa etária são muito escassos, por isso propusemos estudá-lo especificamente no choque séptico de início tardio.

2. Justificativa

Considerando o potencial diagnóstico e prognóstico do lactato nos quadros sépticos e ausência de estudos no período neonatal, optamos por estudá-lo no choque séptico tardio, uma das principais causas de morte em UTI Neonatal. Assim, o presente estudo foi proposto para responder a seguinte pergunta: os níveis de lactato podem ser preditores de morte em prematuros com choque séptico de início tardio?

Nossa hipótese diagnóstica é de que os níveis séricos do lactato podem prever o risco de morte em prematuros com choque séptico.

3. Objetivos

3.1 Geral

Investigar se os níveis séricos de lactato podem prever o risco de morte em prematuros com choque séptico.

3.2 Específicos

- Determinar incidência, mortalidade e etiologia do choque séptico.
- Comparar recém-nascidos com choque séptico que sobreviveram e que evoluíram para óbito.
- Avaliar os níveis séricos do lactato no choque séptico.
- Calcular sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do lactato no prognóstico de óbito diretamente relacionado ao choque séptico.

4. Métodos

4.1 Tipo, local e período do estudo

Estudo clínico, retrospectivo, longitudinal, unicêntrico, realizado na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016.

4.2 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição (CAAE: 69509317.5.0000.5411 - Anexo).

4.3 Cálculo amostral

A amostra foi de conveniência e incluiu todos os recém-nascidos prematuros com choque séptico internados na UTI Neonatal no período estudado, que preencheram os critérios de inclusão.

4.4 Critérios de seleção

Foram selecionados todos os pacientes menores que 37 semanas, internados na UTI no período do estudo e que sobreviveram por mais de 72 horas.

4.5 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os prematuros com diagnóstico de choque séptico tardio (primeiro episódio), nascidos ou não no Serviço e que apresentaram dosagem do lactato sérico nas primeiras 48 horas do diagnóstico de choque.

4.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes portadores de malformações maiores, infecções congênitas sintomáticas, erros inatos do metabolismo ou com diagnóstico de choque séptico provindos de outro serviço com mais de 48 horas de evolução.

4.7 Definições utilizadas (Wynn & Wong et al, 2010, modificada)

As definições usadas na prática clínica e incorporadas a este trabalho foram adaptadas às recomendadas pela literatura, em função do uso de escores hematológicos

e de diferenças nos valores de referência para os exames laboratoriais, utilizados no serviço.

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

A presença de pelo menos 2 dos 4 critérios seguintes, dos quais um deve ser alteração de temperatura ou da contagem de leucócitos:

- Temperatura axilar $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$;
- Taquicardia (FC $> 180\text{bpm}$) na ausência de estímulo externo, drogas crônicas ou dor; ou bradicardia (FC $< 100\text{bpm}$) na ausência de estímulo vagal externo, fármacos β -bloqueadores ou doença cardíaca congênita;
- Frequência respiratória $> 60\text{ipm}$ ou uso de ventilação mecânica para um processo agudo não relacionado com a doença neuromuscular ou anestesia geral;
- Contagem de leucócitos aumentada ou diminuída segundo Rodwell¹⁵ ou *score de Rodwell* ≥ 3 ou PCR $> 1\text{mg/dL}$.

Sepse tardia (após 72 horas de vida)

Foi definida como SRIS na presença de infecção valorizando no diagnóstico os sinais de gravidade como alteração do estado de consciência (irritabilidade, choro ou torpor, hiporreatividade), alteração de perfusão tecidual com tempo de enchimento capilar ≥ 4 segundos, oligúria (débito urinário $< 1\text{ml/Kg/hora}$), acidose metabólica ou aumento do lactato ($\geq 2\text{mmol/L}$).

Choque séptico

Foi definido como sepse com disfunção cardiovascular.

Disfunção cardiovascular

- Necessidade de administração de fluídos endovenosos (10ml/Kg em 30 minutos); **OU**
- Hipotensão arterial, definida como pressão arterial (PA) $<$ percentil 3 para idade ou pressão arterial média (PAM) $< 30\text{mmHg}$ com tempo de enchimento capilar prolongado⁸; **OU**

- Necessidade de droga vasoativa para manter a PA dentro dos valores normais (dopamina > 5µg/Kg/min, ou dobutamina ou adrenalina em qualquer dose).

A sepse foi classificada como confirmada quando houve identificação do agente etiológico em fluidos estéreis, especialmente no sangue, e a sepse clínica quando não houve a identificação do agente. No caso de microorganismos contaminantes comuns da pele (difteróides, *Propriosebacterium spp*, *Bacillus spp*, *Staphylococcus* coagulase negativa ou *micrococos*) foi considerada infecção quando da presença de pelo menos duas hemoculturas com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas, com correspondência clínica e instituição de terapia antimicrobiana¹⁹.

4.8 Rotina do serviço

A rotina de investigação do recém-nascido com suspeita de sepse ou choque séptico no serviço é a coleta de hemograma, PCR, duas hemoculturas e gasometria arterial com dosagem de lactato, além de exames bioquímicos. O exame do líquido (celularidade, bioquímica e cultura) é realizado em todos esses pacientes desde que não haja contra indicações como a instabilidade hemodinâmica, plaquetopenia, distúrbios de coagulação, entre outras. Demais culturas, exames bioquímicos e de imagem, assim como a repetição dos anteriores dependem da indicação clínica e da evolução do paciente.

O protocolo de choque da Unidade, que inclui a condução terapêutica do choque séptico tardio em prematuros, propõe:

1. Expansão: soro fisiológico, 10 ml/Kg, em 30 minutos (realizado no máximo duas vezes).
2. Drogas vasoativas: dopamina (1ª opção), adrenalina (2ª opção). A utilização de outra sequência de drogas ou o uso de dobutamina pode ocorrer de acordo com as condições clínicas do paciente.
3. Corticoide: terapia de resgate no choque refratário a catecolaminas (hidrocortisona).

4.9 Formação de grupos

Foram comparados dois grupos: pacientes com choque séptico que sobreviveram e que evoluíram para óbito.

4.10 Variáveis Estudadas

As variáveis estudadas foram classificadas em maternas e gestacionais, dados do parto, variáveis neonatais, procedimentos, variáveis relacionadas ao choque incluindo identificação de agentes etiológicos e a dosagem de lactato.

- **Maternas e gestacionais:** idade materna, realização de pré-natal, morbidades gestacionais (hipertensão gestacional e crônica, rotura prematura de membranas > 18 horas), uso de corticoide antenatal, de drogas lícitas e ilícitas.

- **Dados do parto:** tipo de parto, sexo, peso ao nascer em gramas, idade gestacional em semanas (melhor estimativa obstétrica ou New Ballard²⁰), adequação do peso para idade gestacional pelas curvas de Fenton²¹, 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. Escore de Apgar, sendo valorizados o Apgar de primeiro minuto ≤ 3 e de 4 a 6, 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.

- **Neonatais:** presença de morbidades comuns aos recém-nascidos prematuros como síndrome do desconforto respiratório (critérios clínicos e radiológicos), sepsis precoce (SRIS na vigência de infecção com ou sem hemocultura positiva nas primeiras 72 horas de vida), persistência do canal arterial diagnosticado por ecocardiografia, displasia broncopulmonar (dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós conceptual), hemorragia peri intraventricular diagnosticada pelo ultrassom transfontanelar e classificada de acordo com Papile²², sendo considerada grave os graus III e IV, retinopatia da prematuridade (estágio > 2), enterocolite necrosante grau ≥ 2 segundo critérios de Walsh e Kliegman, meningite, sendo definida como alterações na celularidade, proteinorraquia ou cultura do líquido. Tempo de recuperação do peso de nascimento, tempo de internação em UTI, óbito e óbito relacionado ao choque (ocorrência até 3 dias após seu diagnóstico).

- **Procedimentos:** nutrição enteral trófica nos primeiros 3 dias de vida, uso de ventilação mecânica, de cateteres vasculares, de nutrição parenteral, de antibióticos nos primeiros 3 dias de vida e cirurgias.

- **Variáveis relacionadas ao choque séptico:** dias de vida no momento do diagnóstico, uso de expansores, drogas vasoativas e corticoide. Positividade em hemocultura (2 amostras de 1,0ml de sangue para cada frasco de Bactec®), analisada de acordo com a presença de organismos Gram-positivos, Gram-negativos e fungos.

- **Dosagem do lactato:** nas primeiras 48 horas da evolução do choque séptico. A dosagem foi realizada em amostra de 0,3ml de sangue arterial coletado para gasometria, pelo método enzimático colorimétrico. Considerou-se o valor aumentado quando $\geq 2\text{mmol/L}$. Foi valorizado o maior valor do lactato no período.

4.11 Delineamento

Os recém-nascidos com choque séptico foram identificados no livro de registros da Unidade, de acordo com o diagnóstico. A partir dessa informação, os dados foram obtidos pelo prontuário eletrônico e tabulados em planilha Excel para posterior análise. O tempo de seguimento foi até o óbito ou alta hospitalar.

4.12 Análise estatística

Após tabulação, os dados foram analisados de acordo com os grupos de estudo propostos. Foi realizada estatística descritiva dos dados com frequências e porcentagens para as variáveis qualitativas, e média e desvio padrão, mediana e percentis para as variáveis quantitativas.

Para verificar a associação entre os grupos e as variáveis de interesse foi realizado o Teste Qui quadrado ou Exato de Fisher quando necessário. Já para as variáveis quantitativas foi utilizado o teste t-Student ou teste Mann-Whitney para verificar diferenças estatísticas entre os grupos. Considerou-se $p < 0,05$ como nível de significância. O programa utilizado foi o Sigma Plot 11.

Acurácia do lactato: foram calculados valores em percentuais de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo com IC de 95%. O padrão ouro para o diagnóstico do choque séptico foi a necessidade de expansão volêmica ou de drogas vasoativas em pacientes com sepse confirmada ou clínica.

5. Resultados

5.1 Incidência, etologia e mortalidade

No período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016 foram internados na UTI Neonatal do HC-FMB UNESP 929 pacientes, sendo 483 prematuros (52%) e dentre estes, 456 sobreviveram por mais de 72 horas. Dos 456 prematuros sobreviventes, 130 foram diagnosticados com sepse tardia (28,5%), sendo 67 (51,5%) com cultura de fluido corporal estéril positiva, ou seja, com sepse confirmada. A evolução para choque séptico ocorreu em 38 pacientes, que corresponde a 29,2% dos casos.

Do total de 38 recém-nascidos com choque séptico, dois foram excluídos, um por apresentar malformação gastrointestinal e outro por já estar em tratamento há mais de 48 horas no momento da admissão, totalizando 36 pacientes. A mortalidade foi de 42% (15/36RN).

A **figura 3** representa esquematicamente a distribuição dos pacientes.

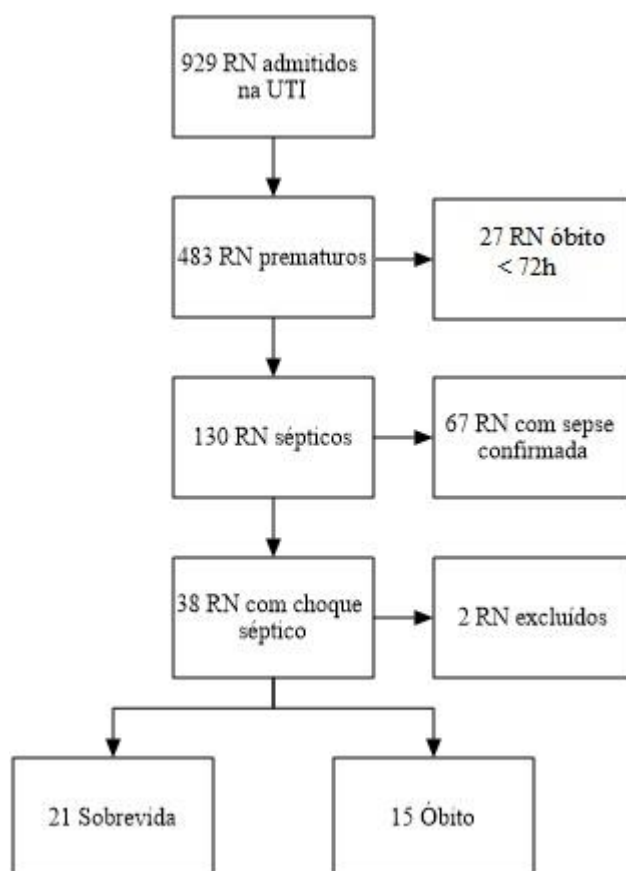


Figura 3: Representação esquemática da caracterização da amostra.

Os **gráficos 1 e 2** representam a incidência de sepse e choque séptico, respectivamente, entre os prematuros admitidos na UTI Neonatal.

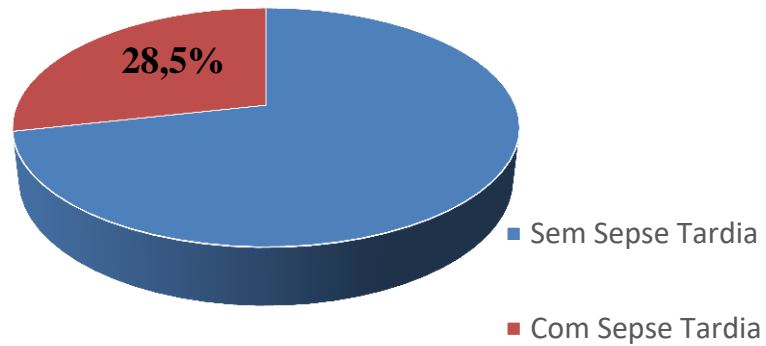


Gráfico 1: Incidência de sepse tardia entre os 456 prematuros selecionados.

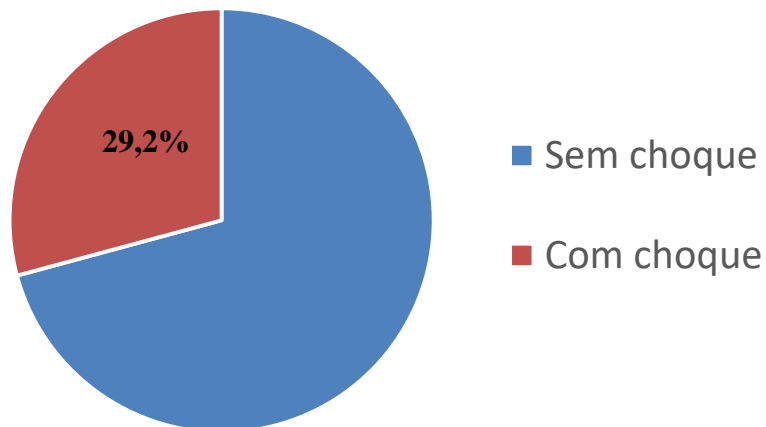


Gráfico 2: Incidência de choque séptico entre os 130 prematuros com sepse tardia.

Entre os 36 prematuros com choque séptico, dois apresentaram meningite (5,5%) e 12 (33%) enterocolite necrosante \geq estágio 2.

A positividade em hemoculturas foi inferior de pouco mais que um terço, sem diferença entre os grupos, sobrevida e óbito, como pode ser observado no **gráfico 3**.

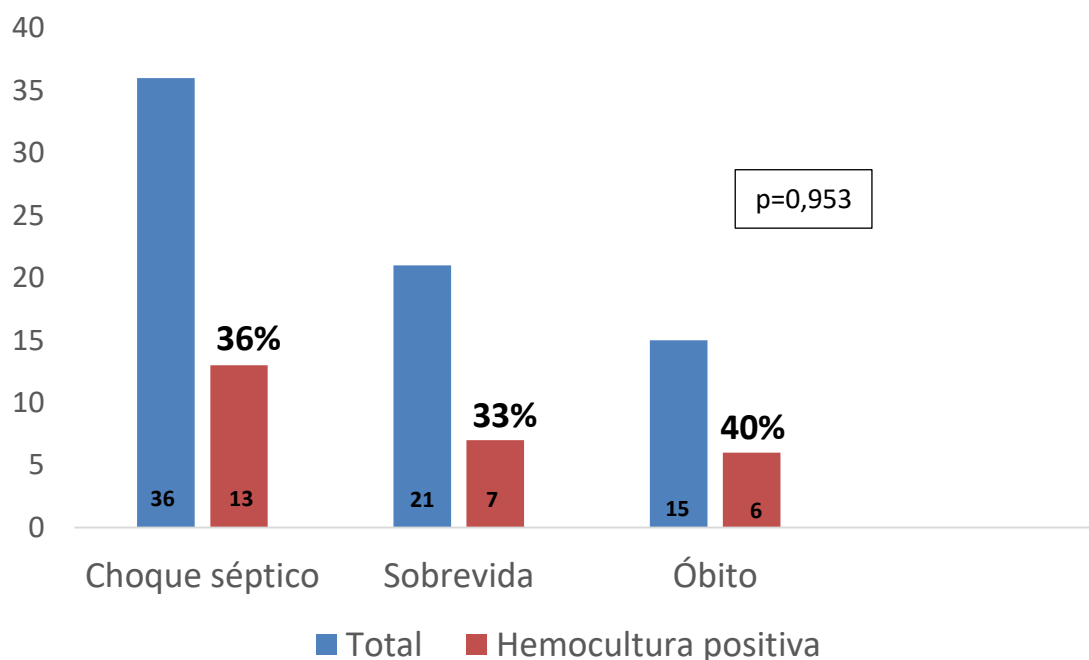


Gráfico 3: Percentual de hemoculturas positivas entre os 36 RN prematuros com choque séptico de acordo com os grupos: sobrevivida e óbito.

Nos pacientes que apresentaram choque com hemocultura positiva, houve predomínio dos agentes Gram-positivos (**Gráficos 4 e 5**). Não houve nenhum caso isolado de fungos. Entre os agentes mais frequentes, destaque para os estafilococos coagulase negativa resistentes a oxacilina, responsáveis por 62,5% das hemoculturas positivas para germes Gram-positivos. Já entre os Gram-negativos os mais encontrados foram a *Klebsiella pneumoniae*, o *Enterobacter cloacae* e a *Serratia marcescens*.

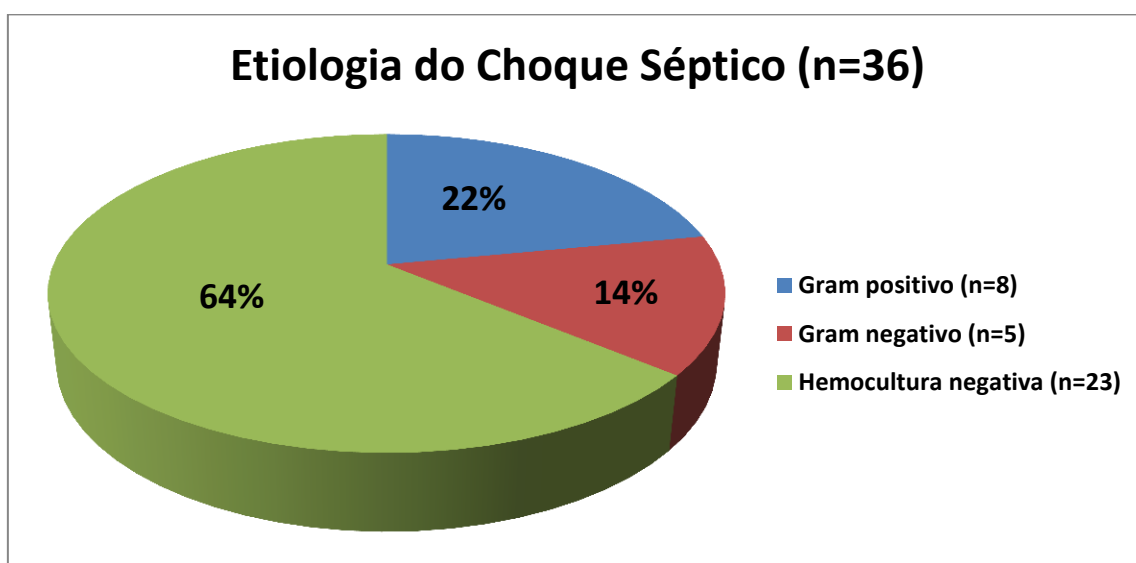


Gráfico 4: Etiologia do choque séptico de acordo com o resultado da hemocultura.

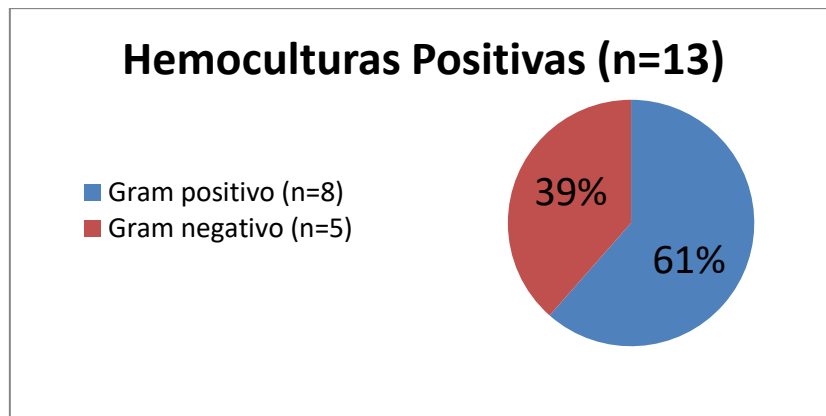


Gráfico 5: Percentual de germes Gram-positivos e Gram-negativos em hemoculturas positivas.

No grupo sobrevida, de um total de 7 hemoculturas positivas, 6 identificaram germes Gram-positivos, sendo 4 para estafilococos coagulase negativa oxacilina resistente e apenas um Gram-negativo. Já no grupo óbito, essa relação se inverte. Das 6 hemoculturas positivas, 4 foram para agentes Gram-negativos (**Gráficos 6 e 7**).

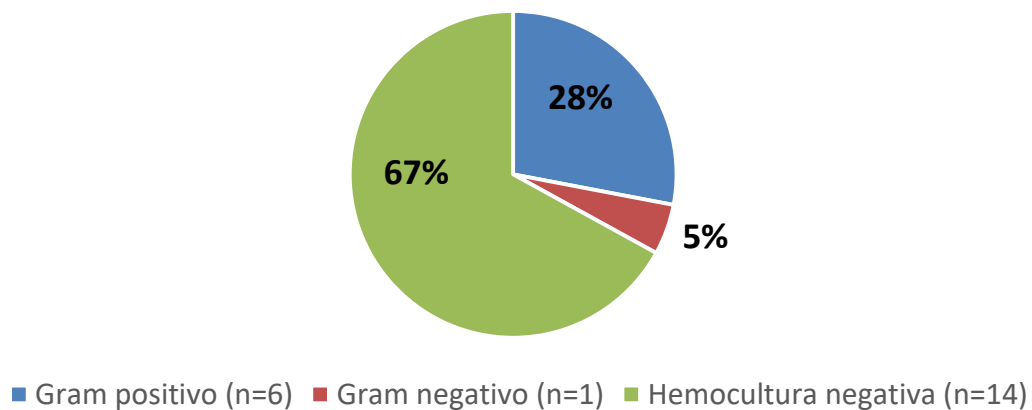


Gráfico 6: Etiologia do choque séptico no grupo sobrevida, n=21 pacientes (7 hemoculturas positivas).

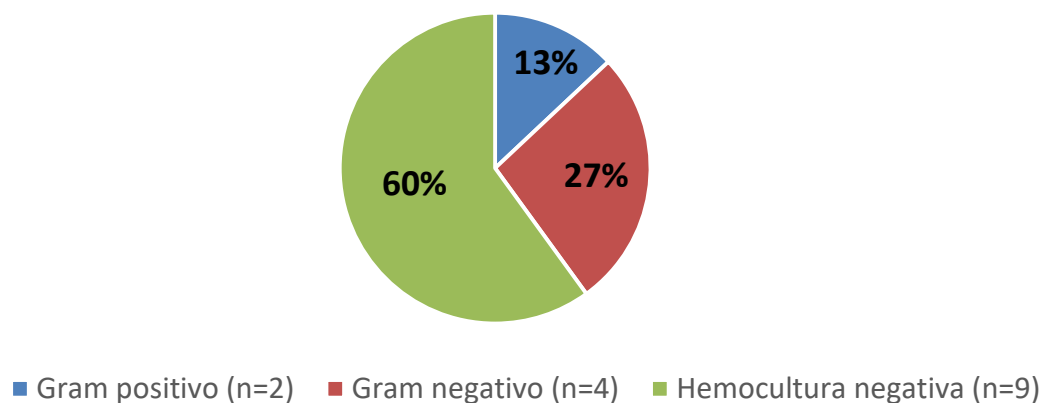


Gráfico 7: Etiologia do choque séptico no grupo óbito, n=15 pacientes (6 hemoculturas positivas).

A mortalidade no choque séptico foi alta, 42% (15 RN), representada no **gráfico 8**, sendo de 17% nos casos confirmados por hemocultura (6 RN) e 25% naqueles sem definição etiológica (9 RN).

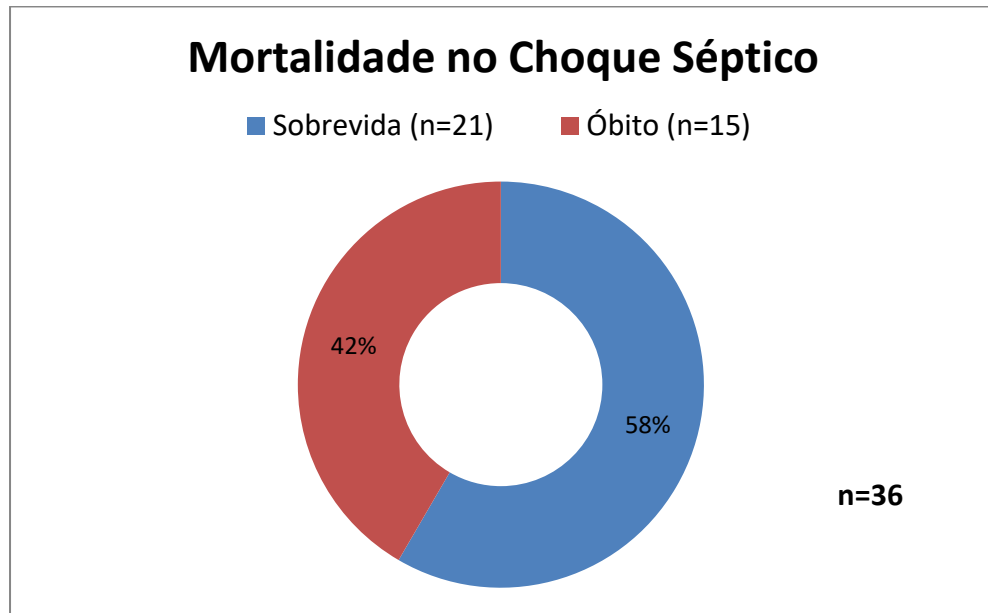


Gráfico 8: Frequência de óbito no choque séptico tardio.

O **gráfico 9** representa a distribuição de patógenos encontrados nas hemoculturas dos pacientes que foram a óbito. Gram-negativos foram os microrganismos mais frequentemente isolados.

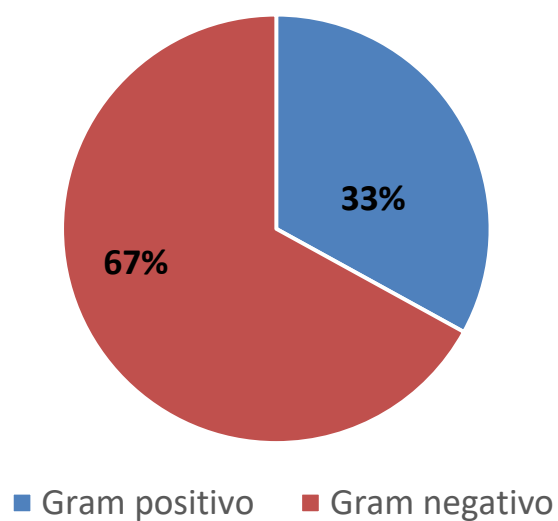


Gráfico 9: Distribuição dos patógenos nas hemoculturas positivas no grupo óbito.

Embora sem diferença estatística, ao se comparar grupos sobrevida e óbito em função do agente etiológico, observa-se que no grupo óbito 67% (4/6) dos agentes isolados foram Gram-negativos enquanto no grupo sobrevida esse percentual foi de 14% (1/7), com $p=0,103$.

5.2 Comparação entre grupos: sobrevida vs óbito

A **tabela 1** mostra os dados maternos, gestacionais e de parto dos prematuros com choque séptico. Os grupos foram homogêneos e não houve significância estatística nas variáveis, exceto pela presença de doença hipertensiva (gestacional ou crônica) e uso de corticoide antenatal, que foram maiores no grupo sobrevida.

Tabela 1 – Dados maternos, gestacionais e de parto dos recém-nascidos com choque séptico de acordo com os grupos sobrevida e óbito.

Dados	Sobrevida (n=21)	Óbito (n=15)	P
Idade em anos	28 (24-31,5)	28 (21,5-35,5)	0,845*
mediana (p25-75)			
Realização de pré-natal (%)	19 (90)	12 (80)	0,630 [#]
Doença hipertensiva (%)	11 (52)	1 (7)	0,012^{&}
Tabagismo (%)	5 (24)	3 (20)	1,000 [#]
Uso de drogas ilícitas (%)	1 (5)	0	1,000 [#]
Rotura membranas > 18h (%)	3 (14)	0	0,250 [#]
Uso de CEAN < 34sem (%)	17/19 (89)	7/14 (50)	0,019[#]
Parto vaginal (%)	5 (24)	8 (53)	0,143 ^{&}
Sexo masculino (%)	14 (67)	11 (73)	0,729 [#]
Apgar 1º min mediana (p25-75)	6 (4-8)	5 (3-7)	0,230*
0-3	3 (14)	5 (33)	0,236 [#]
4-6	8 (38)	5 (33)	0,953 ^{&}
Apgar 5º min mediana (p25-75)	8 (7,7-9)	8 (7-9)	0,676*
<7	2 (9,5)	1 (7)	1,000 [#]
Reanimação (VPP) (%)	13 (62)	9 (60)	0,817 ^{&}

CEAN: corticoesteróide antenatal; * Mann-Whitney; # Exato de Fisher; & Qui-quadrado.

Os dados dos recém-nascidos são apresentados na **tabela 2**. É importante ressaltar que o choque séptico ocorreu com maior frequência em recém-nascidos muito

prematturos e de extremo baixo peso ao nascer. Não houve diferença no grupo óbito quanto ao peso de nascimento, mesmo estratificando por faixas de peso, muito embora o percentual de prematturos com menos de 1000g tenha sido maior nesse grupo. Entretanto, a análise da idade gestacional, mostrou que o óbito tendeu a ser mais frequente entre prematturos extremos (27,5 sem vs 29,5 sem; p=0,05). Na estratificação da idade gestacional não houve diferença entre os grupos, porém novamente houve predomínio de pacientes mais prematturos, menores que 34 semanas nos dois grupos.

Tabela 2 – Dados dos recém-nascidos prematturos que evoluíram para choque séptico de acordo com os grupos sobrevivida e óbito.

Dados do RN	Sobrevivida (n=21)	Óbito (n=15)	P
Idade gestacional média (DP)	29,5 (±3)	27,5 (±2,8)	0,05[£]
34 a 36sem (%)	2 (9,5)	1 (7)	1,000 [#]
28 a 33sem (%)	13 (62)	5 (33)	0,176 ^{&}
< 28sem (%)	6 (28,5)	9 (60)	0,123 ^{&}
Peso nascimento mediana (p25-75)	950 (795-1660)	900 (794-1142)	0,386 [*]
< 1000g (%)	11 (52)	10 (67)	0,607 ^{&}
1000 a 1500g (%)	4 (19)	4 (27)	0,694 [#]
> 1500g (%)	6 (38)	1 (13)	0,142 [#]
PIG (%)	6 (28,5)	3 (20)	0,705 [#]

PIG: pequeno para idade gestacional; * Mann-Whitney; # Exato de Fisher; & Qui-quadrado, £ T Student.

Não houve diferença no que diz respeito às morbidades mais comumente encontradas nos prematturos com choque séptico (**tabela 3**) e aos procedimentos considerados de risco (**tabela 4**).

Tabela 3 – Morbidades em prematuros com choque séptico de acordo com os grupos sobrevida e óbito.

Morbidades Neonatais	Sobrevida (n=21)	Óbito (n=15)	P
Sepse precoce (%)	1 (5)	4 (27)	0,138 [#]
PCA < 34sem (%)	10/19 (53)	10/14 (71)	0,464 ^{&}
SDR < 34sem (%)	15/19 (79)	12/14 (86)	1,000 [#]
DBP < 34sem (%)	8/19 (42)	2/14 (14)	0,131 [#]
HPIV III e IV < 34sem (%)	1/19 (5)	3/14 (21)	0,288 [#]
ROP > 2 < 34sem (%)	4/19 (21)	0/14	0,119 [#]

PCA: persistência canal arterial; SDR: síndrome desconforto respiratório; DBP: displasia broncopulmonar; HPIV: hemorragia peri intravenricular; ROP: retinopatia da prematuridade;# Exato de Fisher; & Qui-quadrado.

Tabela 4 – Procedimentos realizados em prematuros com choque séptico tardio de acordo com os grupos sobrevida e óbito.

Procedimentos	Sobrevida (n=21)	Óbito (n=15)	P
ATB nos primeiros 3 dias (%)	9 (43)	9 (60)	0,499 ^{&}
Cateteres vasculares centrais:			
Cateteres umbilicais (%)	16 (76)	12 (80)	1,000 [#]
PICC (%)	17 (81)	10 (67)	0,443 [#]
Ventilação mecânica (%)	17 (81)	13 (87)	1,000 [#]
Nutrição parenteral (%)	19 (90)	13 (87)	1,000 [#]
Cirurgia/procedimento prévio (%)	0	1 (7)	0,417 [#]
NET nos primeiros 3 dias (%)	18 (86)	12 (80)	0,677 [#]

PICC: cateter central de inserção periférica; NET: nutrição enteral trófica;# Exato de Fisher; & Qui-quadrado.

O choque séptico ocorreu com mais frequência entre a primeira e segunda semana de vida. No grupo sobrevida a mediana em dias foi de 11 (7-18) e no grupo óbito foi mais precoce, 7 dias (4-12,5). Embora sem diferença estatística ($p=0,071$) esse dado alerta para a precocidade e gravidade do quadro.

A **tabela 5** mostra a terapêutica na condução do choque. O grupo óbito necessitou mais frequentemente da associação de drogas vasoativas. Apresentou também maior porcentagem de pacientes com choque refratário a catecolaminas (20% vs 5%), porém sem diferença estatística.

Tabela 5 – Tratamento de prematuros com choque séptico de acordo com os grupos sobrevida e óbito.

Variáveis do choque	Sobrevida (n=21)	Óbito (n=15)	P
Expansão (%)	20 (95)	12 (80)	0,287 [#]
DVA (%)	11 (52)	14 (93)	0,011[#]
1 DVA (%)	6 (28)	4 (27)	1,000 [#]
2 DVA (%)	5 (24)	10 (67)	0,026^{&}
Corticoide (%)	1 (5)	3 (20)	0,287 [#]
Expansão + DVA (%)	10 (47)	11 (72)	0,230 ^{&}

DVA: droga vasoativa; # Exato de Fisher; & Qui-quadrado.

A evolução dos recém-nascidos com choque é mostrada na **tabela 6**. Como era esperado, o tempo de internação em UTI foi maior no grupo dos pacientes que sobreviveram. Não houve diferença entre os grupos quanto ao tempo de recuperação do peso de nascimento. O óbito diretamente relacionado ao choque ocorreu em 40% dos pacientes.

Tabela 6 – Dados da evolução dos recém-nascidos com choque séptico de acordo com os grupos sobrevida e óbito.

Evolução	Sobrevida (n=21)	Óbito (n=15)	P
Tempo UTI em dias mediana (p25-75)	45 (26-74)	26 (7-30)	0,005*
Recuperação PN em dias média (DP)	11 (\pm 6)	10,5 (\pm 5)	0,871 [£]
Óbito até 72h após diagnóstico (%)	-	6 (40)	0,003[#]

UTI: Unidade de Terapia Intensiva; PN: peso ao nascer; DP: desvio padrão; * Mann-Whitney; # Exato de Fisher; & Qui-quadrado, £ T Student.

5.3 Análise do Lactato

Os valores de lactato e os percentuais nos pontos de corte de ≥ 2 e ≥ 4 mmol/L são mostrados na **tabela 7**. Os valores de lactato foram maiores no grupo óbito, mas observa-se que a mediana é mais baixa que o valor habitualmente considerado como alterado (≥ 2 mmol/L), isso em ambos os grupos. Valores maiores que 4 mmol/L ocorreram somente em pacientes que evoluíram para óbito.

Tabela 7 – Valores de lactato nas primeiras 48 horas de diagnóstico de choque séptico de acordo com os grupos sobrevida e óbito.

Valores de Lactato (mmol/L)	Sobrevida (n=21)	Óbito (n=15)	P
Lactato mediana (p25-75)	1,2 (1-1,9)	1,7 (1,4-2,9)	0,043*
Lactato ≥ 2 (%)	5 (24)	6 (40)	0,465 [#]
Lactato ≥ 4 (%)	0	2 (13)	0,167 [#]

* Mann-Whitney; # Exato de Fisher.

A **tabela 8** representa os valores de corte do lactato de acordo com os grupos, estratificando o grupo óbito em óbito diretamente relacionado ao choque (até 72 horas do diagnóstico) e após 72 horas. Houve significância estatística para o valor ≥ 4 mmol/L, que foi observado somente no óbito precoce.

Tabela 8 – Valores de lactato nas primeiras 48 horas de diagnóstico de choque séptico de acordo com os grupos sobrevida, óbito até 72 horas do diagnóstico e óbito após 72 horas.

Lactato (mmol/L)	Sobrevida (n=21)	Óbito < 72h (n=6)	Óbito > 72h (n=9)	p
Lactato ≥ 2 (%)	5 (24)	2 (33)	4 (44)	0,535 ^{&}
Lactato ≥ 4 (%)	0	2 (33)	0	0,006^{&}

& Qui-quadrado.

O **gráfico 10** representa o Box Plot da mediana do lactato nos grupos sobrevida e óbito e o **gráfico 11** nos grupos óbito e especificamente naqueles que tiveram óbito diretamente relacionado ao choque.

Gráfico 10: Representação em Box plot dos níveis de lactato nos grupos sobrevida e óbito. Valores expressos em mmol/L.

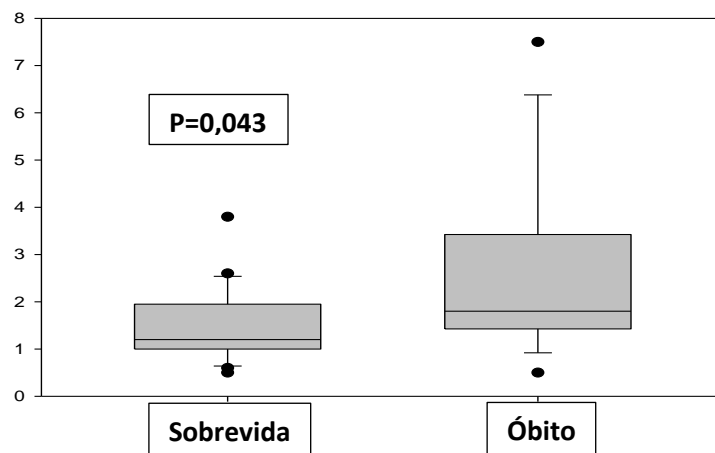
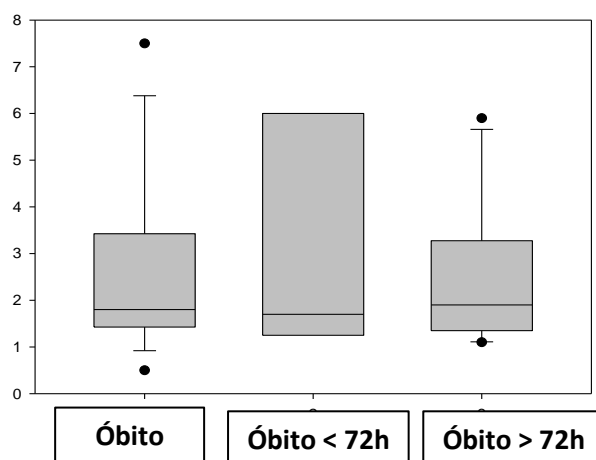


Gráfico 11: Representação em Box plot dos níveis de lactato nos grupos óbito. Valores expressos em mmol/L.



A **tabela 9** representa os valores percentuais da acurácia do lactato sérico, conforme os pontos de corte de 2 e 4mmol/L, para o desfecho de óbito diretamente relacionado ao choque. O valor ≥ 4 mmol/L mostrou-se altamente específico e com bons valores preditivos para o desfecho. A sensibilidade foi baixa.

Tabela 9 – Acurácia dos valores de lactato na predição de morte < 72 horas.

	Lactato ≥ 2 (IC 95%)	Lactato ≥ 4 (IC 95%)
Sensibilidade (%)	33 (-4-71)	33 (-4-71)
Especificidade (%)	70 (54-86)	100 (100-100)
Valor preditivo positivo (%)	18 (-4-41)	100 (100-100)
Valor preditivo negativo (%)	84 (70-98)	88 (77-99)
Acurácia (%)	64 (48-80)	89 (79-99)

Valores de Lactato expressos em mmol/L.

6. Discussão

A sepse neonatal tardia mostra-se ainda como uma das doenças mais prevalentes em prematuros que necessitam de cuidados intensivos. Neste estudo, considerando prematuros abaixo de 37 semanas de idade gestacional, a incidência foi de 28,5%, sendo aproximadamente 50% dos casos de sepse clínica e 50% de sepse confirmada. A maioria dos estudos da literatura mostra a incidência de sepse confirmada, e a população mais estudada é a de prematuros de muito baixo peso ao nascer^{2,6}, sendo poucos estudos que abordam a sepse clínica. Embora com casuística diferente, ou seja, recém-nascidos menores que 37 semanas, esse trabalho reitera os dados de um estudo multicêntrico nacional, da RBPN realizado entre 2006-2008, com 1507 prematuros de muito baixo peso ao nascer, com idade gestacional entre 23-33 semanas, que sobreviveram por mais de 3 dias, que mostrou percentual semelhante de sepse clínica (23%) e sepse confirmada (24%), mostrando que no Brasil a sepse clínica é um problema que precisa ser enfrentado por pediatras e neonatologistas⁴.

Quanto à mortalidade da sepse tardia, estudos norte-americanos mostram taxas em torno de 17-18%^{2,6}. Recentemente a RBPN analisou a mortalidade de 2645 prematuros de muito baixo peso, nascidos entre 2012 e 2013 em 20 centros. A mortalidade foi alta, 30%, e a sepse tardia aumentou em 33% o risco de morte desses pequenos prematuros (OR 1,33 – IC 95% (1,05-1,69)), reiterando que a sepse tardia é um grande desafio em neonatologia²³.

A evolução para o choque séptico é ainda pouco explorada na literatura. Sabe-se que depende do caráter invasivo do agente etiológico, das condições imunológicas do paciente, da precocidade do diagnóstico e das intervenções terapêuticas^{1,24}. Recentemente, Castro em estudo realizado na UTI Neonatal do HC FMB UNESP, entre 2013 a 2015, mostrou que dentre 91 prematuros de muito baixo peso, com idade gestacional menor que 34 semanas com diagnóstico de sepse tardia, quase metade (42%) evoluiu para choque²⁴. No estudo atual, esse percentual foi menor, quase um terço, mas ainda assim alto. Há que se considerar que foram incluídos prematuros de maior idade gestacional e de maior peso, o que pode ter contribuído para o menor percentual de evolução para choque. Estudo francês publicado em 2008 por Kermorvant-Duchemin e colaboradores mostrou incidência de choque séptico tardio de 1,3% numa amostra total de 3800 recém-nascidos internados em UTI Neonatal, independente de sua idade gestacional ou morbidades¹³. Se a análise fosse realizada

dessa mesma forma nesse estudo, a incidência de choque séptico ainda seria maior, de 4% (38 RN/929 internações na UTI Neonatal), entretanto, características próprias das UTIs e da população atendida podem justificar essas diferenças.

A escassez de dados sobre choque séptico no período neonatal valoriza os achados desse estudo, que são muito preocupantes, uma vez que mostra não só a alta incidência entre prematuros, mas também a alta mortalidade. A mortalidade nos prematuros com choque séptico tardio foi de 42%, sendo que em 40% dos casos (6/15 RN) os óbitos foram considerados como diretamente relacionados ao choque, ocorrendo em até 72 horas do diagnóstico.

No estudo de Kermorvant-Duchemin e colaboradores (2008) a mortalidade pelo choque séptico chegou a 71% nos prematuros com peso ao nascer inferior a 1000g¹³ e no de Castro (2017), que avaliou apenas prematuros de muito baixo peso, a mortalidade foi de 61%²⁴. As diferenças com este estudo podem ser atribuídas à casuística, uma vez que houve a inclusão de prematuros com maior peso e maior idade gestacional.

A literatura aborda com mais frequência o choque séptico em função do agente etiológico. Sabe-se que os Gram-negativos e os fungos são os agentes que mais levam à evolução para choque⁵. Pesquisa realizada na UTI Neonatal do HC-FMB UNESP entre 1999-2003, com recém-nascidos a termo e prematuros internados no serviço, mostrou que os percentuais de choque séptico e morte, respectivamente, foram de 8,5% e 9% para Gram-positivos, de 45% e 47% para Gram-negativos e de 45% e 41% para fungos²⁵. No estudo atual o percentual de Gram-positivos foi maior (61%), sem isolamento de fungos.

Castro (2017) mostrou que a positividade das hemoculturas entre prematuros sépticos foi de 57% (30/53RN), com predomínio dos estafilococos coagulase negativa, já entre os 38 prematuros com choque séptico, a positividade foi menor, 37% (14/38RN), porém com predomínio de bactérias Gram-negativas e *S. aureus*. A mortalidade em função do agente foi alta, atingindo 80% para Gram-negativos e 100% para fungos (1 caso/1 óbito)²⁴. De modo semelhante, nessa pesquisa quase 70% dos agentes isolados no grupo óbito foram Gram-negativos, reiterando a gravidade das infecções causadas por esses agentes.

Embora a amostra tenha incluído prematuros menores que 37 semanas de idade gestacional, nota-se que a população mais acometida pelo choque foi a de recém-nascidos muito prematuros (menores que 33 semanas) e de extremo baixo peso ao nascer (menores que 1000g), sendo que o óbito foi mais frequente nos prematuros

extremos, ou seja, nos menores ou iguais a 28 semanas (60%). Os fatores que fazem com que esses prematuros sejam os mais acometidos por infecção e, conseqüentemente choque, incluem imaturidade imunológica na resposta inata e adaptativa, peculiaridades do recém-nascido como o comprometimento das barreiras naturais e as características da própria assistência neonatal como o maior número de intervenções diagnósticas e terapêuticas que se associam a complicações infecciosas e podem aumentar a morbidade e mortalidade neonatal^{1,26,27}.

Na comparação entre os grupos sobrevivida e óbito, chama atenção que no grupo sobrevivida houve um número maior de gestantes com doença hipertensiva e o percentual de uso de corticoide antenatal foi maior. Estudo observacional multicêntrico do NICHD, realizado entre 2006-2011, incluindo 6121 prematuros com idade gestacional de 22–27 semanas e peso ao nascer de 400-1000g, comparou a mortalidade neonatal e o desenvolvimento neuropsicomotor aos 18 e 22 meses de idade corrigida, em função do uso do corticóide antenatal (nenhum uso, uso incompleto e ciclo completo). O grupo que recebeu esteroides apresentou menor mortalidade, sendo 25,2% (ciclo completo), 29,6% (uso incompleto) e 43% (nenhum uso), e menor comprometimento no neurodesenvolvimento nas idades estudadas, a despeito do número de doses de corticoide²⁸.

Quanto à doença hipertensiva, sugere-se que a exposição ao ambiente de estresse intrauterino causado pela patologia pode acelerar a maturação de órgãos do feto e melhorar o prognóstico neonatal, mas isso não é consenso na literatura. Especificamente com relação à pré-eclâmpsia, sabe-se que ela pode aumentar o risco de morbidades respiratórias como síndrome do desconforto respiratório, de alterações hematológicas como trombocitopenia e neutropenia e de problemas relacionados à progressão da dieta. É incerto o seu papel na sepse, mas sabe-se que pode aumentar o risco de enterocolite necrosante²⁹. Nesse estudo não houve diferenciação entre os tipos de doença hipertensiva, não sendo possível estabelecer essa associação.

Dentre as morbidades neonatais, a enterocolite necrosante ocorreu em 1/3 dos prematuros que evoluíram para choque. Essa patologia pode evoluir rapidamente para estágios avançados de estresse inflamatório com maior risco de choque³⁰, pressupondo maior gravidade.

Quanto ao prognóstico em curto prazo, não só a mortalidade foi alta, como também foi alto no grupo sobrevivida o percentual de displasia broncopulmonar (42%), e retinopatia da prematuridade > estágio 2 (21%) considerando o subgrupo < 34 semanas, embora sem diferenças significativas em relação ao grupo óbito. Estudo do NICHD com

mais de 6000 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 intraventricular graus III e IV e leucomalácia cística que os não infectados. Em longo prazo, entre 18-22 meses de idade corrigida, o grupo séptico também apresentou pior prognóstico de neurodesenvolvimento pelas escalas Bayleys, maior frequência de déficit visual e menor circunferência craniana³¹.

Na pesquisa de Castro (2017), que comparou 53 prematuros de muito baixo peso com sepse e 38 com choque séptico, morbidades como displasia broncopulmonar (31% vs 42%), hemorragia peri intraventricular graus III e IV (13% vs 29%) e retinopatia > estágio 2 (21% vs 31%) foram frequentes em ambos os grupos, sepse e choque, respectivamente. Entretanto o óbito durante a internação (4% vs 61%, $p < 0,001$) e o prognóstico combinado ou seja, óbito ou uma dessas morbidades citadas, foi significativamente maior no grupo choque (49% vs 82%, $p = 0,003$)²⁴.

Os estudos portanto reiteram a importância dessa patologia não só pelo alto risco de morte, mas por sua associação a morbidades em curto prazo com potencial risco de sequelas a longo prazo, comprometendo qualidade de vida dos prematuros sobreviventes.

6.1 O lactato

O lactato sérico é estudado como metabólito do choque nas faixas etárias adulta e pediátrica, porém seu real papel enquanto marcador de evolução para óbito ainda é pouco explorado. Estudos no período neonatal são ainda mais escassos, motivando a hipótese desta pesquisa: seria a hiperlactatemia preditora de morte no choque séptico neonatal?

Nesse estudo os níveis de lactato se mostraram mais altos nos pacientes que evoluíram para óbito, 1,7 mmol/L (1,45-3,35). O valor ≥ 4 mmol/L só foi encontrado no grupo óbito diretamente relacionado ao choque, ou seja, nas primeiras 72 horas de evolução do quadro. O lactato ≥ 4 mmol/L apresentou alta especificidade e valor preditivo positivo.

Os valores de corte do lactato analisados neste estudo basearam-se nas recomendações da literatura, que coloca como limite superior da normalidade o valor de 2mmol/L e associa o valor de 4mmol/L (duas vezes acima do limite superior) a quadros de sepse e choque séptico em pacientes adultos, pediátricos e neonatais¹.

Uma das primeiras questões a ser discutida é o valor de normalidade do lactato para recém-nascidos. Pesquisa nacional publicada em 2010 por Trindade e colaboradores objetivou estudar a relação da frutose com metabólitos como o lactato e piruvato em recém-nascidos a termo de mães sem comorbidades. Foram analisadas e pareadas amostras de sangue materno, de cordão umbilical e do recém-nascido (venopunção) com 48 horas de vida, de 26 binômios (mães e recém-nascidos). No que diz respeito ao lactato, o estudo mostrou valor sérico médio de $1,41 \pm 0,08$ mmol/L nesses recém-nascidos saudáveis³². Este valor pode suscitar a discussão de que o corte de 2mmol/L para a normalidade do lactato sérico poderia estar superestimado e que valores menores do que estes poderiam já significar estado clínico de má perfusão tecidual, estresse metabólico aumentado ou até predizer mau prognóstico em pacientes doentes. Há que se considerar, entretanto, que os valores de normalidade encontrados em recém-nascidos a termo saudáveis foram obtidos de sangue venoso e nessa pesquisa o lactato foi dosado de sangue arterial.

Em 2017, Samaraweera e colaboradores publicaram uma coorte retrospectiva com 60 pacientes pediátricos internados em Unidade de Terapia Intensiva com quadro séptico, com o objetivo de estudar a concordância entre os valores de lactato venoso e arterial. Inicialmente uma amostra de lactato venoso foi coletada e uma hora após, uma

outra amostra de lactato arterial foi obtida, sendo então feita a comparação dos valores médios. O estudo concluiu que se o valor inicial do lactato venoso fosse menor ou igual a 2mmol/L, este era representativo e concordante com o arterial. Porém, se fosse maior que 2mmol/L, a concordância entre os valores era baixa e seria necessária a obtenção de uma amostra arterial para avaliação de má perfusão orgânica³³.

Nesta pesquisa, o lactato sérico foi dosado por sangue arterial visto que esta é a forma protocolada de coleta e o equipamento e método utilizados para análise da amostra sanguínea estão calibrados com parâmetro para sangue arterial. Nenhuma amostra venosa de lactato foi coletada.

Outra questão é o lactato como marcador diagnóstico e prognóstico. Em adultos, o lactato é considerado marcador diagnóstico de choque em pacientes normotensos, visto que em pacientes hipotensos o diagnóstico é clínico. Em pediatria, protocolos e *guidelines* foram elaborados para detecção precoce dos sinais e sintomas de má perfusão tecidual e choque, prioritariamente à coleta de exames. Porém, após obtenção de amostra de sangue do paciente, o lactato sérico, quando aumentado (≥ 2 mmol/L), vem sendo apontado como marcador específico para desfechos como disfunção orgânica e morte^{18,33,34}. Na admissão do paciente pediátrico com quadro de sepse na unidade de emergência, a dosagem de lactato aumentada foi associada a cinco vezes mais risco de disfunção orgânica³⁴, portanto parece ter valor prognóstico.

Brierley e colaboradores publicaram uma revisão das diretrizes de 2002 do *American College of Critical Care Medicine* para diagnóstico e tratamento do choque séptico pediátrico e neonatal, avaliando o impacto da aplicação das diretrizes na melhora do prognóstico dos pacientes. Os estudos incluídos nessa revisão foram analisados por 30 pesquisadores com o objetivo de mensurar o grau de recomendação de cada parâmetro utilizado no diagnóstico e tratamento do choque para melhora do prognóstico. A dosagem seriada do lactato sérico foi considerada recomendação de nível III na monitorização do choque neonatal na sua fase de estabilização, ou seja, após a primeira hora de evolução, mas não como parâmetro diagnóstico ou de “*end point*” terapêutico⁷.

Em 2010, estudo multicêntrico internacional (Estados Unidos, Canadá, Brasil, Espanha, Reino Unido e Alemanha) com casuística de aproximadamente 15.000 pacientes de 165 hospitais, avaliou o impacto da implantação do protocolo da *Surviving Sepsis Campaign* (2002), durante o período de 2005 a 2008 na unidade de emergência pediátrica de cada um dos centros. O objetivo foi avaliar se houve redução nos índices

de mau prognóstico (disfunção orgânica e morte). Um dos pontos estudados foi a determinação do lactato durante o atendimento inicial (primeira hora) no paciente com sepse. Os autores observaram que sua dosagem objetivando guiar a terapêutica não apresentou diferença no prognóstico para disfunção orgânica ou óbito³⁵.

Em 2014, o *American College of Critical Care Medicine* revisou o “*Clinical Guidelines for Hemodynamic Support of Neonates and Children with Septic Shock*” de 2007. Os *guidelines* de 2002 e 2007 já haviam sido amplamente disseminados e divulgados em varias línguas e países. Em consequência disso, houve maior adesão aos mesmos. A implementação de *bundles* visando o reconhecimento precoce, diagnóstico e tratamento na primeira hora do choque assim como no período de estabilização (após a primeira hora), reduziu a mortalidade hospitalar de 4 para 2%. No que diz respeito à análise de parâmetros como o nível sérico do lactato, em 2014 a normalização dos seus níveis passou a ser considerada pela primeira vez como “*end point*” terapêutico, nível IC de evidência no período de estabilização do choque neonatal, assim como a monitorização seriada do lactato passou de recomendação nível III para nível IC na estabilização do choque³⁶. Isoladamente, na primeira hora de atendimento, a dosagem do lactato não tem se mostrado útil nem como marcador diagnóstico e nem como prognóstico.

Em 2016, Scott e colaboradores publicaram uma coorte unicêntrica, com 77 pacientes pediátricos de 0 a 18 anos admitidos em unidades de emergência com quadro séptico ou de disfunção orgânica. O lactato sérico foi dosado na admissão e com 2 a 4 horas após a primeira dosagem. O objetivo da pesquisa foi comparar os valores e estudar se o *clearence* (diminuição superior a 10% do valor inicial) ou a normalização (diminuição para valores < 2mmol/L) em 2 a 4 horas seriam preditores de menores taxas de disfunção orgânica com 48 horas de evolução clínica. Como resultado mostrou-se que a normalização do lactato sérico foi associada a menor risco de persistência da disfunção orgânica em 48 horas. Portanto, a coleta seriada do lactato nos quadros de sepse e choque séptico em crianças pode ser considerada como marcador prognóstico¹⁸.

No estudo atual foram obtidas amostras de lactato sérico nas primeiras 48 horas de diagnóstico de choque séptico tardio, porém foi realizada análise do maior valor encontrado em cada paciente. Houve pacientes com apenas uma coleta e outros com mais de uma, porém não foi observado um padrão temporal ou uma sistematização na coleta do exame, visto que na Unidade Neonatal do HC-FMB UNESP não há protocolo

específico para tal. Por isso só uma amostra foi utilizada, não sendo possível a análise seriada.

A partir das informações obtidas nessa pesquisa, fica clara a necessidade de sistematizar a coleta seriada do lactato nos quadros sépticos, com o objetivo de avaliar o prognóstico desses pacientes, ou seja, a evolução para estágios mais avançados como disfunção orgânica ou morte.

Esse estudo embora tenha limitações por ser retrospectivo, unicêntrico, com pequeno tamanho amostral, e com avaliação de uma única dosagem do lactato sérico em qualquer momento das primeiras 48 horas do diagnóstico, mostra a frequência e gravidade do choque séptico em uma UTI Neonatal de nível terciário de um hospital universitário, e o quão importante pode ser a dosagem do lactato na evolução do choque, especialmente para o óbito. Tem validade interna, pois mostra a necessidade de se sistematizar a dosagem seriada do lactato, que cada vez mais vem sendo utilizado como marcador prognóstico nos *guidelines* de choque e validade externa por contribuir na disseminação de conhecimento de uma patologia com estudos escassos na literatura, alertando para a importância do choque e trazendo o lactato como possível marcador prognóstico dessa patologia.

7. Conclusões

- O choque séptico ocorreu em um terço dos prematuros com sepse tardia.
- A mortalidade dos prematuros com choque foi bastante elevada.
- A positividade em hemocultura foi baixa, pouco superior a um terço dos casos.
- Gram-positivos foram os agentes mais frequentemente isolados.
- A maioria dos prematuros com choque eram muito prematuros e de extremo baixo peso ao nascer.
- Prematuros que evoluíram para óbito apresentaram menor idade gestacional e maior positividade em hemocultura por agentes Gram-negativos.
- Os valores medianos do lactato foram maiores no grupo óbito.
- Valores de lactato ≥ 4 mmol/L só ocorreram no grupo óbito diretamente relacionado ao choque.
- Valores de lactato ≥ 4 mmol/L apresentaram boa acurácia na predição de morte, alta especificidade e alto valor preditivo positivo.
- A monitorização seriada do lactato pode ser útil na avaliação prognóstica do choque séptico.

Referências Bibliográficas

1. Wynn J, Wong HR. Pathophysiology and Treatment of Septic Shock in Neonates. *Clin Perinatol.* 2010;37:439–79.
2. 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.
3. Centers of Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease - Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR.* 2010; 59: 36 p.
4. de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida M.F, 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. doi: 10.1093/tropej/fmu038.
5. Bentlin MR, Rugolo LMSS. Late-onset sepsis: epidemiology, evaluation and outcome. *NeoReviews.* 2010;11:426-35.
6. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo W, Ehrenkranz RA et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110:285-91.
7. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009;37:666-88.
8. Harting MT, Blakely ML, Cox Jr CS, Lantin-Hermoso R, Andrassy RJ. Acute Hemodynamic Decompensation Following Patent Ductus Arteriosus Ligation in Premature Infants. *J Invest Surg.* 2008;21:133–38.
9. Saez-Llorenz X, Mc Cracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr.* 1993; 123:497-508.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecção Associada à Assistência à Saúde em Neonatologia. Brasília: ANVISA; 2013. 70 p.

11. Downey LC, Smith B, Benjamin Jr DK. Risk Factors and Prevention of Late Onset Sepsis in Premature Infants. *Early Hum Dev.* 2010; 86 Suppl 1:7-12.
12. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60: 367–89.
13. Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9: 186-91.
14. Delanghe JR, Speekahert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta.* 2015;451:46-54.
15. Rodwell RL, Leslie A, Tudehope D. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr.* 1988; 112:761-7.
16. Vazzalwar R, Pina-Rodrigues E, Puppala BL, Angst DB, Schweig L. Procalcitonin as a screening test for late onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *JPerinatol.* 2005;25:397-402.
17. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:315-321.
18. Scott HF, Brou L, Deakyne S.J, Faircough DL, Kempe A, Bajaj L. Lactate clearance and normalization and prolonged organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Pediatr.* 2016;170:149-55.
19. Associação Paulista de Epidemiologia e Controle de Infecção Relacionada a Assistência à Saúde. Diagnóstico e prevenção de IRAS em Neonatologia. São Paulo: APCEIH; 2011. 289 p.
20. 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.
21. 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.
22. Papile LA, Burstein J, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500g. *J Pediatr.* 1978; 92:529-34.
23. Guinsburg R, de Almeida M.F, 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.
24. Castro RSA. Análise da sepse neonatal tardia em prematuros de muito baixo peso após a implantação do protocolo de sepse na Unidade. [dissertação] Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2017.
 25. Silva GHS. Análise clínica e laboratorial da sepse com hemocultura positiva em recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal durante 5 anos. [dissertação] Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2007.
 26. Vilela MMS. Desenvolvimento do sistema imune na criança. In: *Grumach AS. Alergia e Imunologia na infância e na adolescência.* São Paulo: Ed Atheneu, 2001, p.327-42.
 27. 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.
 28. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Pappas A, Stoll BJ, Carlo WA *et al.* Association of Neurodevelopmental Outcomes and Neonatal Morbidities of Extremely Premature Infants With Differential Exposure to Antenatal Steroids. *JAMA Pediatr.* 2016;170: 1164-72.
 29. Rugolo LMSS, Bentlin MR, Trindade CEP. Preeclampsia: Early and Late Neonatal Outcomes. *Neoreviews.* 2012;13e:532.
 30. Berman L, Moss L. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16:145-50.
 31. 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 Pediatr.* 2004;292:2357-65.
 32. Trindade CEP, Barreiros RC, Kurokawa C, Bossolan G. Fructose in fetal cord blood and its relationship with maternal and 48-hour-newborn blood concentrations. *Early Hum Dev.* 2011;87:193-7.
 33. Samaraweera SA, Gibbons B, Gour A, Sedgwick P. Arterial versus venous lactate: a measure of sepsis in children. *Eur J Pediatr.* 2017; 176:1055-60.

34. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, Marchese RF, Mistry RD. The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Acad Emerg Med.* 2012;19:1276-80.
35. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J et al. The surviving sepsis campaign: results of international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38:367-74.
36. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017;45: 1061-93.