



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

Renata Sayuri Ansai Pereira de Castro

**Epidemiologia da sepse neonatal precoce e tardia em
prematturos de muito baixo peso, na Rede Brasileira
de Pesquisas Neonatais, de 2010 a 2020**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Tocoginecologia.

Orientadora: Prof^a Adjunta Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo
Coorientadora: Prof^a Adjunta Maria Regina Bentlin

**Botucatu
2024**

RENATA SAYURI ANSAI PEREIRA DE CASTRO

**Epidemiologia da sepse neonatal precoce e tardia em
prematturos de muito baixo peso, na Rede Brasileira de
Pesquisas Neonatais, de 2010 a 2020**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Tocoginecologia.

Orientadora: Prof^a Adjunta Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo
Coorientadora: Prof^a Adjunta Maria Regina Bentlin

**Botucatu
2024**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Castro, Renata Sayuri Ansai Pereira de.

Epidemiologia da sepse neonatal precoce e tardia em prematuros de muito baixo peso, na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, de 2010 a 2020 / Renata Sayuri Ansai Pereira de Castro. - Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo

Coorientador: Maria Regina Bentlin

Capes: 40101088

1. Epidemiologia. 2. Estudo Multicêntrico. 3. Infecções neonatais. 4. Recém-nascidos - Peso baixo. 5. Sepse Neonatal.

Palavras-chave: Epidemiologia; Estudo multicêntrico; Infecção neonatal; Prematuro muito baixo peso; Sepse neonatal.

IMPACTO DA PESQUISA

Instrução Normativa AT/ PROPG Nº 02 (22/12/22) e Portaria Unesp nº 117/2022 (DOE 22/12/22)

IMPACTO POTENCIAL DA PESQUISA

A sepse neonatal constitui um dos maiores desafios na neonatologia, pois além de ser frequente é uma das principais causas de morbimortalidade no período neonatal, com grande impacto social e econômico.

Esta pesquisa apresenta dados nacionais recentes sobre a sepse em uma amostra representativa de recém-nascidos (RN) pré-termos de muito baixo peso (MBP) internados em 18 Unidades de Hospitais Universitários, da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN), distribuídos em 3 regiões do país, e que atendem pacientes do Sistema Único de Saúde. Assim, os resultados obtidos têm grande potencial de impacto científico, econômico e social em nosso país.

O estudo traz novos conhecimentos sobre o perfil epidemiológico, microbiológico e a mortalidade da sepse precoce e tardia em RN de MBP no Brasil e contribui para uma análise crítica da situação das Unidades neonatais brasileiras. Esses dados podem servir como base para novas pesquisas na área, e nortear estratégias públicas de saúde, a fim de reduzir a incidência, a mortalidade e as sequelas associadas à sepse, objetivando melhorar não apenas a sobrevivência, mas também a qualidade de vida de prematuros no curto e longo prazo.

Além dos benefícios nacionais, o estudo pode contribuir em nível local, seja nos centros da RBPN como também em qualquer outra Unidade neonatal do país, uma vez que o conhecimento de dados nacionais recentes sobre a sepse possibilita que cada Unidade neonatal avalie suas taxas e defina as ações prioritárias em seu serviço.

Os resultados aqui documentados estimulam iniciativas de qualidade, com ação interdisciplinar, visando reduzir a incidência e mortalidade da sepse neonatal em nosso país.

POTENTIAL IMPACT OF THE RESEARCH

Neonatal sepsis constitutes one of the major challenges in neonatology, as it is not only frequent but also one of the main causes of morbidity and mortality in the neonatal period, with significant social and economic impact.

This research presents recent national data on sepsis in a representative sample of very low birth weight (VLBW) infants admitted to 18 University Hospital Units of the Brazilian Neonatal Research Network (RBPN), distributed across 3 regions of the country, and catering to patients from the Unified Health System. Thus, the results obtained have great potential for scientific, economic, and social impact in our country.

The study brings new insights into the epidemiological, microbiological profile, and mortality of early and late-onset sepsis in VLBW infants in Brazil and contributes to a critical analysis of the situation of Brazilian neonatal units. These data can serve as a basis for new research in the field, and guide public health strategies, in order to reduce the incidence, mortality, and sequelae associated with sepsis, aiming to improve not only survival but also the quality of life of premature infants in the short and long term.

Beyond national benefits, the study can contribute at a local level, whether in the RBPN centers or in any other neonatal Unit in the country, since the knowledge of recent national data on sepsis allows each neonatal Unit to assess its rates and define priority actions in its service.

The results documented here stimulate quality initiatives, with interdisciplinary action, aiming to reduce the incidence and mortality of neonatal sepsis in our country.

Renata Sayuri Ansai Pereira de Castro

**Epidemiologia da sepse neonatal precoce e tardia em prematuros de muito
baixo peso, na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, de 2010 a 2020**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Tocoginecologia

Orientadora: Prof^a Dra Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo
Coorientadora: Prof^a Dra Maria Regina Bentlin

Comissão examinadora:

Prof^a Adj. Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof^a Titular Ruth Guinsburg
Escola Paulista de Medicina - Unifesp

Prof^a Adj. Maria Fernanda Branco de Almeida
Escola Paulista de Medicina - Unifesp

Prof. Adj. Jamil Pedro de Siqueira Caldas
Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas

Prof. Adj. João Cesar Lyra
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Botucatu, 22 de março de 2024.

DEDICATÓRIA

Acima de tudo, dedico esta conquista aos meus pais, que desde pequena me mostraram o valor do estudo e do trabalho de qualidade, acreditaram no meu potencial e sempre me incentivaram e me encorajaram a buscar o melhor de mim a cada etapa. Se hoje estou aqui, é por toda a dedicação e amor de vocês!

Dedico este trabalho a todos os meus professores, queridos mestres, e a todas as pessoas que me acompanharam durante minha trajetória acadêmica. Se pude chegar até aqui, foi porque tive ao meu lado grandes pessoas para me inspirar.

Dedico também à minha família: ao meu marido, Gabriel, e aos meus filhos, Bia e Joaquim, que participaram ativamente do meu doutorado, apoiando-me diariamente e incentivando-me a completar este sonho tão importante para mim. Vocês trouxeram mais alegria, leveza e vida para este meu ciclo. Sem vocês, nada disso valeria a pena!

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos **meus pais**, Luís e Amélia, por terem me dado a vida e nela gozar de toda sua potência, permitindo-me crescer e ser feliz. Por ensinarem-me o valor do respeito a si mesmo e ao próximo, do cultivo da família e dos amigos, de ser ética e justa; são valores que levo sempre comigo. Mas, acima de tudo, por terem me criado cercada de tanto amor, o qual segue comigo a todo lugar e em tudo que faço. Tudo isso fez e faz toda a diferença no meu caminho. Minha eterna gratidão!

Agradeço à minha querida orientadora, **Dra. Ligia Rugolo**, minha grande inspiração desde a graduação, por sua atuação com tanta proficiência, amor e dedicação, e pela sua forma de ensinar: leve, marcante e muito transformadora. Guardo com muito carinho as memórias de nossas discussões na UTIN, ficava ansiosa pelas quartas à tarde, estudava antes cada caso e anotava todas as dúvidas, e ficava admirada em sua habilidade em montar aquele quebra-cabeça, nos fazer refletir e tornar tudo mais claro. Obrigada por estimular minha sede de conhecimento e por participar e incentivar minha jornada acadêmica. Obrigada por acolher com carinho as minhas angústias e dúvidas e por depositar tanta confiança em mim.

Agradeço também à minha co-orientadora, **Dra. Maria Regina Bentlin**, por estar sempre ao meu lado e tão presente em toda minha formação em neonatologia, desde a residência, nas visitas e nos plantões na UTI, onde me ensinou que dedicação e qualidade eram indispensáveis qualquer hora do dia; por mostrar o valor do registro dos dados com confiabilidade e completude no Livro de Registro da UTI; por iniciar minha jornada na pós-graduação, sendo minha orientadora do mestrado, e ter me ensinado TANTO! Obrigada por ser tão humana!

Meus sinceros agradecimentos ao professor **José Eduardo Corrente**, cuja expertise e orientação em estatística foram fundamentais para a realização deste trabalho. Sua paciência, meticulosidade e disposição para compartilhar seus conhecimentos não apenas enriqueceram minha pesquisa, mas também me proporcionaram uma compreensão mais sólida dos métodos estatísticos aplicados. A generosidade com que dedicou seu tempo e a precisão de seus insights foram cruciais para a pesquisa. Este trabalho não teria a mesma qualidade sem sua valiosa contribuição, e por isso, expresso minha profunda gratidão.

Agradeço a toda **Unidade Neonatal e Maternidade da Faculdade de Medicina de Botucatu**, onde eu me formei como médica, pediatra e neonatologista. Período de

grandes desafios e intensa formação pessoal, do qual levo muitas memórias boas e grandes amizades.

Agradeço à minha grande amiga, minha irmã da vida, **Sarah de Lima Alloufa da Silveira**, Sarinha, por incentivar-me à pesquisa, mostrar a importância e a alegria de participar de congressos e compartilhar nossa experiência, por menor que fosse. Com certeza, iniciei minha trajetória acadêmica motivada por nossa amizade! E isso fez toda a diferença na minha vida! Todo sonho começa com um passo... e este eu dei com você!

Agradeço ao meu marido, **Gabriel Isaac Pereira de Castro**, por toda a paciência e apoio incondicional. Obrigada por não medir esforços para me ajudar. Por trazer equilíbrio à minha jornada, por se tornar meu porto seguro, me animar e me incentivar nos momentos mais difíceis e cansativos, e por vibrar comigo a cada conquista, como se fosse sua. É um prazer dividir a vida com você! Seguiremos sempre juntos, um incentivando o sonho do outro, pois o crescimento de um é o crescimento de toda nossa família.

Agradeço aos meus filhos, **Bia e Joaquim**, por trazerem ainda mais significado nessa minha conquista! Com vocês aprendi a viver o presente e fazer valer a pena cada minuto longe de vocês. Obrigada por trazerem mais alegria, amor e propósito na minha jornada.

Agradeço à toda minha **rede de apoio** que cuidou dos meus filhos com todo amor, permitindo-me dedicar ao doutorado com tranquilidade: meus pais, meus sogros, minha irmã Juliana e meu cunhado Arthur, a escola Jequitibá, à Poli e tantas outras pessoas queridas. Cuidando dos meus filhos, vocês possibilitaram a realização de um sonho!

Agradeço a todos os **meus alunos** do curso de Medicina da Universidade Federal de São Carlos, àqueles que passaram por mim desde 2017 e a todos que ainda passarão. Ser professor me proporcionou a oportunidade de observar o crescimento profissional e humano dos meus alunos, bem como a sua transformação a cada etapa. Acreditar e confiar nessa potência da docência inspira-me a persistir nesse caminho. Ter esse propósito em mente me motivou a seguir adiante, mesmo nos momentos mais desafiadores, pois sei que eu nunca levarei meus alunos para além de onde eu já cheguei. E eu quero MUITO para eles!

Agradeço à **Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN)** e a todos os **centros neonatais** participantes da pesquisa (Hospital Universitário da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, Centro Neonatal do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM/UNICAMP, Hospital Estadual de Sumaré, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Unidade Neonatal da Faculdade de Medicina de Botucatu, Maternidade-Escola Hilda Brandão Santa Casa de Belo Horizonte, Hospital Estadual de Diadema Governador Orestes Quércia, Universidade Federal do Maranhão, Fundação Oswaldo Cruz/Instituto Fernandes Figueira, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Hospital Geral de Pirajussara, Hospital São Lucas da PUCRS, Universidade Estadual de Londrina, Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Complexo Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia) por concederem a oportunidade de trabalhar com um banco de dados tão completo, sério e importante, e por confiarem em mim para traduzir essas informações em forma de doutorado. Espero que o trabalho beneficie a cada um dos centros e a toda RBPN.

Agradeço enfim a todos os **recém-nascidos pré-termos e suas mães** que participaram desse estudo. Acreditar que essa minha pesquisa pode contribuir para melhorar a sobrevivência com qualidade de vida de prematuros me incentivou muito! É para vocês!

Tudo que sonhamos, se estiver alinhado com um propósito maior, pode se tornar realidade. É preciso ter perseverança e coragem.

Este doutorado é mais do que um marco acadêmico; é o reflexo de uma jornada humana, repleta de aprendizado e superação, uma celebração de todo o desenvolvimento pessoal. A cada desafio enfrentado, fortalecemos nossa determinação e resiliência; a cada erro, crescemos. E, ao compartilhar nosso conhecimento, ampliamos nossa compreensão e iluminamos o caminho para outros.

Que esta conquista seja um lembrete de que, na jornada do saber, nosso maior triunfo é a transformação que vivenciamos e inspiramos.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1	Distribuição percentual dos recém-nascidos conforme a idade gestacional em semanas.....	39
Figura 2	Incidência da sepse precoce total e da confirmada nos centros da RBPN no período de 2010 a 2020.....	40
Figura 3	Incidência da sepse precoce total e confirmada nos 18 centros da RBPN.....	40
Figura 4	Incidência de sepse precoce total, confirmada e clínica, de acordo com a idade gestacional.	41
Tabela 1	Características gestacionais, de nascimento e neonatais nos grupos: sepse precoce e sem sepse precoce.....	42
Tabela 2	Características gestacionais, de nascimento e neonatais nos subgrupos de sepse precoce: confirmada e clínica....	43
Tabela 3	Fatores associados à sepse precoce identificados na regressão logística múltipla com ajuste pelo ano e pelo centro.	44
Tabela 4	Fatores associados à sepse precoce confirmada identificados na regressão logística múltipla com ajuste pelo ano e pelo centro.	44
Tabela 5	Tendência da frequência dos principais patógenos associados à sepse precoce no período de 2010-2020....	45
Figura 5	Mortalidade neonatal precoce dos RN sépticos nos 18 centros da RBPN.....	46

CAPÍTULO 2

Tabela 1	Dados de nascimento e evolução neonatal nos grupos: sepse tardia e sem sepse tardia.....	65
Tabela 2	Dados de nascimento e evolução neonatal nos subgrupos de sepse tardia: confirmada e clínica.....	66
Figura 1	Incidência da sepse tardia confirmada e clínica em 18 centros da RBPN no período de 2010 a 2020.....	67
Figura 2	Mortalidade da sepse tardia confirmada e clínica em 18 centros da RBPN no período de 2010 a 2020.....	67
Figura 3	Incidência de sepse tardia total, confirmada e clínica em cada centro da RBPN no período de 2010 a 2020.....	68
Figura 4	Mortalidade da sepse tardia confirmada e clínica em cada centro da RBPN no período de 2010 a 2020.....	69
Figura 5	Incidência de sepse tardia total, confirmada e clínica, de acordo com a idade gestacional.....	69
Figura 6	Mortalidade da sepse tardia confirmada e clínica de acordo com a idade gestacional no período de 2010 a 2020.....	70
Figura 7	Tendência da frequência (%) dos principais agentes etiológicos da sepse tardia no período de 2010 a 2020.....	71
Figura 8	Mortalidade em função da presença ou não de sepse e dos agentes etiológicos.....	71
Tabela 3	Fatores associados à sepse tardia.....	72
Tabela 4	Fatores associados à sepse tardia confirmada.....	72
Tabela 5	Fatores associados à sepse tardia clínica.....	73
Tabela 6	Desfechos neonatais nos grupos: sepse tardia e sem sepse tardia.....	73
Tabela 7	Desfechos neonatais nos subgrupos de sepse tardia: confirmada e clínica.....	74
Tabela 8.	Prognóstico a curto prazo associado a sepse tardia, ajustado pela idade gestacional.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RN	Recém-nascido
PT	Pré-termo
MBP	Muito baixo peso
RBPN	Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais
VLBW	<i>Very low birth weight</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
VON	<i>Vermont Oxford Network</i>
NICHD	<i>Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development</i>
IG	Idade gestacional
UTIN	Unidades de Terapia Intensiva Neonatais
ST	Sepse tardia
SP	Sepse precoce
PT-MBP	Pré-terms de muito baixo peso
EGB	Estreptococo do grupo B
EOS	<i>Early-onset sepsis</i>
RPM	Rotura prematura de membranas
PIG	Pequeno para idade gestacional
SNAPPE	<i>Scores for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension</i>
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
AAP	Academia Americana de Pediatria
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
nv	Nascidos vivos
hv	Horas de vida
OR	<i>Odds ratio</i>
HPIV	Hemorragia peri-intraventricular
ROP	Retinopatia da prematuridade
DBP	Displasia broncopulmonar
PCA	Persistência do canal arterial
ECN	Estafilococo coagulase negativa

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	25
1.1– A IMPORTÂNCIA DA SEPSE NEONATAL	25
1.2 - JUSTIFICATIVA, PERGUNTA, HIPÓTESE e OBJETIVO GERAL	27
1.3- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
2. CAPÍTULO 1 - SEPSE PRECOCE	31
1. INTRODUÇÃO	34
2. OBJETIVOS	35
3. METODOLOGIA	35
4. RESULTADOS	38
5. DISCUSSÃO	46
6. CONCLUSÃO	51
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
3. CAPÍTULO 2 - SEPSE TARDIA	55
1. INTRODUÇÃO	58
2. OBJETIVOS	60
3. METODOLOGIA	60
4. RESULTADOS	63
5. DISCUSSÃO	75
6. CONCLUSÃO	79
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

RESUMO

Introdução: A sepse neonatal, apesar dos avanços na assistência perinatal, continua a ser um desafio significativo para neonatologistas, influenciando a morbimortalidade e aumentando os custos sociais e econômicos. **Objetivo:** Conhecer o perfil epidemiológico, microbiológico e o prognóstico da sepse neonatal precoce (SP) e tardia (ST) em prematuros de muito baixo peso, internados nas Unidades da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, no período de 2010 a 2020. **Método:** Coorte multicêntrica, com PT-MBP, entre 22-36 semanas, peso de nascimento entre 400-1499g, sem malformações maiores/infecções congênitas, internados nas primeiras 72h de vida, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Variáveis: maternas, gestacionais, de nascimento, neonatais e agentes etiológicos. Desfecho: presença de sepse e mortalidade. Estatística: Teste do Qui-quadrado e t-student para comparação entre grupos, regressão logística múltipla por stepwise e modelo de Poisson, com teste de Wald para tendência temporal. **Resultados:** A incidência de SP nos 18 centros foi 30,7% (variação: 7,7-68,3%; $p<0,001$), e da confirmada de 1,6% (0,5%-4,7%; $p<0,001$), com redução ao longo dos anos. Gram negativos foram os principais agentes (66%). A mortalidade na SP foi 34,6% e a mortalidade neonatal precoce foi de 17,3%. Já na ST, a incidência foi 43,8% (variação: 27,3-64,9%), com 24,6% de ST confirmada e 19,2% de clínica. Gram positivos foram os agentes mais frequentes (64%). A mortalidade na ST foi 24,8% (variação: 15,9-40,3%), sem redução durante a década. **Conclusão:** A incidência e mortalidade da SP e ST foram elevadas nos PT-MBP da RBPN, com grande variabilidade entre os centros. A sepse apresentou forte impacto na mortalidade e a ST na sobrevida com morbidades graves, reforçando a importância de medidas de prevenção da sepse nos PT-MBP. Esses dados mostram que há oportunidades de melhora na assistência à sepse.

Palavras-chave: Sepse; Recém-nascido de muito baixo peso; Epidemiologia; Mortalidade; Estudo multicêntrico

ABSTRACT

Introduction: Despite advancements in perinatal care, neonatal sepsis remains a significant challenge for neonatologists, influencing morbidity and mortality while increasing social and economic costs. **Objective:** To analyze the epidemiological, microbiological, and prognostic profile of early (EOS) and late (LOS) onset sepsis in very low birth weight (VLBW) preterm infants admitted to 18 units of the Brazilian Network for Neonatal Research units from 2010 to 2020. **Method:** Multicentric cohort study with VLBW preterm infants, between 22-36 weeks, birth weight between 400-1499g, without major malformations/congenital infections, admitted within the first 72 hours of life, following the approval of the Research Ethics Committee. Variables: maternal, gestational, birth, neonatal, and etiological agents. Outcomes were the presence of sepsis and mortality. Statistics: Chi-square test and Student-t test for group comparisons, stepwise multiple logistic regression, and Poisson model, with Wald test for temporal trend. **Results:** The incidence of EOS in the 18 centers was 30.7% (range: 7.7-68.3%; $p<0.001$), and of confirmed EOS 1.6% (0.5%-4.7%; $p<0.001$), with a reduction over the years. Gram-negative bacteria were the predominant agents (66%). Mortality in EOS was 34.6% and early neonatal mortality was 17.3%. The incidence of LOS was 43.8% (range: 27.3-64.9%), with 24.6% confirmed and 19.2% clinical sepsis. Gram-positive bacteria were the most frequent agents (64%). Mortality in LOS was 24.8% (range: 15.9-40.3%), with no reduction over the decade. **Conclusion:** The incidence and mortality of EOS and LOS in VLBW infants were high, with great variability between centers. Sepsis had a strong impact on mortality and LOS on survival with severe morbidities, underscoring the importance of sepsis prevention measures in VLBW infants. These data indicate that there are opportunities for improvement in sepsis care.

Keywords: Neonatal sepsis; Very low birth weight infant; Epidemiology; Mortality; Multicenter study

CONSIDERAÇÕES GERAIS

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1. A IMPORTÂNCIA DA SEPSE NEONATAL

Com o avanço científico e tecnológico na assistência perinatal o prognóstico de recém-nascidos pré-termo tem melhorado nas últimas décadas.¹ Entretanto, a sepsé continua sendo um grande desafio para os neonatologistas, pois aumenta a morbimortalidade, eleva os custos sociais e econômicos e compromete o prognóstico neonatal.^{2,3}

Além disso, sepsé é uma das principais causas de óbito no período neonatal.³ Recém-nascidos (RN) sépticos apresentam três vezes mais chance de morrer do que aqueles que não desenvolvem sepsé, mesmo após ajustes para fatores como idade gestacional, sexo e outras doenças. Os que sobrevivem são de alto risco para desenvolver outras morbidades como displasia broncopulmonar, para permanecerem mais tempo internados e são também de maior risco para alterações de desenvolvimento.²

A sepsé neonatal é classificada em precoce e tardia, apresentando fisiopatologia, fatores de risco, agentes etiológicos e tratamento distintos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁴ define como precoce, de provável origem materna, a sepsé que ocorre nas primeiras 48 horas de vida, e as redes neonatais de vigilância entre elas a *Vermont Oxford Network* (VON)⁵, o *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD)⁶ e a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN)⁷ consideram precoce a sepsé que se manifesta antes de 72 horas de vida. Após esses períodos, a sepsé é classificada como tardia ou de provável origem ambiental.

A incidência da sepsé neonatal precoce varia de acordo com a idade gestacional (IG) e peso ao nascer, sendo de aproximadamente 0,5 caso a cada 1000 nascidos vivos nos RN de termo e de 14 a 20 casos a cada 1000 nascidos vivos em prematuros de muito baixo peso ao nascer, com mortalidade de 29 a 36% nesta população.^{1,6,8}

No Brasil, um estudo unicêntrico, retrospectivo, de coorte, entre 2006 e 2017, sobre sepsé neonatal precoce em prematuros de muito baixo peso (MBP), mostrou incidência de sepsé confirmada de 1,3% e de sepsé clínica de 9% (com redução

significativa da sepse clínica ao longo dos anos), e a mortalidade foi muito maior na sepse confirmada em relação à clínica (52,9% x 19,5%).⁹

Na sepse tardia (ST), a incidência varia conforme a presença de fatores de risco, as características dos RN e o perfil da unidade. Estudo multicêntrico com prematuros de muito baixo peso e IG entre 22 e 29 semanas, internados em 774 centros da Rede *Vermont*, de 2018 a 2020, mostrou a incidência de sepse tardia de 8,9% na amostra geral, aumentando para 32,2% quando avaliados apenas prematuros com IG $\leq$ 23 semanas. Os agentes mais prevalentes foram o estafilococo coagulase negativa (29,3%) e o *Staphylococcus aureus* (23%).⁵

Estudo da RBPN, envolvendo 8 Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN) de hospitais públicos universitários entre os anos de 2006-2008, e incluindo 1507 RN pré-termos de muito baixo peso ao nascer, com idade gestacional entre 23-33 semanas que sobreviveram por mais de três dias, mostrou incidência de sepse tardia confirmada de 24% (variação de 15 a 39% entre os centros), e 23% de sepse clínica (variando de 16 a 40%). A mortalidade foi de 27% no grupo sepse tardia confirmada e ainda maior no grupo sepse clínica (34%).⁷

Em outro estudo brasileiro recente unicêntrico, de coorte, envolvendo 752 prematuros com idade gestacional de 23 a 33 semanas e peso ao nascer entre 400 e 1500g, no período de 2008 a 2017, a incidência de ST confirmada foi de 29% e de ST clínica de 10%, porém a mortalidade foi quase o dobro na ST clínica (42% x 23%).¹⁰

A valorização da sepse precoce ou tardia com hemocultura negativa (sepse clínica) torna a avaliação e a conduta da sepse no período neonatal ainda mais desafiadoras. A sepse clínica é muito prevalente e uma preocupação em nosso meio, por estar associada à exposição precoce, prolongada e, algumas vezes, inadvertida de antimicrobianos.^{11,12} Este dilema é especialmente importante em relação à sepse precoce, pois o nascimento prematuro está frequentemente associado a condições de risco infeccioso.¹³ Um estudo recente norte americano mostrou que, na presença de fator de risco para sepse precoce, 157 RN recebem antibióticos para cada caso confirmado de sepse.¹⁴

O tratamento empírico com antibióticos, embora necessário em muitos RN prematuros, causa preocupação quanto ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana e a influência na microbiota intestinal do neonato, com possíveis repercussões no desenvolvimento do sistema imunológico e na saúde geral em longo

prazo.¹⁵ Por outro lado, a sepse clínica em prematuros está associada ao aumento no risco de complicações graves, incluindo displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade e atraso no desenvolvimento neurológico, e não tratar ou atrasar o tratamento de um RN infectado, mas sem confirmação microbiológica, tem graves consequências e pode resultar em morte.^{10,16} Isso mostra a necessidade de estratégias preventivas eficazes e do manejo terapêutico cuidadoso.¹³

A sepse com hemocultura negativa nos neonatos prematuros constitui uma área crítica de pesquisa e intervenção. A crescente compreensão dos riscos associados e das implicações a longo prazo desta condição enfatiza a importância de avanços em métodos diagnósticos mais sensíveis e específicos, bem como a necessidade de abordagens terapêuticas balanceadas que minimizem os riscos de resistência antimicrobiana e os efeitos adversos na saúde do RN prematuro.¹¹⁻¹³ Estratégias preventivas, incluindo a implementação de práticas de controle de infecção rigorosas e o uso criterioso de antibióticos, surgem como elementos fundamentais no combate à sepse clínica em prematuros, visando melhorar os desfechos neonatais e reduzir o impacto negativo desta condição desafiadora.¹²

O início e o uso prolongado de antibióticos em RN com fator de risco para sepse e sem cultura positiva vem sendo cada vez mais abordado na literatura como uma questão emergente. Há necessidade de mais estudos para preencher lacunas no conhecimento e fornecer subsídios para uma conduta que seja efetiva e segura.

Esses dados mostram que a sepse neonatal ainda é um grande desafio para a neonatologia nacional e mundial, e que sua incidência e morbimortalidade permanecem altas no Brasil, embora faltem dados recentes nacionais com uma amostra representativa de RN pré-termos de MBP.^{3,6,7,10,13}

1.2. JUSTIFICATIVA, PERGUNTA, HIPÓTESE e OBJETIVO GERAL

A RBPN teve início em 1997, com um grupo de pesquisadores nacionais de 8 instituições públicas universitárias objetivando criar um banco de dados de recém-nascidos de muito baixo peso e partilhar as informações e experiências de suas Unidades Neonatais, para implementar no país uma estratégia de trabalho conjunta, e discussões dos resultados obtidos a fim de melhorar a qualidade da assistência neonatal e contribuir na construção de conhecimento na área por meio da pesquisa.¹⁷

No monitoramento da RBPN a sepse é uma das principais causas de morbimortalidade dos prematuros de muito baixo peso. Assim, conhecer o perfil epidemiológico da sepse precoce e tardia é importante para analisar a situação das unidades neonatais brasileiras, comparar com o cenário mundial e auxiliar na elaboração de medidas de intervenção. Considerando a frequência e gravidade da sepse neonatal, a escassez de dados nacionais com amostra representativa e a necessidade de diagnóstico da situação atual para nortear estratégias públicas de saúde foi proposto este estudo, como projeto de doutorado, para responder a seguinte pergunta:

Quais as características (incidência, etiologia, fatores de risco e mortalidade) da sepse neonatal precoce e tardia em prematuros de muito baixo peso, nas Unidades da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, no decorrer da última década?

A hipótese é que a sepse persiste como motivo de grande preocupação no período neonatal, mantendo alta incidência e mortalidade na última década, e com grande variação entre as Unidades da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais.

O objetivo geral do estudo é conhecer o perfil epidemiológico, microbiológico e o prognóstico da sepse neonatal em prematuros de muito baixo peso, internados nas Unidades da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, no período de 2010 a 2020.

Devido às peculiaridades das 2 formas de apresentação da sepse neonatal, o tema será abordado em 2 capítulos: Capítulo 1. Sepse precoce e Capítulo 2. Sepse tardia.

1.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. JAMA. 2015;314(10):1039-51.
2. 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 (Supl 2):S69-74.
3. UNICEF, OMS. Ending preventable newborn deaths and stillbirths by 2030. Julho 2020. Disponível em: <https://www.unicef.org/reports/ending-preventable->

newborn-deaths-stillbirths-quality-health-coverage-2020-2025. Acesso em: 3 janeiro 2024.

4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecção associada à assistência à saúde em neonatologia. 2^a ed. Brasília, DF, 2017, 65p.
5. Flannery DD, Edwards EM, Coggins SA, Horbar JD, Puopolo KM. Late-onset sepsis among very preterm infants. *Pediatrics*. 2022;150(6):e2022058813. doi: 10.1542/peds.2022-058813.
6. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies. *JAMA Pediatr*. 2020;174(7):e200593. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0593. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):212.
7. de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MF, Lopes JM, Marba ST, et al.; Brazilian Network on Neonatal Research. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study. *J Trop Pediatr*. 2014;60(6):415-21.
8. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20162013. doi: 10.1542/peds.2016-2013.
9. Caldas JPS, Montera LC, Calil R, Marba STM. Temporal trend in early sepsis in a very low birth weight infants' cohort: an opportunity for a rational antimicrobial use. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(4):414-19.
10. Gerios L, Rodrigues VHB, Corrente JE, Lyra JC, Rugolo LMSS, Bentlin MR. Late-onset sepsis in very low birth weight premature infants: a 10-year review of a Brazilian tertiary university hospital-the challenge remains. *Am J Perinatol*. 2023. doi: 10.1055/s-0043-1768702.
11. Flannery DD, Chiotos K, Gerber JS, Puopolo KM. Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. *Pediatr Res*. 2022;91(2):380-91.
12. Cantey JB, Baird SD. Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20170044. doi: 10.1542/peds.2017-0044.

13. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; Committee on fetus and newborn; Committee on infectious diseases. Management of neonates born at $\leq 34\frac{6}{7}$ weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182896. doi: 10.1542/peds.2018-2896.
14. Flannery DD, Mukhopadhyay S, Morales KH, Dhudasia MB, Passarella M, Gerber JS, Puopolo KM. Delivery Characteristics and the Risk of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Pediatrics*. 2022;149(2):e2021052900. doi: 10.1542/peds.2021-052900.
15. Vatne A, Hapnes N, Stensvold HJ, Dalen I, Guthe HJ, Støen R, et al; Norwegian Neonatal Network. Early Empirical Antibiotics and Adverse Clinical Outcomes in Infants Born Very Preterm: A Population-Based Cohort. *J Pediatr*. 2023;253:107-14.e5.
16. Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, Lorch SA, DeMauro SB, Greenberg RG, et al; NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental outcomes following neonatal late-onset sepsis and blood culture-negative conditions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(5):467-73.
17. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais – RBPN. Histórico da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais [Internet]. 2019. Disponível em: <https://redeneonatal.com.br/historico-da-rede-brasileira-de-pesquisas-neonatais/> Acesso em 3 janeiro 2024.

CAPÍTULO 1: SEPSE PRECOCE

Perfil epidemiológico da sepse precoce em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso, na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, de 2010 a 2020

Perfil epidemiológico da sepse precoce em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso, na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, de 2010 a 2020

RESUMO

Introdução: O diagnóstico da sepse precoce (SP) permanece difícil e superestimado, favorecendo o uso excessivo de antibioticoterapia empírica e aumentando as morbidades neonatais. **Objetivo:** Analisar o perfil epidemiológico, microbiológico e a mortalidade da SP em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (PT-MBP), em 18 Unidades da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN), no período de 2010 a 2020. **Método:** Coorte multicêntrica, com PT-MBP, entre 22-36 semanas, peso de nascimento entre 400-1499g, sem malformações maiores/infecções congênitas, internados nas primeiras 72h de vida, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Variáveis: maternas, gestacionais, de nascimento, neonatais e agentes etiológicos. Desfecho: SP, SP confirmada (hemocultura positiva) e clínica (hemocultura negativa). Mortalidade neonatal precoce, durante a internação e em função do agente. Estatística: Teste do Qui-quadrado e t-student para comparação entre grupos, regressão logística múltipla por stepwise e modelo de Poisson, com teste de Wald para tendência temporal. **Resultados:** Incluídos 14387 PT-MBP, com média de 29 ± 3 semanas e 1058 ± 284 gramas. A incidência de SP nos 18 centros foi 30,7% (variação: 7,7-68,3%; $p < 0,001$), e da confirmada de 1,6% (0,5%-4,7%; $p < 0,001$), com redução ao longo dos anos. A incidência foi inversamente proporcional à idade gestacional. Vários fatores gestacionais e de nascimento associaram-se à SP. Gram negativos foram os principais agentes (66%), seguidos por estreptococo grupo B (EGB) (19%) e *Staphylococcus aureus* (12%). A mortalidade na SP foi 34,6%, maior na confirmada do que na clínica (47,2% vs 33,7%; $p < 0,001$). A mortalidade neonatal precoce também foi maior na SP confirmada (28,8% vs 16,6%; $p < 0,001$). Gram negativos e EGB tiveram alta mortalidade. **Conclusão:** A incidência e a mortalidade da SP em PT-MBP foram elevadas, com grande variabilidade entre os centros. Houve redução da SP confirmada na última década. Gram negativos foram os principais agentes. Esses dados mostram que há oportunidades de melhora e necessidade de estratégias para prevenção da SP.

Palavras-chave: Sepse; Recém-nascido de muito baixo peso; Epidemiologia; Mortalidade; Estudo multicêntrico

Early-onset sepsis in very low birth weight preterm infants, in the Brazilian Neonatal Research Network, 2010-2020

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of early-onset sepsis (EOS) remains challenging and overestimated, promoting the excessive use of empirical antibiotic therapy and increasing neonatal morbidities. **Objective:** To analyze the epidemiological, microbiological profile, and mortality of EOS in very low birth weight (VLBW) preterm infants, admitted to 18 units of the Brazilian Neonatal Research Network (RBPN), from 2010 to 2020. **Method:** A multicentric cohort study with VLBW preterm infants, between 22-36 weeks, birth weight between 400-1499g, without major malformations/congenital infections, admitted within the first 72 hours of life, following the approval of the Research Ethics Committee. Variables: maternal, gestational, birth, neonatal, and etiological agents. Outcome: EOS, confirmed EOS (positive blood culture), and clinical EOS (negative blood culture). Early neonatal mortality, mortality during hospitalization, and according to the agent. Statistics: Chi-square test and Student-t test for group comparisons, stepwise multiple logistic regression, and Poisson model, with Wald test for temporal trend. **Results:** Included 14,387 VLBW infants, with an average of 29 ± 3 weeks and 1058 ± 284 grams. The incidence of EOS in the 18 centers was 30.7% (range: 7.7-68.3%; $p<0.001$), and of confirmed EOS 1.6% (0.5%-4.7%; $p<0.001$), with a reduction over the years. The incidence was inversely proportional to gestational age. Several gestational and birth factors were associated with EOS. Gram-negative bacteria were the main agents (66%), followed by Group B Streptococcus (GBS) (19%) and *Staphylococcus aureus* (12%). Mortality in EOS was 34.6%, higher in confirmed than in clinical EOS (47.2% vs 33.7%; $p<0.001$). Early neonatal mortality was also higher in confirmed EOS (28.8% vs 16.6%; $p<0.001$). Gram-negative bacteria and GBS had high mortality rates. **Conclusion:** The incidence and mortality of EOS in VLBW infants were high, with great variability between centers. There was a reduction in confirmed EOS over the last decade. Gram-negative bacteria were the main agents. These data indicate opportunities for improvement and the need for strategies to prevent EOS.

Keywords: Neonatal sepsis; Very low birth weight infant; Epidemiology; Mortality; Multicenter study

1. INTRODUÇÃO

A sepse neonatal precoce é uma grande preocupação na neonatologia pois está associada ao uso de antibioticoterapia precoce e possui alta mortalidade. O diagnóstico muitas vezes é superestimado pois o nascimento prematuro frequentemente se associa a fatores maternos/gestacionais de risco para infecção, incluindo a rotura prematura de membranas, corioamnionite, febre periparto, infecção urinária, trabalho de parto prematuro, entre outros.¹

O diagnóstico de sepse é difícil, pois os exames utilizados na prática diária como o hemograma e reagentes de fase aguda possuem baixa especificidade e valor preditivo positivo e o padrão ouro que é a cultura de sangue ou líquido tem baixa positividade.² A dificuldade no diagnóstico da sepse favorece o uso excessivo de antibioticoterapia empírica nos primeiros dias de vida, o que propicia alteração da flora intestinal e da microbiota, aumento da resistência bacteriana e do risco de enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar e óbito.^{1,3}

Estudo multicêntrico americano com recém-nascidos (RN) pré-termo e a termo mostrou incidência de sepse precoce de 1,08 caso a cada 1000 nascidos vivos, com variação entre os centros de 0,39 a 6,25, no período de 2015 a 2017. Em prematuros extremos e nos de muito baixo peso (MBP) a incidência foi muito alta (18,5 e 13,9 casos a cada 1000, respectivamente). *E. coli* foi o principal agente nos prematuros e estreptococo do grupo B nos RN de termo. A mortalidade foi de 29% nos RN pré-termo, e nenhum RN de termo morreu.⁴

A epidemiologia da sepse neonatal varia em função do local, das características dos recém-nascidos e apresenta variação temporal.⁴⁻⁷ Apesar da importância da sepse no prognóstico neonatal, ainda há uma lacuna na literatura nacional em relação à sepse precoce em prematuros de muito baixo peso, com ausência de estudos multicêntricos com amostra representativa. O conhecimento da epidemiologia da sepse é fundamental para guiar as estratégias de prevenção e tratamento, aspecto este que motivou a realização do presente estudo para testar a hipótese que a incidência de sepse precoce em prematuros de muito baixo peso no nosso meio é elevada e inversamente proporcional à idade gestacional; a confirmação microbiológica da sepse embora seja rara, associa-se com maior mortalidade.

2. OBJETIVO

Geral:

Analisar o perfil epidemiológico, microbiológico e a mortalidade da sepse precoce em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso, nas Unidades da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN), no período de 2010 a 2020.

Específicos:

- Apresentar a tendência temporal da sepse precoce e sua mortalidade na última década.
- Descrever a incidência e mortalidade da sepse precoce nas unidades neonatais.
- Verificar a incidência da sepse precoce em função da idade gestacional.
- Caracterizar os recém-nascidos com sepse clínica e confirmada e investigar os fatores associados à sepse
- Analisar a distribuição dos agentes e a mortalidade em função dos mesmos.

3. MÉTODO

Estudo multicêntrico de coorte com recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (peso ao nascer < 1500g) internados nas Unidades Neonatais de 18 centros da RBPN, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2020, após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição proponente da pesquisa (CAAE nº 48043321.7.0000.5411) e assinatura do termo de concordância das instituições participantes. Nenhum paciente ou instituição foi identificado. Os dados dos pacientes foram coletados prospectivamente, armazenados no banco de dados da RBPN e analisados de forma retrospectiva.

Todas as 18 Unidades Neonatais estão localizadas em hospitais universitários (centros) que são referência para gestações de alto risco, atendendo pacientes do Sistema Único de Saúde. Esses hospitais estão distribuídos em 3 regiões do Brasil: nordeste, sudeste e sul.

População do estudo: critérios de elegibilidade, inclusão e exclusão

Foram elegíveis todos os RN pré-termos <1500g, admitidos nas primeiras 72 horas de vida nas 18 Unidades Neonatais da RBPN, nascidos ou não no serviço, e foram incluídos no estudo aqueles que preencheram os seguintes critérios: idade

gestacional de 22 semanas até 36 semanas e 6 dias; peso de nascimento de 400 a 1499g; ausência de malformações congênitas maiores ou infecção congênita; nascimentos externos admitidos após 24 horas de vida e permanecer internado na Unidade nas primeiras 72 horas de vida.

A ausência dos dados sobre a sepse precoce foi considerada perda da coorte.

Sepse precoce (SP) foi definida, conforme os critérios adotados na RBPN, como sinais clínicos de sepse (instabilidade de temperatura, distúrbios cardiorrespiratórios ou gastrointestinais, letargia ou irritabilidade), associados a alterações laboratoriais (anormalidades no leucograma e níveis séricos aumentados dos reagentes de fase aguda) nos primeiros 3 dias de vida. A identificação do agente etiológico em cultura de sangue e/ou líquido caracterizou a sepse confirmada, e foi considerada sepse clínica quando na presença de critérios clínicos e laboratoriais o RN foi tratado com antibióticos sistêmicos por 5 dias ou mais, porém sem isolamento de bactérias ou fungos em cultura de sangue e/ou líquido.

Os RN foram acompanhados até a alta, transferência ou óbito, em um período máximo de 120 dias, e distribuídos em 2 grupos conforme o diagnóstico: sepse precoce e sem sepse precoce. O grupo sepse precoce foi sub-dividido em: SP confirmada e clínica.

O estafilococo coagulase negativa não foi valorizado como patógeno da sepse devido à falta de um critério uniforme entre as Unidades da RBPN para definição da sepse por esse agente. Os pacientes com estafilococo coagulase negativa identificado em hemocultura foram considerados como sepse clínica. Organismos contaminantes como *Micrococcus sp*, *Corynebacterium sp* e *Propionibacterium sp* não foram considerados agentes etiológicos da sepse.

As variáveis independentes do estudo (definidas conforme os critérios adotados na RBPN) foram:

- **Maternas e gestacionais:** realização de pré-natal (independente do número de consultas), morbidades gestacionais (hipertensão gestacional e diabetes), rotura prematura de membranas (RPM), corioamnionite clínica (diagnóstico obstétrico), uso de corticoide antenatal (independente do tipo e dose), tipo de gestação (única ou múltipla).

- **Dados do parto e nascimento:** tipo de parto, sexo, peso ao nascer em gramas, idade gestacional (IG) em semanas e dias (conforme a estimativa da

ultrassonografia obstétrica precoce ou data precisa da última menstruação, ou na falta destes dados, pela avaliação somato-neurológica do recém-nascido), pequeno para idade gestacional (PIG) (peso ao nascer menor que o percentil 10, nas curvas de crescimento intrauterino de Fenton)⁸, necessidade de reanimação ao nascer (caracterizada pelo uso de ventilação com pressão positiva por máscara facial ou cânula traqueal), Apgar de 5º minuto < 7.

- **Neonatais:** escore de gravidade SNAPPE II nas primeiras 24 horas de internação⁹ (considerado alto se > 40); cateter umbilical (arterial ou venoso); uso de drogas vasoativas e de antibióticos nas primeiras 72 horas de vida; dia de vida no início da dieta enteral; tempo de internação; alta ou óbito.

- **Agentes etiológicos da sepse precoce**

Desfecho primário: Sepse precoce (sim ou não). ST confirmada (sim ou não)

Desfechos secundários: Mortalidade durante a internação, mortalidade neonatal precoce (óbito nos primeiros 6 dias de vida) e morte em função dos agentes etiológicos da sepse.

Análise estatística

Realizada análise descritiva dos dados com o cálculo de média, desvio padrão, mediana e percentis para variáveis quantitativas; e número e proporção de eventos para variáveis categorizadas.

As associações entre os dois grupos (Sepse precoce e Sem sepse precoce) foram testadas por meio do Teste do Qui-quadrado para as variáveis categorizadas. Para comparações de médias foi utilizado o teste t de Student e para as medianas o teste de Mann-Whitney.

As variáveis que apresentaram associação significativa na análise bivariada foram incluídas em modelos de regressão logística múltipla, utilizando a estratégia stepwise, a fim de identificar os fatores associados à sepse precoce, com controle de potenciais confundidores: centro e ano de estudo.

A tendência temporal da distribuição dos principais patógenos da sepse precoce e da mortalidade neonatal precoce no período de 2010 a 2020 foi avaliada com ajuste em modelo de Poisson, seguido do teste de comparação múltipla de Wald.

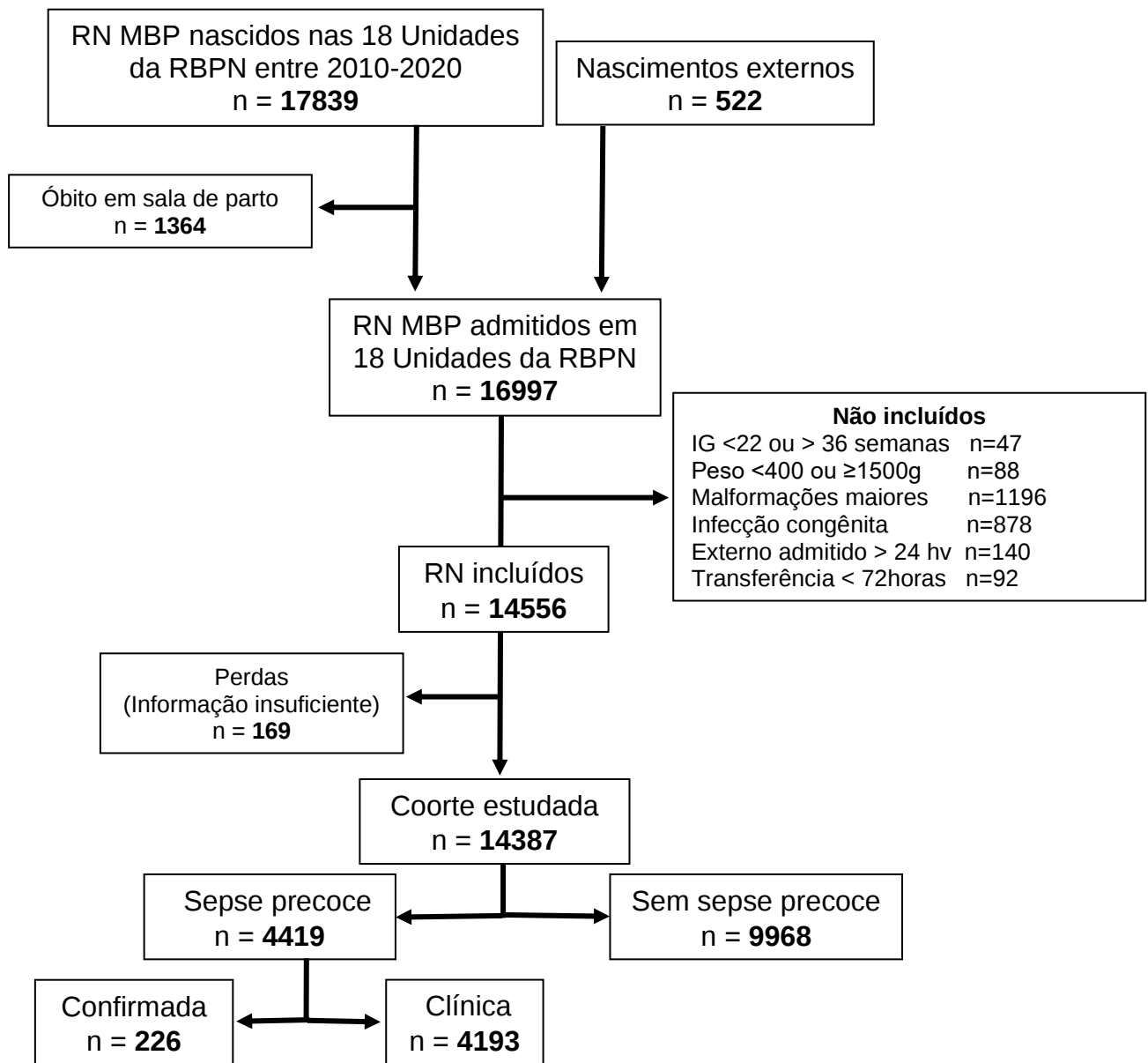
Em todos os testes o nível de significância foi de 5%. As análises foram realizadas pelo programa SAS for Windows, v.9.4. (SAS Institute Inc, 2020-2012, Cary, NC, USA).

4. RESULTADOS

Caracterização da população de estudo

Um total de 14696 pré-termos de muito baixo peso, internados em 18 centros da RBPN entre 2010 e 2020, foram incluídos na coorte. Houve perda de 1% devido à insuficiente informação sobre a sepse precoce.

O fluxograma da coorte está apresentado a seguir:



A coorte estudada foi constituída por 14387 prematuros, sendo 97,3% nascidos no próprio centro. A idade gestacional média da coorte foi de 29 ± 3 semanas e o peso médio ao nascer de 1058 ± 284 gramas. Mais que 90% das gestantes realizaram consultas de pré-natal e a maioria (83%) teve escolaridade ≥ 8 anos. Cesariana foi a principal via de nascimento (66%) e 21% das gestações foram múltiplas.

A distribuição dos recém-nascidos conforme a idade gestacional está representada na Figura 1, sendo 3% entre 22 e 23 semanas, 30% entre 24 e 27 semanas, 48% entre 28 e 31 semanas e 19% entre 32 e 36 semanas. Em relação à classificação do peso para idade gestacional, 30% dos RN foram pequenos para a idade gestacional (PIG), sendo que o percentual de PIG aumentou conforme a idade gestacional, com 7,6% entre 22 e 23 semanas, 18% entre 24 e 31 semanas, 58% com 32 semanas e 100% nos RN com idade gestacional entre 33 e 36 semanas.

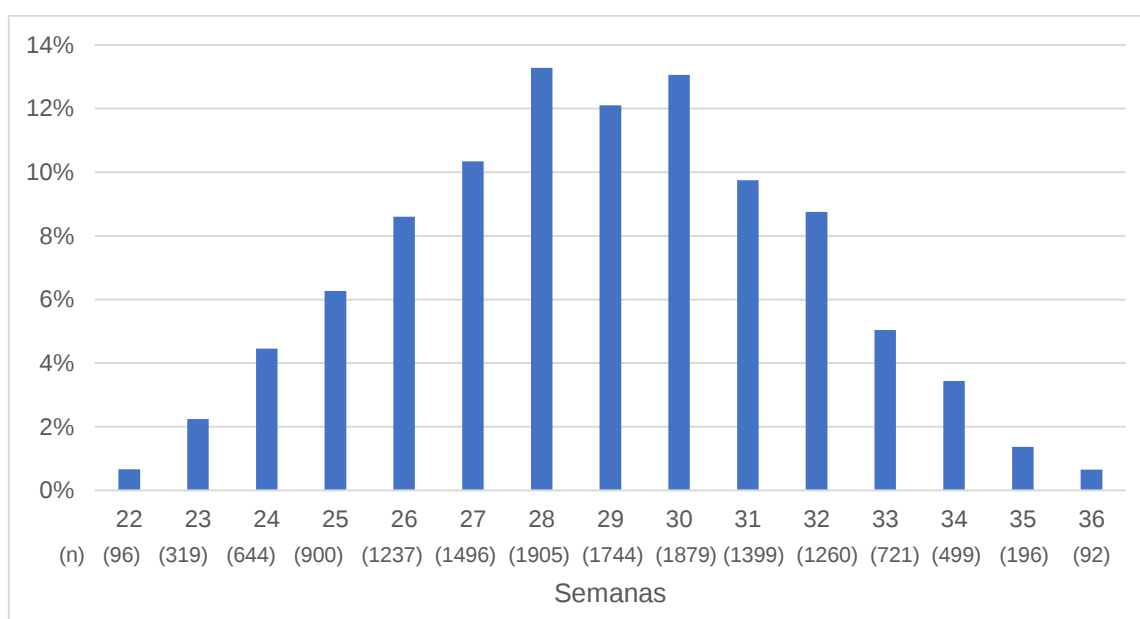


Figura 1. Distribuição percentual dos recém-nascidos conforme a idade gestacional em semanas. (n= número total de RN por categoria)

Incidência e tendencia temporal da sepse precoce

A incidência de sepse precoce na população estudada foi de 30,7% (4419 RN), com apenas 1,6% de sepse precoce confirmada (226/14387).

A Figura 2 mostra a variação na incidência de sepse precoce ao longo dos anos, com o maior percentual de 33,8% em 2016 e o menor de 27,5% em 2019 ($p=0,015$). A sepse confirmada diminuiu significativamente nos últimos anos, com a maior incidência de 2,2% em 2012 e a menor de 1,0% em 2020 ($p=0,009$).

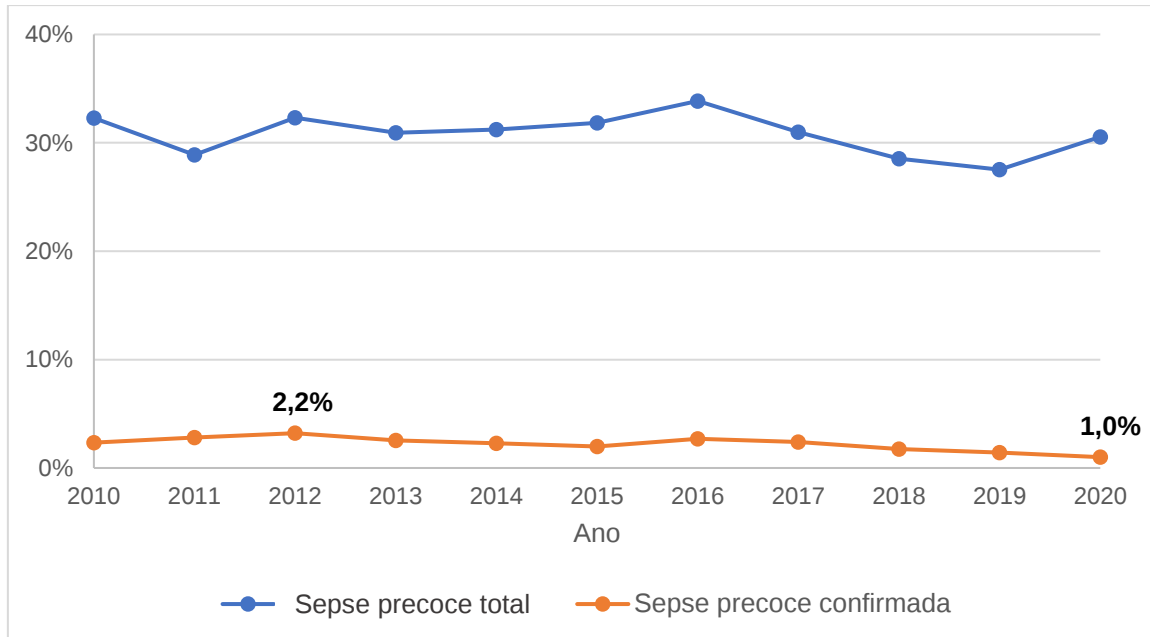


Figura 2. Incidência da sepse precoce total e da confirmada nos centros da RBPN no período de 2010 a 2020.

Na comparação dos 18 centros houve grande variação na incidência de sepse precoce total, de 7,7% até 68,3% ($p < 0,001$), também de sepse confirmada (0,5% a 4,7%; $p < 0,001$), como mostra a Figura 3.

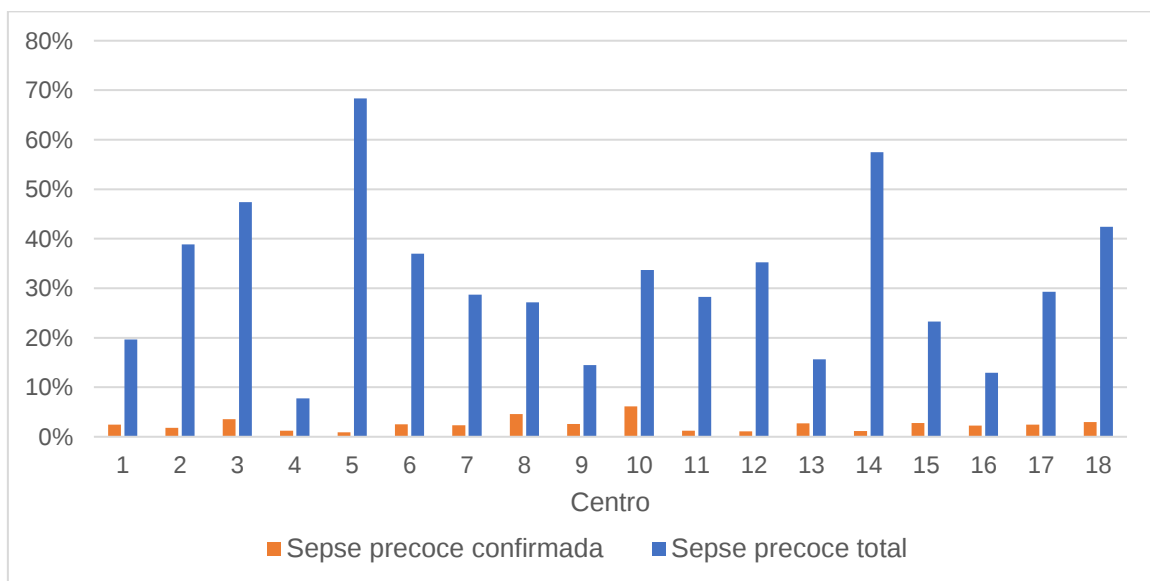


Figura 3. Incidência da sepse precoce total e confirmada nos 18 centros da RBPN.

A sepse precoce total (confirmada e clínica) teve incidência inversamente proporcional à idade gestacional, e foi muito frequente nos prematuros extremos, como se observa na Figura 4.

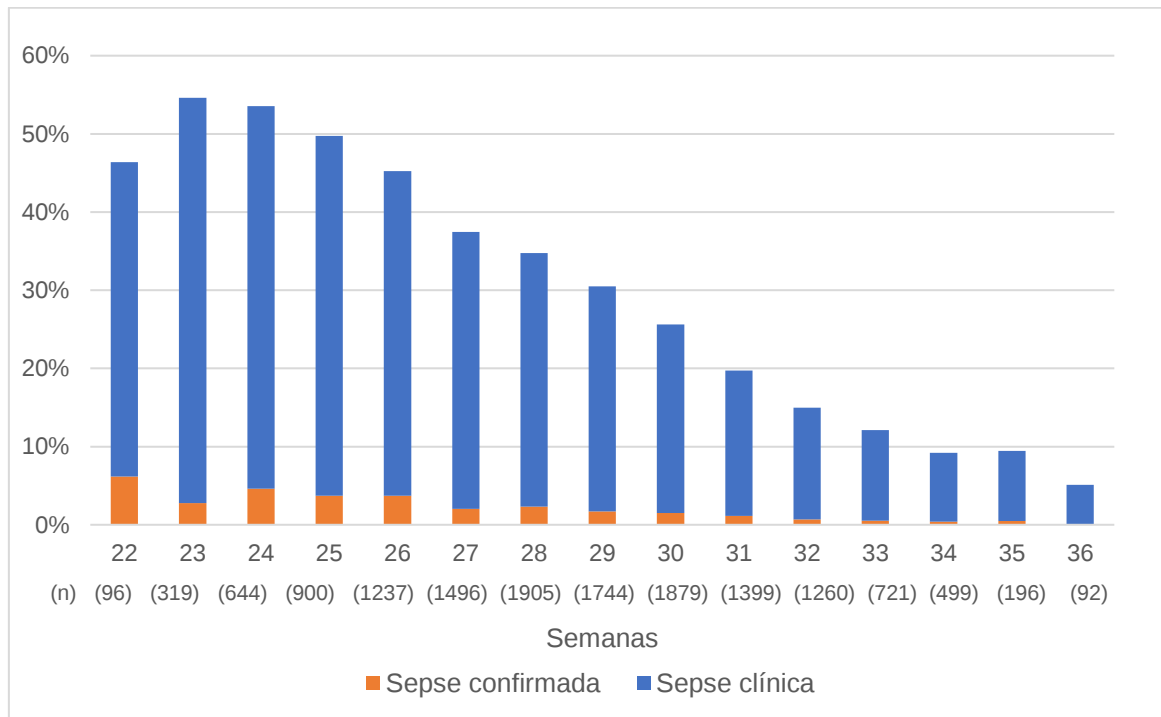


Figura 4. Incidência de sepse precoce total, confirmada e clínica, de acordo com a idade gestacional.

(n= número total de RN por categoria)

Características da população e fatores associados à sepse

Todas as características gestacionais, de nascimento e neonatais diferiram significativamente entre os grupos: sepse precoce e sem sepse precoce (Tabela 1).

Tabela 1. Características gestacionais, de nascimento e neonatais nos grupos: sepse precoce e sem sepse precoce.

Variáveis	Sem sepse precoce n = 9968	Sepse precoce n = 4419	p valor
Hipertensão (%)	4609 (46)	1255 (28)	<0,001
Diabetes (%)	737 (7)	285 (6)	0,035
RPM (qualquer tempo) (%)	2229 (22)	1702 (39)	<0,001
Corioamnionite (%)	586 (6)	1078 (24)	<0,001
Gestação múltipla (%)	2187 (22)	847 (19)	<0,001
Corticoide antenatal (%)	7888 (79)	3337 (76)	<0,001
Parto vaginal (%)	2762 (28)	2090 (47)	<0,001
Sexo masculino (%)	4709 (47)	2329 (53)	<0,001
Peso ao nascer (g)*	1099 ± 278	964 ± 276	<0,001
PIG (%)	3350 (34)	943 (21)	<0,001
Idade gestacional (semanas)*	30 ± 3	28 ± 3	<0,001
Apgar de 5º minuto < 7 (%)	1203 (12)	1060 (24)	<0,001
Reanimação ao nascer (%)	5578 (56)	3271 (74)	<0,001
SNAPPE II > 40 (%)	1556 (16)	1471 (33)	<0,001
Cateter umbilical (%)	6784 (68)	3586 (81)	<0,001
Droga vasoativa <72h vida (%)	1401 (14)	1471 (33)	<0,001
Antibióticos <72h vida (%)	3354 (34)	4419 (100)	<0,001
Início dieta enteral (dias)#	2 (2-3)	3 (2-4)	<0,001
Dias de internação#	42 (27-62)	50 (14-78)	<0,001

*Média ± DP; #mediana (Q1-Q3)

RPM: rotura prematura de membranas; PIG: pequeno para idade gestacional

Na comparação entre os subgrupos sepse precoce confirmada e clínica, não houve diferenças na idade gestacional e peso ao nascer, porém, na SP confirmada houve maior frequência de diabetes na gestação, rotura prematura de membranas prolongada e SNAPPE II > 40, além de maior necessidade de reanimação, de ventilação mecânica e de droga vasoativa nos primeiros 3 dias de vida (Tabela 2).

Tabela 2. Características gestacionais, de nascimento e neonatais nos subgrupos de sepse precoce: confirmada e clínica.

Variáveis	Confirmada n= 226	Clínica n= 4193	p valor
Hipertensão (%)	62 (27)	1193 (28)	0,988
Diabetes (%)	23 (10)	262 (6)	0,046
RPM (qualquer tempo) (%)	104 (46)	1598 (38)	0,002
Corioamnionite (%)	59 (26)	1008 (24)	0,511
Gestação múltipla (%)	20 (9)	827 (20)	<0,001
Corticoide antenatal (%)	170 (75)	3164 (75)	0,870
Parto vaginal (%)	115 (51)	1975 (47)	0,237
Sexo masculino (%)	123 (54)	2206 (53)	0,979
Peso ao nascer (g)*	950 ± 278	965 ± 275	0,358
PIG (%)	40 (18)	903 (22)	0,163
Idade gestacional (semanas)*	27 ± 3	28 ± 3	0,056
Apgar de 5º minuto < 7 (%)	73 (32)	987 (24)	0,001
Reanimação ao nascer (%)	183 (81)	3088 (74)	0,005
SNAPPE II > 40 (%)	97 (43)	1374 (33)	0,002
Cateter umbilical (%)	193 (86)	3393 (81)	0,241
Droga vasoativa <72 h vida (%)	102 (45)	1369 (33)	<0,001
Uso ≥ 3 antibióticos <72h vida (%)	33 (14)	324 (8)	0,004
Início dieta enteral (dias)#	3 (2-4)	3 (2-4)	0,794
Dias de internação#	39 (5-70)	51 (15-79)	<0,001

*Média ± DP; #mediana (Q1-Q3)

RPM: rotura prematura de membranas; PIG: pequeno para idade gestacional

Fatores associados à sepse precoce

Para identificar os fatores associados à sepse precoce total e à sepse confirmada as variáveis maternas, gestacionais e de nascimento com significância estatística na análise bivariada foram incluídas em modelos de regressão logística múltipla conforme a estratégia stepwise, com controle dos potenciais confundidores: centro e ano (Tabelas 3 e 4).

Como se observa na Tabela 3 vários fatores da gestação e do nascimento associaram-se de forma independente com a sepse precoce, alguns com efeito protetor. Já para a sepse confirmada foram identificados menos fatores, a maioria deles também associados com a sepse precoce total (tabela 4).

Tabela 3. Fatores associados à sepse precoce identificados na regressão logística múltipla com ajuste pelo ano e pelo centro.

Fatores	Sepse Precoce	
	OR (IC 95%)	p valor
Sexo feminino	0,79 (0,73-0,87)	<0,001
Pequeno para idade gestacional	0,74 (0,64-0,85)	<0,001
Gemelaridade	0,85 (0,77-0,95)	0,004
Hipertensão na gestação	0,77 (0,69-0,86)	<0,001
Rotura prematura de membranas > 18 horas	1,54 (1,37-1,73)	<0,001
Corioamnionite clínica	3,09 (2,71-3,53)	<0,001
Parto cesáreo	0,75 (0,68-0,83)	<0,001
Apgar de 5º minuto < 7	1,19 (1,05-1,33)	0,004
Reanimação ao nascer	1,32 (1,20-1,46)	<0,001
Peso ao nascer (gramas)	0,99 (0,99-0,99)	<0,001
Idade gestacional (semanas)	0,93 (0,89-0,96)	<0,001

Tabela 4. Fatores associados à sepse precoce confirmada identificados na regressão logística múltipla com ajuste pelo ano e pelo centro.

Fatores	Sepse Precoce Confirmada	
	OR (IC 95%)	p valor
Rotura prematura de membranas > 18 horas	1,60 (1,15-2,24)	0,006
Corioamnionite clínica	1,62 (1,13-2,30)	0,008
Diabetes na gestação	1,69 (1,05-2,72)	0,029
Gemelaridade	0,44 (0,28-0,69)	<0,001
Apgar 5º minuto <7	1,43 (1,03-1,98)	0,034
Reanimação ao nascer	1,64 (1,11-2,42)	0,013
Idade gestacional (semanas)	0,88 (0,78-0,99)	0,030

Etiologia da sepse precoce

Bactérias Gram negativas foram os principais agentes da sepse precoce, identificadas em 66% dos casos. O estreptococo do grupo B foi responsável por 19% dos casos, o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) por 12% e em 7 RN (3%) a sepse foi causada por outros agentes Gram positivos: 3 *Listeria monocytogenes*, 3 enterococos e 1 *Streptococcus viridans*. Apenas 2 recém-nascidos tiveram sepse por fungo. Em 3

RN com sepse precoce foram identificados mais de um agente (2 RN com isolamento de Gram negativo e *S. aureus* e 1 RN com Gram negativo e fungo).

Não houve variação significativa na tendência da frequência dos principais agentes da sepse precoce no período 2010 a 2020, como se observa na Tabela 5.

Tabela 5. Tendência dos principais patógenos associados à sepse precoce no período de 2010-2020

Agentes	Total	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	p valor*
Gram negativo	151	11	12	20	15	17	10	20	11	17	10	8	0,061
EGB	43	6	4	4	3	4	2	3	6	4	5	2	0,644
<i>S. aureus</i>	27	4	4	2	4	0	4	3	2	1	2	1	0,359
Total agentes identificados	221	21	20	26	22	21	16	26	19	22	17	11	-

EGB: Estreptococo grupo B

*p valor para a tendência linear 2010-2020 (ajuste de Poisson e teste de comparação múltipla de Wald)

Mortalidade

Nesta coorte a mortalidade durante a hospitalização foi de 23,6% (3391/14387), com mediana de tempo de óbito de 6 dias (3-15 dias), enquanto nos RN com sepse precoce foi de 34,6%, sendo maior na sepse confirmada em relação à clínica (47,2% vs 33,7%; $p<0,001$).

A mortalidade neonatal precoce foi de 12,3% (1792/14527) na coorte, enquanto nos RN sem sepse foi de 10% e nos RN sépticos 17,3%, sendo maior na sepse confirmada do que na clínica (28,8% vs 16,6%; $p<0,001$). Dentre os óbitos neonatais até o 6º dia de vida, a sepse foi a causa terminal do óbito em 82% dos RN com sepse confirmada e em 50% dos RN com sepse clínica.

Ao longo dos anos a mortalidade neonatal precoce dos RN sépticos diminuiu, porém não significativamente ($p=0,264$) com o maior percentual de óbitos (22,2%) em 2011 e o menor (15,1%) em 2020.

Ao comparar os 18 centros verificou-se que a mortalidade neonatal precoce dos RN sépticos variou de 9,5% a 31,1% ($p<0,001$), como mostra a Figura 5.

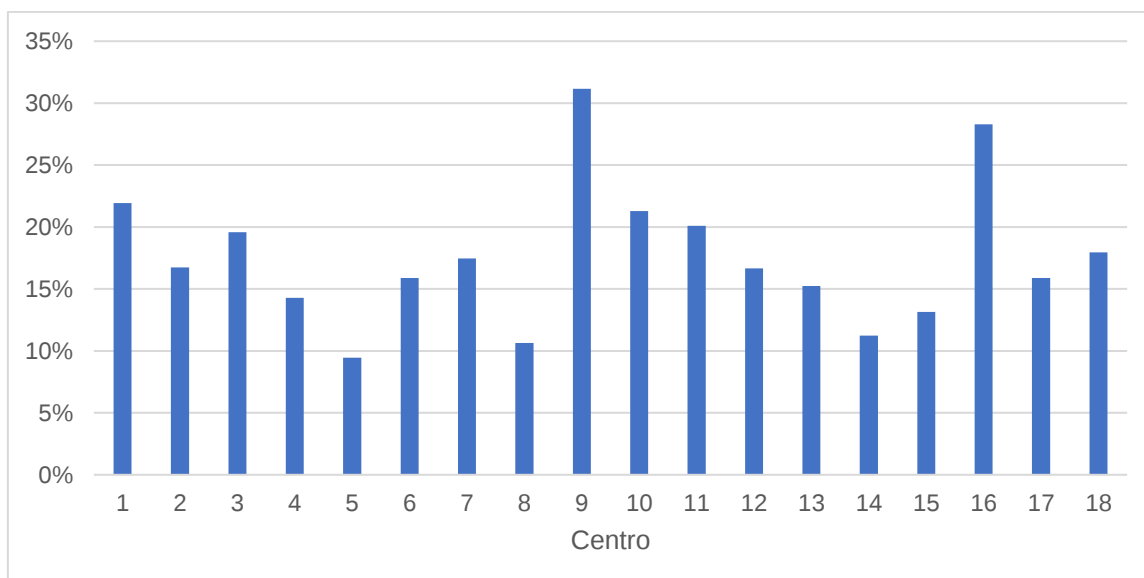


Figura 5. Mortalidade neonatal precoce dos RN sépticos nos 18 centros da RBPN.

A mortalidade neonatal precoce variou em função do agente etiológico, destacando-se o elevado percentual de óbitos na sepse por *Estreptococo* do grupo B (38%) e Gram negativos (35%). Na SP por *S. aureus*, 1 RN (4%) morreu com 6 dias de vida e houve 2 casos de sepse precoce por fungo, sendo que um RN morreu com 9 dias de vida.

DISCUSSÃO

Este é o maior estudo sobre sepse neonatal precoce em prematuros no Brasil, envolvendo uma amostra representativa de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso internados em 18 centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais nos últimos 10 anos, o que possibilita uma visão abrangente e uma análise crítica da sepse precoce em nosso país.

Um achado importante foi que na última década a incidência de sepse precoce permaneceu elevada, especialmente nos prematuros extremos, com uma parcela expressiva de sepse clínica, enquanto a incidência de sepse confirmada apresentou redução significativa ao longo dos anos, atingindo cifras compatíveis com as documentadas nos países de alta renda⁴ e na Rede *Vermont Oxford* que recentemente reportou incidência de 1,35% em RN muito prematuros.⁵ Esta diminuição na incidência de sepse confirmada pode sugerir melhoria nas estratégias perinatais preventivas da infecção neonatal precoce.

A alta incidência de sepse precoce clínica pode ser explicada pela dificuldade no diagnóstico, uma vez que os sintomas e os exames de triagem são inespecíficos, destacando-se que as alterações hematológicas podem estar associadas a outras afecções perinatais, como hipertensão na gestação e asfixia.¹⁰⁻¹² Assim, há tendência a superestimar o diagnóstico de sepse, sendo frequente nos primeiros dias de vida o RN pré-termo receber antibióticos por risco infeccioso, na presença de outros distúrbios não infecciosos como os distúrbios respiratórios adaptativos, a síndrome do desconforto respiratório e distúrbios hemodinâmicos como a falha de transição e a hipotensão do prematuro que podem ser tratados equivocadamente como choque séptico.^{2,13}

O uso de antibióticos nos primeiros dias de vida tanto na sepse sem cultura positiva, quanto no grupo sem sepse (34% neste estudo) é uma realidade e ainda um grande desafio em nosso meio, mas também representa uma oportunidade de melhorias, a partir da implementação de práticas destinadas ao uso criterioso de antimicrobianos. A Academia Americana de Pediatria (AAP) e *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) propõem uma abordagem da sepse precoce baseada na estratificação de risco, a fim de identificar os prematuros com menor risco para sepse, que podem ser poupados inicialmente da antibioticoterapia e mantidos sob avaliação clínica seriada.^{1,14} Estudo unicêntrico com 918 RN MBP mostrou o impacto da adesão ao guideline da AAP na redução do uso empírico de antibióticos em prematuros de MBP considerados de baixo risco para sepse precoce, ou seja, nascidos por cesariana sem trabalho de parto e com rotura oportuna de membranas ovulares. Foram considerados de baixo risco 41,5% dos RN e com a implementação do guideline houve significativa redução do uso de antibióticos nas primeiras 72 horas, sem aumento no risco de infecção/óbito.¹⁵

Estudo recente mostrou redução expressiva no uso de antibióticos após seis anos de implementação de um programa multidisciplinar de gestão de antimicrobianos, com ferramentas de qualidade e diretrizes na avaliação e tratamento da sepse e com investimento na educação continuada dos profissionais. O projeto resultou em diminuição de 34% na prescrição de antibióticos na admissão à UTIN e redução de 45% no uso por mais de 72 horas.¹⁶ Esses dados mostram o potencial de mudanças a partir de um projeto de melhoria da qualidade.

Conhecer os fatores associados à sepse é importante para estratificar o RN de maior e menor risco para infecção e adotar a conduta mais adequada. No presente estudo foram identificados vários fatores associados à SP, em concordância com os dados de literatura,^{1,7,17} destacando-se a maior chance de SP total e confirmada na presença de rotura prematura de membranas > 18 horas e na corioamnionite, que são fatores clássicos de risco.

Houve também aumento no risco de sepse precoce confirmada nos RN de mães diabéticas, um achado interessante, que merece ser investigado em novos estudos, pois é pouco descrito na literatura, tendo sido documentado como um novo fator de risco para sepse precoce por EGB em um estudo populacional sueco.¹⁸ A associação entre má vitalidade ao nascimento e sepse precoce não implica em uma relação direta causa-efeito, e deve ser interpretada com cautela, pois a má vitalidade pode ser consequência da presença de infecção ao nascimento.

Por outro lado, a hipertensão na gestação e a gemelaridade, que são causas não infecciosas de nascimento prematuro, bem como o nascimento por cesariana, diminuiriam o risco de SP. O *National Institute for Health and Care Excellence*, do Reino Unido, propõe um protocolo de atendimento ao RN com suspeita de sepse, baseado nas manifestações clínicas e nos fatores de risco, considerando como alto risco (bandeira vermelha) a presença de infecção suspeita ou confirmada em um dos gêmeos no caso de gestações múltiplas, e como outros fatores de risco: colonização materna por EGB ou infecção por EGB em filho prévio, trabalho de parto espontâneo antes de 37 semanas, rotura prematura de membranas em nascimentos pré-termo ou > 24 horas no termo, febre materna intraparto e corioamnionite.¹⁴

A população deste estudo foi constituída predominantemente por recém-nascidos muito prematuros (48%), enquanto os prematuros extremos compreenderam 1/3 da amostra. Há que se destacar que a incidência de sepse foi inversamente proporcional à idade gestacional acometendo praticamente metade dos prematuros extremos, com cifras decrescentes e inferiores a 20% a partir de 31 semanas. Esse dado pode explicar por que o risco de sepse precoce foi menor nos RN pequenos para idade gestacional, uma vez que o maior percentual de PIG ocorreu nos RN com mais que 31 semanas gestacionais.

O aumento na idade gestacional foi importante fator protetor para sepse, sendo que cada semana adicional reduziu em 7% a chance de sepse precoce e em 12% de

sepse confirmada. Essa relação inversa da incidência de sepse precoce com a idade gestacional é bem documentada na literatura.^{1,4,5,17} No estudo da rede *Vermont* a incidência de SP variou de 45,4 casos/1000 nascidos vivos (nv) em ≤ 23 semanas para 3,8 casos/1000nv em RN com 29 semanas.⁵ No Brasil, um estudo recente mostrou incidência muito mais elevada, de 20,5 casos/1000nv em prematuros < 32 semanas, diminuindo para 5,6 casos/1000nv entre 32 e 36 semanas e 1,5 casos/1000nv nos RN de termo.¹⁷

Outro resultado importante neste estudo foi a grande variabilidade na incidência (7,7% a 68,3%) e na mortalidade (9,5% a 31,1%) da sepse precoce entre os 18 centros universitários da RBPN. Alguns centros tiveram baixa incidência e alta mortalidade e outros alta incidência e baixa mortalidade, sugerindo que em alguns serviços o diagnóstico pode ser supervalorizado e os RN tratados desnecessariamente. Essa variabilidade é esperada e reflete diferenças nas práticas e condutas obstétricas e neonatais adotadas em cada centro, porém a alta incidência de sepse precoce é um dado preocupante, pois implica no uso precoce e prolongado de antibióticos, o que pode modificar o microbioma, aumentando o risco de infecções tardias e a resistência antimicrobiana, além de elevar o número e a duração de procedimentos invasivos e dolorosos, bem como prolongar o tempo de hospitalização.¹³

A sepse confirmada também variou bastante entre os centros (0,5 a 4,7%), o que pode refletir diferentes estratégias obstétricas para prevenção de infecção neonatal precoce, ou diferentes graus de investimento neonatal na confirmação do diagnóstico da sepse. Essas diferenças devem incentivar cada centro a identificar as causas e propor intervenções para melhoria. A diversidade nas taxas de sepse precoce entre centros é também documentada na literatura, com variação de 0,39 a 6,25 casos por 1000 nascidos vivos no estudo do NICHD.⁴

Um dado preocupante no presente estudo foi o perfil microbiológico da SP que se manteve estável na última década, com predomínio dos agentes Gram negativos, responsáveis por 66% das hemoculturas positivas, e associados com alta mortalidade (35%). O aumento de sepse precoce por Gram negativos em prematuros, especialmente por *E. coli*, sua maior resistência aos antimicrobianos e elevada mortalidade tem sido alertado na literatura, não apenas nos países de média-baixa renda.^{4-6,19,20} Estudo da rede *Vermont* sobre sepse precoce no período de 2018-2019 mostrou resultados similares aos nossos, com mortalidade de 32,5% nos prematuros

sépticos, identificação de Gram negativos em 68% das hemoculturas positivas, com destaque para a *E. coli* (47%), seguida por 19% de estreptococo do grupo B e 6% de *S. aureus*.⁵ Também no estudo do NICHD, entre 2015 e 2017, os Gram negativos foram os principais agentes da SP em prematuros (66,4%), especialmente a *E. coli* (51%), que apresentou alta resistência à ampicilina (74%), principalmente em prematuros (83% vs 37,5%; $p < 0,001$).⁴ Esses dados mostram a importância de conhecer o perfil microbiológico e vigiar o padrão de resistência antimicrobiana em cada unidade neonatal.

No presente estudo a mortalidade dos prematuros com sepse precoce foi elevada, principalmente na sepse precoce confirmada, e não houve diminuição ao longo dos anos, sugerindo a necessidade das unidades neonatais da RBPN reavaliarem suas condutas nos casos de sepse com hemocultura positiva, com ênfase na vigilância do padrão de resistência bacteriana.^{4,5} A mortalidade neonatal precoce atingiu 35% nos casos de sepse por Gram negativos e 38% por estreptococo do grupo B (EGB). A literatura mostra alta mortalidade na sepse por Gram negativos, porém refere mortalidade menor pelo EGB, provavelmente por ser este um agente mais prevalente em prematuros tardios e RN de termo.^{4,5,17}

Este estudo tem algumas limitações por utilizar um banco de dados, o que restringe as variáveis do estudo às informações disponíveis no banco, não possibilita estabelecer a relação temporal precisa da sepse com a mortalidade. Entretanto, a avaliação da causa terminal do óbito evidenciou a importância da sepse precoce confirmada ou clínica na mortalidade neonatal precoce. Outra limitação refere-se à definição de sepse, que foi proposta de acordo com os critérios de RBPN, porém cada centro possui autonomia no diagnóstico de sepse, incluindo aspectos relacionados à hemocultura como o número, tempo de coleta e método utilizado.

Como pontos fortes do estudo destaca-se que as informações do banco de dados são bastante detalhadas, com rigoroso controle de qualidade e alta confiabilidade dos dados, além disso o estudo abrangeu um período de 11 anos, com casuística muito ampla, refletindo a realidade da última década em 18 centros universitários distribuídos em 3 regiões do país. Esses aspectos garantem a validade interna e externa deste estudo, que traz importante contribuição quanto ao conhecimento do perfil epidemiológico da sepse precoce em prematuros de muito

baixo peso, e pode nortear iniciativas de qualidade, visando diminuir a incidência deste grave problema.

As diferenças entre os centros quanto à incidência e mortalidade da sepse precoce, e os fatores associados à sepse identificados neste estudo, constituem uma oportunidade para que cada centro reavalie seu critério diagnóstico de sepse precoce e seus procedimentos assistenciais, visando implementar as boas práticas. Como já consagrado na literatura, o início precoce da dieta com leite materno e o uso criterioso de antibióticos na situação de risco infeccioso são boas práticas, que podem melhorar a evolução dos prematuros de muito baixo peso.^{16,21}

A sepse precoce está relacionada a vários fatores, alguns modificáveis e outros difíceis de modificar, como a prematuridade, baixo peso, fatores maternos e gestacionais, assim, o enfrentamento deste problema deve ser multiprofissional, com atuação conjunta das equipes obstétrica e neonatal visando a prevenção da sepse e melhora no prognóstico neonatal.

5. CONCLUSÃO

A incidência e mortalidade da sepse precoce em RN pré-termos de muito baixo peso foram elevadas na última década. A mortalidade não diminuiu, mas houve redução na incidência de sepse confirmada.

A incidência e mortalidade da sepse precoce tiveram grande variabilidade entre os centros, sugerindo oportunidades de melhoria nas práticas assistenciais e condutas.

A incidência foi inversamente proporcional à idade gestacional, e cerca de metade dos prematuros extremos tiveram sepse precoce.

As características dos RN com sepse confirmada e clínica tiveram poucas diferenças, porém a mortalidade foi mais elevada na sepse confirmada.

Vários fatores gestacionais e perinatais associaram-se à sepse, alertando para a contribuição dos cuidados adequados no pré-natal e ao nascimento, na prevenção deste problema.

O perfil microbiológico da sepse precoce não se alterou na última década, com predomínio dos agentes Gram negativos que tiveram alta mortalidade.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; Committee on fetus and newborn; Committee on infectious diseases. Management of neonates born at $\leq 34\frac{6}{7}$ weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182896. doi: 10.1542/peds.2018-2896.
2. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):215-27.
3. Vatne A, Hapnes N, Stensvold HJ, Dalen I, Guthe HJ, Støen R, et al; Norwegian Neonatal Network. Early Empirical Antibiotics and Adverse Clinical Outcomes in Infants Born Very Preterm: A Population-Based Cohort. *J Pediatr*. 2023;253:107-14.e5.
4. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies. *JAMA Pediatr*. 2020;174(7):e200593. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0593. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):212.
5. Flannery DD, Edwards EM, Puopolo KM, Horbar JD. Early-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2021;148(4):e2021052456. doi: 10.1542/peds.2021-052456.
6. Duggan HL, Chow SSW, Austin NC, Shah PS, Lui K, Tan K; Australian and New Zealand Neonatal Network; on behalf of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Early-onset sepsis in very preterm neonates in Australia and New Zealand, 2007-2018. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023;108(1):31-7.
7. Caldas JPS, Montera LC, Calil R, Marba STM. Temporal trend in early sepsis in a very low birth weight infants' cohort: an opportunity for a rational antimicrobial use. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(4):414-9.
8. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth charts of preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
9. 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(1):92-100.

10. Marins LR, Anizelli LB, Romanowski MD, Sarquis AL. How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(7):1205-12.
11. Rath S, Narasimhan R, Lumsden C. C-reactive protein (CRP) responses in neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):F172.
12. Howman RA, Charles AK, Jacques A, Doherty DA, Simmer K, Strunk T, et al. Inflammatory and haematological markers in the maternal, umbilical cord and infant circulation in histological chorioamnionitis. *PLoS One.* 2012;7(12):e51836. doi: 10.1371/journal.pone.0051836.
13. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S; members of the 10th SIBEN Clinical Consensus. Suspected neonatal sepsis: tenth clinical consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Neoreviews.* 2020;21(8):e505-e534. doi: 10.1542/neo.21-8-e505.
14. Paul SP, Khattak H, Kini PK, Heaton PA, Goel N. NICE guideline review: neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NG195). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2022;107(4):292-7.
15. Garber SJ, Dhudasia MB, Flannery DD, Passarella MR, Puopolo KM, Mukhopadhyay S. Delivery-based criteria for empiric antibiotic administration among preterm infants. *J Perinatol.* 2021;41(2):255-62.
16. Kahn DJ, Perkins BS, Barrette CE, Godin R. Reducing Antibiotic Use in a Level III and Two Level II Neonatal Intensive Care Units Targeting Prescribing Practices for Both Early and Late-onset Sepsis: A Quality Improvement Project. *Pediatr Qual Saf.* 2022;7(3):e555. doi: 10.1097/pq9.0000000000000555.
17. Okumura MC, Aragon DC, Carvalheiro CG, Quintana SM, Mussi-Pinhata MM. High Incidence Rates of Early-onset Bacterial Sepsis in Infants Born in Two Brazilian Maternities: A 15-year Retrospective Analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2024. doi: 10.1097/INF.00000000000004196.
18. Håkansson S, Källén K. Impact and risk factors for early-onset group B streptococcal morbidity: analysis of a national, population-based cohort in Sweden 1997-2001. *BJOG.* 2006;113(12):1452-8.

19. Piening BC, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. Pathogen-specific mortality in very low birth weight infants with primary bloodstream infection. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180134. doi: 10.1371/journal.pone.0180134.
20. Wen SCH, Ezure Y, Rolley L, Spurling G, Lau CL, Riaz S, et al. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003787. doi: 10.1371/journal.pmed.1003787.
21. Thoene M, Anderson-Berry A. Early Enteral Feeding in Preterm Infants: A Narrative Review of the Nutritional, Metabolic, and Developmental Benefits. *Nutrients*. 2021;13(7):2289. doi: 10.3390/nu13072289.

CAPÍTULO 2. SEPSE TARDIA

Perfil epidemiológico da sepsse tardia em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso, na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, de 2010 a 2020

Perfil epidemiológico da sepse neonatal tardia em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso, na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, de 2010 a 2020

RESUMO

Introdução: A sepse tardia (ST) é uma das principais causas de morbimortalidade neonatal. **Objetivo:** Avaliar o perfil epidemiológico, microbiológico e o prognóstico da ST confirmada e clínica em RN pré-termos de muito baixo peso (PT-MBP) em 18 Unidades da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN), de 2010 a 2020. **Método:** Coorte multicêntrica com PT-MBP entre 22-36 semanas, peso de nascimento entre 400-1499g, sem malformações maiores/infecções congênitas, internados por mais de 72h de vida, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Variáveis: maternas, gestacionais, neonatais e agentes etiológicos. Desfecho: ST (confirmada e clínica); mortalidade e morbidades graves. Estatística: Teste do Qui-quadrado e t-student para comparação entre grupos, regressão logística múltipla por stepwise e modelo de Poisson com teste de Wald para tendência temporal. **Resultados:** Incluídos 13439 RN, com idade gestacional (IG) de 29 ± 3 semanas e peso 1079 ± 275 g. A incidência de ST nos 18 centros foi 43,8% (variação: 27,3-64,9%), com 24,6% de ST confirmada e 19,2% de clínica. Gram positivos foram os agentes mais frequentes (64%), com 49% de estafilococo coagulase negativa. Gram negativos foram isolados em 27% e fungos em 9%, ambos com alta mortalidade. Ao longo dos anos houve diminuição dos fungos e aumento dos Gram negativos; houve também redução da ST clínica, mas a confirmada aumentou. Várias práticas assistenciais associaram-se à ST. A incidência e mortalidade diminuíram com o aumento da IG. A mortalidade na ST foi 24,8% (variação: 15,9-40,3%), sem redução durante a década. A ST aumentou o risco de óbito na internação (OR 1,41 [1,27-1,56]) e de morbidades graves: leucomalácia cística (OR 2,72 [2,31-3,22]), retinopatia da prematuridade ≥ 2 (OR 2,64 [2,29-3,05]) e displasia broncopulmonar (OR 3,91 [3,48-4,40]). **Conclusão:** A incidência e mortalidade da ST foram elevadas nos PT-MBP da RBPN, com grande variabilidade entre os centros. Na última década houve diminuição da ST clínica, mas aumento da confirmada, especialmente por Gram negativos, sem redução da mortalidade. A ST teve forte impacto na mortalidade e na sobrevida com morbidades graves, reforçando a importância de medidas de prevenção da sepse nos PT-MBP.

Palavras-chave: Sepse neonatal; Recém-nascido de muito baixo peso; Epidemiologia; Estudo multicêntrico

ABSTRACT

Introduction: Late-onset sepsis (LOS) is one of the main causes of neonatal morbidity and mortality. **Objective:** To evaluate the epidemiological, microbiological profile, and prognosis of confirmed and clinical LOS in very low birth weight (VLBW) preterm infants across 18 units of the Brazilian Neonatal Research Network (RBPN), from 2010 to 2020. **Method:** A multicentric cohort with VLBW infants between 22-36 weeks, birth weight between 400-1499g, without major malformations/congenital infections, hospitalized for more than 72 hours of life, following approval from the Research Ethics Committee. Variables: maternal, gestational, neonatal, and etiological agents. Outcomes: LOS (confirmed and clinical); mortality and severe morbidities. Statistics: Chi-square test and t-student for group comparison, stepwise multiple logistic regression, and Poisson model with Wald test for temporal trend. **Results:** Included 13,439 newborns, with gestational age (GA) of 29 ± 3 weeks and weight 1079 ± 275 g. The incidence of LOS in the 18 centers was 43.8% (range: 27.3-64.9%), with 24.6% confirmed LOS and 19.2% clinical LOS. Gram-positive bacteria were the most frequent agents (64%), with 49% of coagulase-negative staphylococci. Gram-negative bacteria were isolated in 27% and fungi in 9%, both with high mortality. Over the years, there was a decrease in fungi and an increase in Gram-negative bacteria; there was also a reduction in clinical LOS, but confirmed cases increased. Various care practices were associated with LOS. The incidence and mortality decreased with increasing GA. Mortality in LOS was 24.8% (range:15.9-40.3%), with no reduction over the decade. LOS increased the risk of death during hospitalization (OR 1.41 [1.27-1.56]) and of severe morbidities: cystic leukomalacia (OR 2.72 [2.31-3.22]), retinopathy of prematurity $\geq$ grade 2 (OR 2.64 [2.29-3.05]), and bronchopulmonary dysplasia (OR 3.91 [3.48-4.40]). **Conclusion:** The incidence and mortality of LOS were high in VLBW infants of the RBPN, with great variability between centers. Over the last decade, there was a decrease in clinical LOS, but an increase in confirmed cases, especially by Gram-negative bacteria, with no reduction in mortality. LOS had a significant impact on mortality and survival with severe morbidities, reinforcing the importance of sepsis prevention measures in VLBW infants.

Keywords: Neonatal sepsis; Very low birth weight infant; Epidemiology; Multicenter study

1. INTRODUÇÃO

A sepse tardia (ST) é uma das principais causas de morbimortalidade no período neonatal, aumentando 2 a 3 vezes a chance de morte em recém-nascidos (RN) pré-termos.¹ A sepse neonatal é classificada como tardia quando se manifesta após 48-72 horas de vida, e tem como principais fatores de risco prematuridade e baixo peso ao nascer, procedimentos assistenciais como o uso de cateteres vasculares, ventilação mecânica, nutrição parenteral, drenos, cirurgias, uso inadequado e/ou prolongado de antibióticos, infecções prévias, comprometimento do estado nutricional e fatores relacionados à infraestrutura da unidade, incluindo a superlotação e a insuficiência de recursos humanos.²⁻⁴

Estudo multicêntrico da *Vermont Oxford Network* com 118.650 RN pré-termos de muito baixo peso e idade gestacional de 22 a 29 semanas, no período de 2018 a 2020, mostrou incidência de 8,9% de sepse tardia confirmada, aumentando para 32,2% quando avaliados apenas os prematuros ≤ 23 semanas de gestação. Os 10.501 prematuros com sepse tardia tiveram 12.117 agentes isolados, a maioria deles foram organismos Gram positivos (62,9%) especialmente o estafilococo coagulase negativa (29,3%) e o *Staphylococcus aureus* (23%), seguidos de Gram negativos (32%) e fungos (5,1%), sendo que quanto menor a idade gestacional, maior foi a proporção de sepse por Gram negativos e fungos.⁵

Estudo do *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), avaliou uma coorte de 34.636 prematuros com idade gestacional de 22 a 28 semanas, no período de 1993 a 2012 e mostrou que a sepse tardia confirmada foi inversamente proporcional à idade gestacional, acometendo 20% dos prematuros com 28 semanas e 61% daqueles com 22 semanas. A partir de 2005 a incidência da sepse diminuiu em cada faixa de idade gestacional: nos prematuros com 24 semanas houve redução de 54% para 40%; com 26 semanas a variação foi de 37% para 27% e com 28 semanas diminuiu de 20% para 8%.²

A hemocultura é o padrão ouro para confirmar o diagnóstico de sepse neonatal, porém sua positividade é variável em função de diversos aspectos, incluindo a indicação para o exame, o número e momento de coleta, volume de sangue obtido e adequação dos meios e técnicas de cultura.^{6,7} Além disso, é necessário um tempo, geralmente de 24-48 horas para ocorrer o crescimento do agente na hemocultura.⁸ Assim, devido à gravidade da sepse, muitos RN com sinais e sintomas sugestivos,

recebem antibioticoterapia independente da positividade em hemocultura, porém, a falta de um diagnóstico preciso pode resultar em uso prolongado ou desnecessário de antibióticos, aumentando o risco de complicações no curto e longo prazo, como resistência bacteriana, disbiose, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, morte, atopia e obesidade.⁷

Embora a literatura foque na sepse neonatal tardia confirmada, a sepse clínica tem sido abordada recentemente em estudos que alertam para a sua frequência e sua contribuição no aumento da morbimortalidade.⁹⁻¹¹

No estudo do NICHD (2006 a 2014) com 3940 prematuros entre 22 e 26 semanas de gestação e peso ao nascer até 1000g, a incidência de ST clínica foi o dobro da confirmada (41% vs 20%). A mortalidade foi maior na ST confirmada (RR: 1,14 [1,05–1,25]) e apesar de não ter sido observada diferença no neurodesenvolvimento entre os grupos sepse clínica e confirmada entre 18 e 26 meses de idade corrigida, os RN com ST clínica apresentaram piores desfechos neurológicos comparados aos RN sem sepse (1,17 [1,04–1,31]).¹⁰

Estudo da Rede Brasileira de Pesquisa Neonatais (RBPN) incluindo 1507 RN de muito baixo peso ao nascer, com idade gestacional entre 23 e 33 semanas internados em 8 unidades neonatais de hospitais públicos universitários no período de 2006 a 2008, mostrou incidência de 24% de ST confirmada, variando de 15 a 39% entre os centros, e 23% de ST clínica (variação de 16 a 40%). Os principais fatores de risco para sepse foram relacionados à prática assistencial, como o uso de cateter venoso central, a ventilação mecânica, o uso de antibióticos nas primeiras 72 horas de vida e os dias de uso de nutrição parenteral. A mortalidade no grupo sepse confirmada foi de 26,6% com variação de 13,6 a 43,9% entre os centros e no grupo sepse clínica foi maior ainda, atingindo cifras de 34,2% (16,7 a 49,4%). No grupo não infectado a mortalidade foi de 9,4%.¹²

Em outro estudo nacional de coorte, unicêntrico, envolvendo 752 prematuros de 23 a 33 semanas de gestação e peso entre 400 e 1500g, internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) de um hospital público universitário do estado de São Paulo, no período de 2008 a 2017, a incidência de ST (clínica e confirmada) foi de 39% e a mortalidade foi 28%. A sepse clínica apresentou incidência menor que a confirmada (10% vs 29%), porém a mortalidade foi maior na sepse clínica (42% vs

23%, $p < 0,001$), assim como as morbidades neonatais associadas (displasia broncopulmonar, hemorragia peri-intraventricular grave e leucomalácia cística).¹¹

A incidência e a morbimortalidade da sepse neonatal variam em função do período, do grau de desenvolvimento do país, e de características locais como: perfil microbiológico, esquemas de antibioticoterapia, procedimentos e rotinas assistenciais, além das condições de infraestrutura e de recursos humanos das unidades neonatais.^{2-4,12-14}

Estudos epidemiológicos sobre sepse neonatal tardia no Brasil são escassos, geralmente unicêntricos, e não há dados recentes em amostra representativa de RN pré-termo de MBP. Dessa forma, o estudo justifica-se pela necessidade de avaliar o cenário atual da ST nesta população no país, para nortear as estratégias necessárias e definir as ações prioritárias nas unidades neonatais, bem como direcionar políticas públicas de saúde no enfrentamento deste problema.

2. OBJETIVOS

Geral:

Avaliar o perfil epidemiológico, microbiológico e o prognóstico no curto prazo da sepse tardia em RN pré-termos de muito baixo peso nas Unidades da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPn), no período de 2010 a 2020.

Específicos:

- Apresentar a tendência temporal da sepse tardia e sua mortalidade na última década.
- Descrever a incidência e mortalidade da sepse tardia confirmada e clínica nas unidades neonatais.
- Verificar a incidência e mortalidade da sepse tardia em função da idade gestacional.
- Analisar a distribuição dos principais agentes etiológicos e a mortalidade em função dos mesmos.
- Identificar os fatores associados à sepse tardia.
- Avaliar o impacto da sepse tardia no prognóstico de morte ou morbidades graves no curto prazo.

3. MÉTODO

Estudo multicêntrico com uma coorte de prematuros de muito baixo peso (peso ao nascer $< 1500\text{g}$) internados em 18 Unidades da Rede Brasileira de Pesquisas

Neonatais, no período de 2010 a 2020, após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição proponente da pesquisa (CAAE nº 48043321.7.0000.5411) e concordância das instituições participantes. Nenhum paciente ou instituição foi identificado. Os dados foram coletados prospectivamente, armazenados no banco de dados da RBPN e analisados retrospectivamente.

Todas as 18 Unidades Neonatais estão localizadas em hospitais universitários (centros) que são referência para gestações de alto risco, atendendo pacientes do Sistema Único de Saúde. Esses hospitais estão distribuídos em 3 regiões do Brasil: nordeste, sudeste e sul.

População do estudo: critérios de elegibilidade, inclusão e exclusão

Foram elegíveis todos os RN de muito baixo peso, admitidos nas Unidades dos 18 centros da RBPN, nascidos ou não no serviço, no período de 1º de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2020. Foram incluídos no estudo aqueles que preencheram os seguintes critérios:

- Idade gestacional de 22 a 36 semanas e 6 dias;
- Peso de nascimento entre 400 e 1499g;
- Ausência de malformações congênitas maiores ou infecção congênita;
- Permanecer internado na unidade após 72 horas de vida.

A ausência de informações sobre a sepse foi considerada perda da coorte.

Sepse tardia foi definida, conforme os critérios adotados na RBPN, como sinais clínicos de sepse (instabilidade de temperatura, distúrbios cardiorrespiratórios ou gastrointestinais, letargia ou irritabilidade) com evidência laboratorial (anormalidades no leucograma e níveis séricos aumentados dos reagentes de fase aguda) após 72 horas de vida, sendo definida sepse confirmada quando identificado o agente etiológico em cultura de sangue e/ou líquido e considerada sepse clínica quando na presença de critérios clínicos e/ou laboratoriais o RN foi tratado com antibióticos sistêmicos por 5 dias ou mais, porém sem isolamento de bactérias ou fungos em hemocultura.

A sepse por estafilococo coagulase negativa foi definida pela presença concomitante de 3 critérios: sinais clínicos e laboratoriais de sepse E hemocultura positiva E terapia antimicrobiana adequada por 5 dias ou mais. Organismos contaminantes como *Micrococcus sp*, *Corynebacterium sp* e *Propionibacterium sp* não foram considerados agentes etiológicos de sepse tardia.

Os RN foram acompanhados até a alta, transferência ou óbito, em um período máximo de 120 dias. Com base no diagnóstico foram constituídos os 2 grupos de estudo: Sepsis tardia e Sem sepsis tardia. O grupo com sepsis foi subdividido em: sepsis tardia confirmada e clínica.

Todas as variáveis do estudo foram definidas conforme os critérios adotados na RBPN e foram analisadas as seguintes variáveis independentes:

- **Maternas e gestacionais:** idade, realização de pré-natal (independente do número de consultas), hipertensão na gestação, diabetes, uso de corticoide antenatal (independente do tipo e dose), tipo de gestação (única ou múltipla).

- **Dados do parto e nascimento:** tipo de parto, sexo, peso ao nascer em gramas, idade gestacional (IG) em semanas e dias (conforme a estimativa da ultrassonografia obstétrica precoce ou data precisa da última menstruação, ou na falta destes dados, pelo exame somato-neurológico do recém-nascido), pequeno para idade gestacional (PIG) (peso ao nascer menor que o percentil 10, conforme as curvas de crescimento intrauterino de Fenton),¹⁵ necessidade de reanimação ao nascer (ventilação com pressão positiva por máscara facial ou cânula traqueal), Apgar de 5º minuto < 7.

- **Neonatais:** escore de gravidade SNAPPE II (nas primeiras 24 horas de internação,¹⁶ e considerado alto se > 40), síndrome do desconforto respiratório, pneumonia adquirida, cateter umbilical (arterial ou venoso), cateter epicutâneo, uso de ventilação mecânica invasiva e não invasiva, uso de surfactante, uso de drogas vasoativas e de antibióticos nas primeiras 72 horas de vida, sepsis precoce (clínica ou confirmada), persistência do canal arterial com necessidade de tratamento (medicamentoso ou cirúrgico), cirurgia, dia de início da dieta enteral, dias de nutrição parenteral, displasia broncopulmonar (uso de oxigênio ou assistência ventilatória com 36 semanas de idade pós conceptual),¹⁷ retinopatia da prematuridade (ROP) classificada em 5 estágios conforme o Comitê de Classificação Internacional da ROP,¹⁸ sendo valorizado o estágio ≥ 2 , enterocolite necrosante grau ≥ 2 conforme critério de Bell modificado,¹⁹ hemorragia peri-intraventricular (HPIV) classificada em 4 graus conforme Papile,²⁰ sendo considerada grave os graus 3 e 4, leucomalácia periventricular cística, tempo de internação, alta ou óbito.

- Agentes etiológicos da sepse tardia

Os agentes foram agrupados em: Gram positivos (estafilococo coagulase negativa, *Staphylococcus aureus*, outros); Gram negativos e Fungos. A distribuição dos agentes foi realizada em função do total identificado nas culturas, com possibilidade de um RN apresentar mais de um episódio de sepse e por agentes diferentes.

Desfecho primário: Diagnóstico de sepse tardia: clínica e confirmada

Desfechos secundários: Agentes etiológicos da sepse tardia, morte durante a internação e em função dos agentes, e sobrevida com morbidades graves: hemorragia peri-intraventricular graus 3 e 4, displasia broncopulmonar, leucomalácia cística, ROP estágio ≥ 2 .

Análise estatística

Foi realizada a análise descritiva dos dados com o cálculo de média, desvio padrão, mediana e percentis para variáveis quantitativas; e número e proporção de eventos para variáveis categorizadas.

Associações entre os grupos (Sepse tardia e Sem sepse tardia) foram testadas pelo Teste do Qui-quadrado para as variáveis categorizadas. Para a comparação de médias foi utilizado o teste t de Student e para medianas o teste de Mann-Whitney.

As variáveis que apresentaram associação significativa na análise bivariada foram incluídas em modelos de regressão logística múltipla, utilizando a estratégia stepwise, a fim de identificar os fatores associados à sepse tardia, com controle de potenciais fatores confundidores (centro e ano de estudo), além da correção pela idade gestacional para análise do prognóstico da sepse tardia.

A tendência temporal da distribuição dos principais patógenos da sepse tardia e da mortalidade no período de 2010 a 2020 foi avaliada com ajuste em modelo de Poisson seguido do teste de comparação múltipla de Wald.

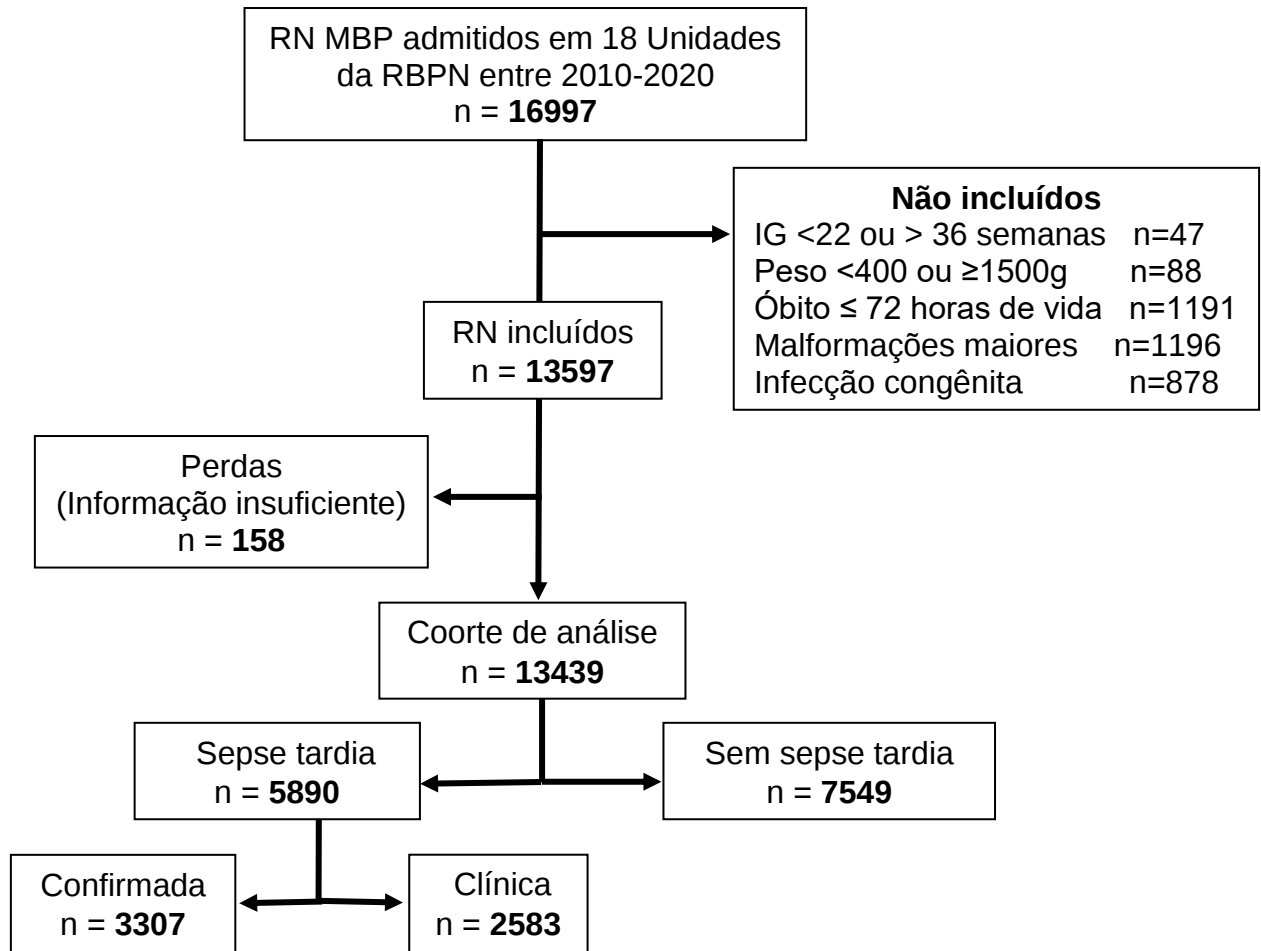
Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram feitas pelo programa SAS for Windows, v.9.4.

4. RESULTADOS

Caracterização da população de estudo

Um total de 13.439 prematuros de muito baixo peso (MBP), internados em 18 centros da RBPN entre 2010 e 2020, foram incluídos na coorte. Houve perda de 1,2% devido à insuficiente informação sobre a sepse tardia.

O fluxograma da coorte está apresentado a seguir:



A idade materna média foi de 27 anos e 94% das gestantes tiveram consultas de pré-natal. Hipertensão gestacional e diabetes na gestação foram diagnosticados em 42% e 7,3% dos casos, respectivamente. O uso de corticoide antenatal ocorreu em 79,5% dos casos, 21% das gestações foram múltiplas e cesariana foi a principal via de nascimento (68%).

A idade gestacional média desta coorte foi de 29 ± 3 semanas, sendo que 1,5% dos RN tiveram idade gestacional entre 22 e 23 semanas, 28% entre 24 e 27 semanas, 50% entre 28 e 31 semanas e 21% de 32 a 36 semanas. O peso médio ao nascer foi de 1079 ± 275 gramas, 48% dos RN foram do sexo masculino e 30% classificados como pequenos para a idade gestacional (PIG), sendo que todos os RN a partir de 33 semanas foram PIG. Ao nascimento, 65% dos prematuros necessitaram de

reanimação e 23% foram intubados em sala de parto. A mediana de SNAPPE II foi 18.

As comparações entre os grupos: sepse tardia e sem sepse tardia, bem como entre os subgrupos da sepse tardia: confirmada e clínica encontram-se nas tabelas 1 e 2 respectivamente. Na comparação dos dados de nascimento e da evolução neonatal entre os grupos sepse tardia e sem sepse tardia todas as variáveis analisadas diferiram estatisticamente (Tabela 1). No grupo ST confirmada, o peso e a idade gestacional foram menores, a morbidade foi maior e os procedimentos invasivos foram mais frequentes do que na ST clínica (Tabela 2).

Tabela 1. Dados de nascimento e evolução neonatal nos grupos: sepse tardia e sem sepse tardia.

Variáveis	Sem sepse tardia n= 7549	Sepse tardia n= 5890	p valor
Sexo masculino (%)	3530 (47)	2961 (50)	<0,001
Peso ao nascer (g)*	1167 ± 256	966 ± 257	<0,001
PIG (%)	2477 (33)	1603 (27)	< 0,001
Idade gestacional (semanas)*	30,2 ± 2,7	28,4 ± 2,5	<0,001
Corticoide antenatal (%)	6020 (80)	4608 (78)	0,034
Reanimação ao nascer (%)	4426 (59)	4358 (74)	<0,001
Intubação em sala de parto (%)	1725 (23)	2498 (42)	<0,001
SNAPPE II >40 (%)	940 (12)	1514 (26)	<0,001
SDR (%)	4491 (59)	4699 (80)	<0,001
Uso surfactante (%)	3261 (43)	4038 (69)	<0,001
Sepse precoce (%)	1888 (25)	2215 (38)	<0,001
Antibióticos <72h vida (%)	3319 (44)	3892 (66)	<0,001
Pneumonia adquirida (%)	147 (2)	986 (17)	<0,001
Meningite (%)	0 (0)	494 (8)	<0,001
Ventilação mecânica invasiva (%)	3362 (45)	4861 (83)	<0,001
Ventilação mecânica (dias)**	4 (2-7)	13 (6-30)	<0,001
Persistência do Canal Arterial (%)	791 (10)	1793 (30)	<0,001
Droga vasoativa <72 h vida (%)	959 (13)	1169 (20)	<0,001
Cateter umbilical (%)	4849 (64)	4725 (80)	<0,001
Epicutâneo (%)	4911 (65)	5141 (87)	<0,001
Cirurgias (%)	158 (2)	661 (11)	<0,001
Início dieta enteral (dias)**	2 (2-3)	3 (2-4)	<0,001
Início dieta enteral < 48h vida (%)	4605 (61)	2657 (45)	<0,001
Nutrição parenteral (dias)**	8 (6-11)	14 (10-22)	<0,001

*Média ± DP t-Student; **Mediana (Percentís) Mann-Whitney

SDR: Síndrome do Desconforto Respiratório.

Tabela 2. Dados de nascimento e evolução neonatal nos subgrupos de sepse tardia: confirmada e clínica.

Variáveis	Sepse confirmada n= 3307	Sepse clínica n= 2583	p valor
Sexo masculino (%)	1659 (50)	1302 (50)	0,838
Peso ao nascer (g)*	956 ± 257	980 ± 257	<0,001
PIG (%)	858 (26)	745 (29)	0,014
Idade gestacional (semanas)*	28 ± 2,5	29 ± 2,5	<0,001
Corticoide antenatal (%)	2586 (78)	2022 (78)	0,795
Reanimação ao nascer (%)	2487 (75)	1871 (72)	0,020
Intubação em sala de parto (%)	1425 (43)	1073 (42)	0,252
SNAPPE II > 40 (%)	864 (26)	650 (25)	0,428
SDR (%)	2701 (82)	2121 (82)	0,699
Uso surfactante (%)	2258 (68)	1780 (69)	0,596
Sepse precoce (%)	1179 (36)	1036 (40)	<0,001
Antibióticos <72h vida (%)	2149 (65)	1743 (67)	0,044
Pneumonia adquirida (%)	589 (18)	397 (15)	0,015
Ventilação mecânica invasiva (%)	2747 (83)	2114 (82)	0,228
Ventilação mecânica (dias)**	16 (6-36)	10 (5-23)	<0,001
Persistência de canal arterial (%)	1084 (33)	709 (27)	<0,001
Droga vasoativa <72 h vida (%)	627 (19)	542 (21)	0,056
Cateter umbilical (%)	2612 (79)	2113 (82)	0,006
Epicutâneo (%)	3015 (91)	2126 (82)	<0,001
Cirurgias (%)	409 (12)	252 (10)	0,002
Início dieta enteral (dias)**	3 (2-4)	3 (2-4)	0,194
Início dieta enteral < 48h vida (%)	1497 (45)	1160 (45)	0,767
Nutrição parenteral (dias)**	16 (10-25)	13 (9-19)	<0,001

*Média ± DP t-Student; **Mediana (Percentís) Mann-Whitney

SDR: Síndrome do Desconforto Respiratório.

Incidência e mortalidade da sepse tardia: tendência temporal

A incidência de ST (clínica e confirmada) nesta coorte foi de 43,8% (5890 RN), variando significativamente ao longo dos anos ($p < 0,001$), com o maior percentual de 47,2% em 2010 e o menor de 41,9% em 2019.

Sepse tardia confirmada teve incidência de 24,6% e a sepse clínica de 19,2%. A Figura 1 mostra que a ST confirmada aumentou nos últimos anos, atingindo 27,8% em 2020 ($p < 0,001$), enquanto a sepse clínica diminuiu, com menor incidência de 16,7% em 2019 ($p < 0,001$).

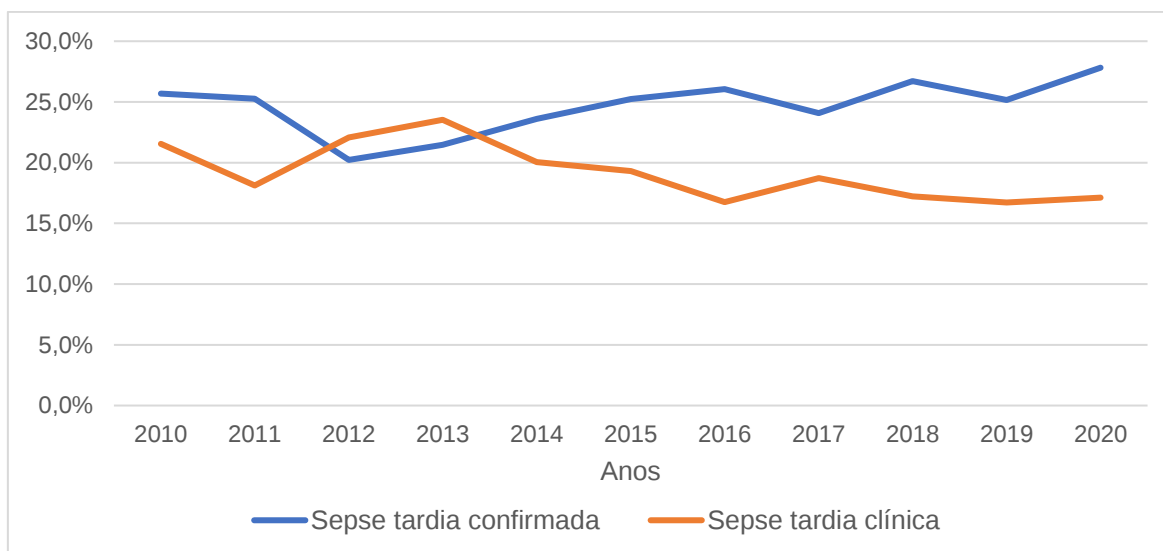


Figura 1. Incidência da sepse tardia confirmada e clínica em 18 centros da RBPN no período de 2010 a 2020.

A mortalidade geral da coorte durante a hospitalização foi de 17,4% (2341/13439 RN), com mediana de tempo de óbito de 10 dias (6-23 dias). Nos RN com sepse tardia a mortalidade foi de 24,8%, sendo maior na sepse clínica em relação à confirmada (26,4% vs 23,5%; $p=0,010$).

A sepse foi a causa terminal do óbito em 58% da coorte deste estudo, e foi a causa terminal em 81% dos RN com ST confirmada e em 70% dos RN com ST clínica.

Ao longo dos anos a mortalidade nos RN sépticos variou de 19,7% a 28,5%, sem significância estatística ($p=0,161$). A Figura 2 mostra a variação da mortalidade por sepse confirmada ($p=0,490$) e clínica ($p=0,270$).

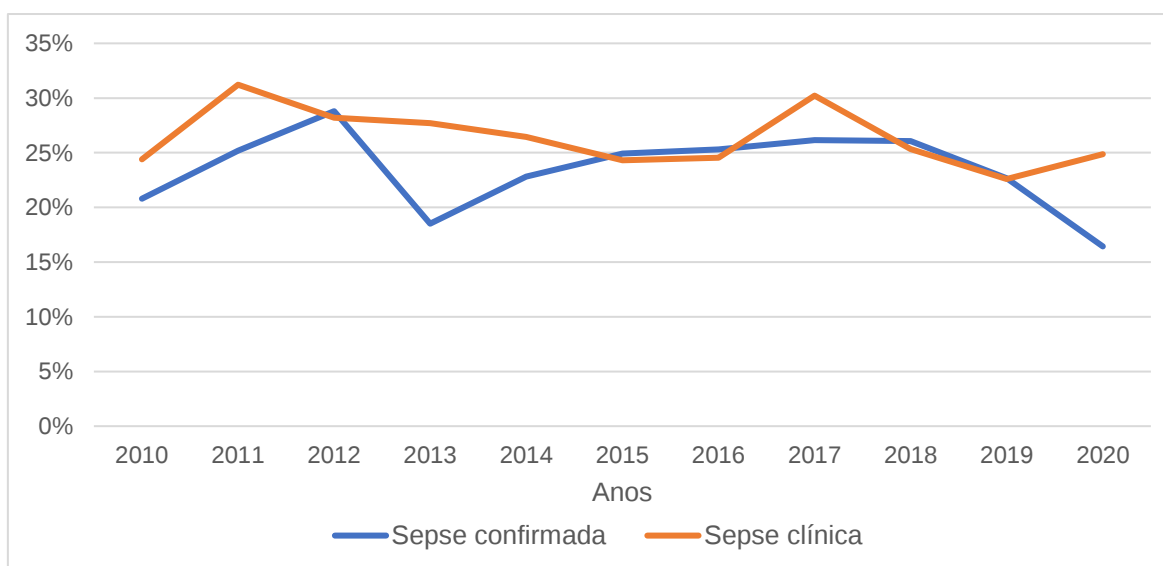


Figura 2. Mortalidade da sepse tardia confirmada e clínica em 18 centros da RBPN no período de 2010 a 2020.

Incidência e mortalidade da sepse tardia: variação entre os centros

Na Figura 3 verifica-se a grande variação entre os centros, quanto à incidência de sepse tardia total, de 27,3% até 64,9% ($p<0,001$). A sepse confirmada variou de 13,1% a 48,9% ($p<0,001$) e a sepse clínica de 9,6% a 31,6% ($p<0,001$).

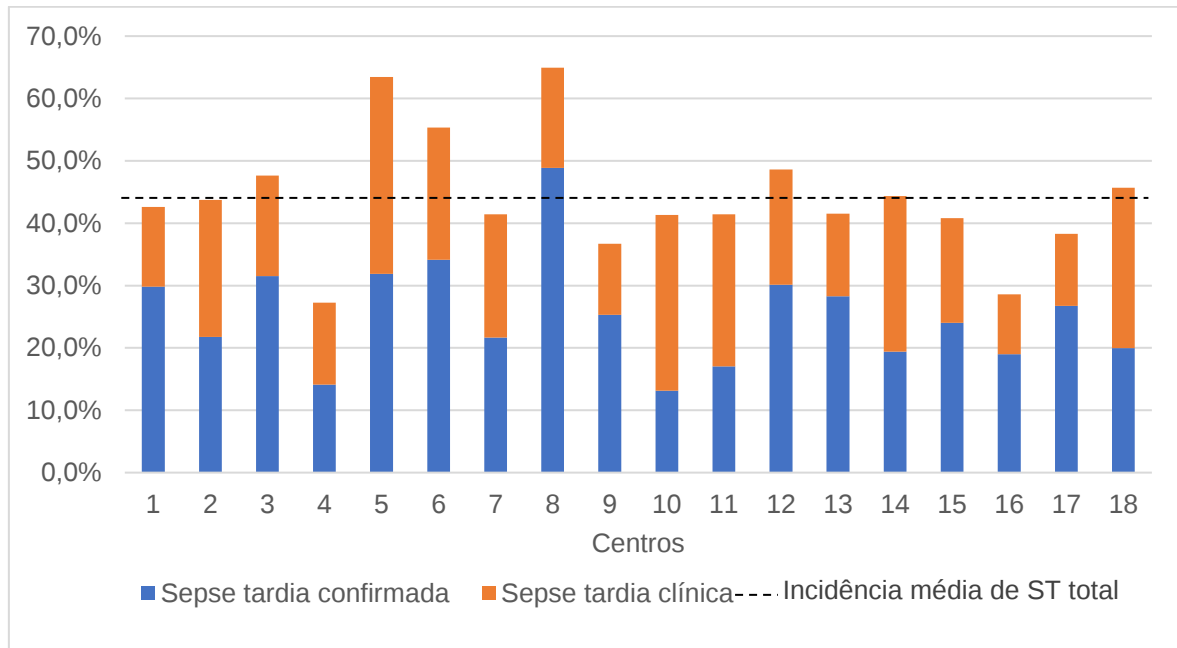


Figura 3. Incidência de sepse tardia total, confirmada e clínica em cada centro da RBPN no período de 2010 a 2020.

A Figura 4 apresenta o percentual de óbitos na sepse tardia confirmada e clínica por centro, mostrando grande variabilidade na mortalidade dos RN sépticos entre os 18 centros ($p<0,001$).

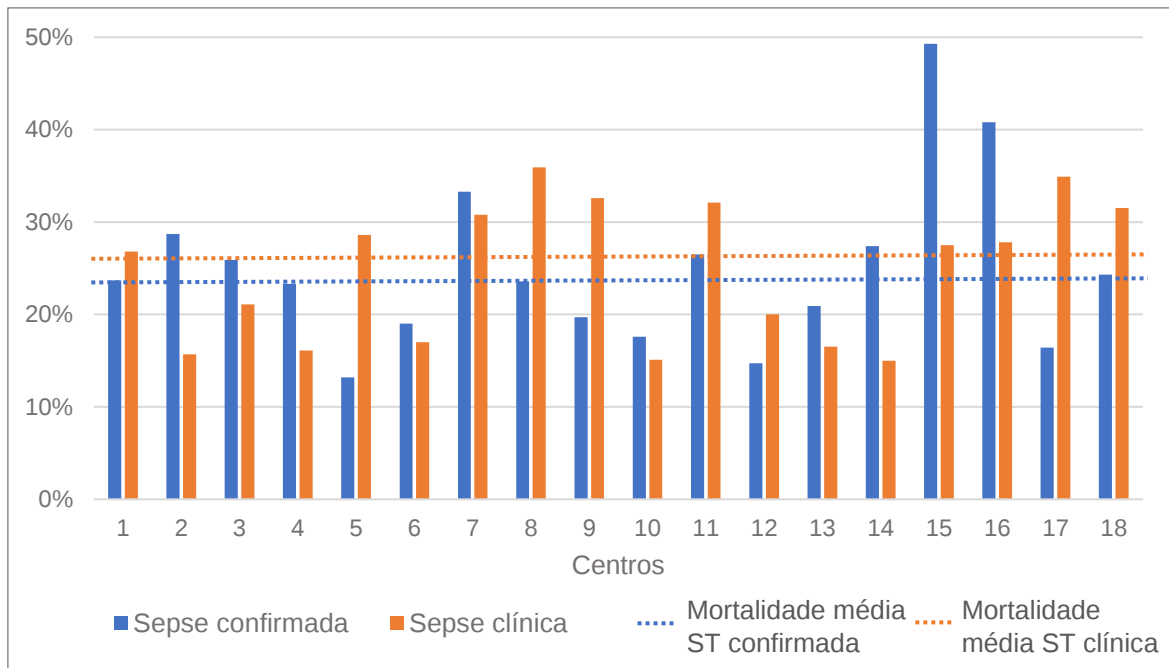


Figura 4. Mortalidade da sepse tardia confirmada e clínica em cada centro da RBPN no período de 2010 a 2020.

Incidência e mortalidade da sepse tardia em função da idade gestacional

A incidência de sepse confirmada e clínica conforme a idade gestacional está apresentada na Figura 5. A partir de 24 semanas, houve diminuição progressiva com o aumento da idade gestacional, variando de 70,4% (24 semanas) a 13,8% (36 semanas) ($p < 0,001$).

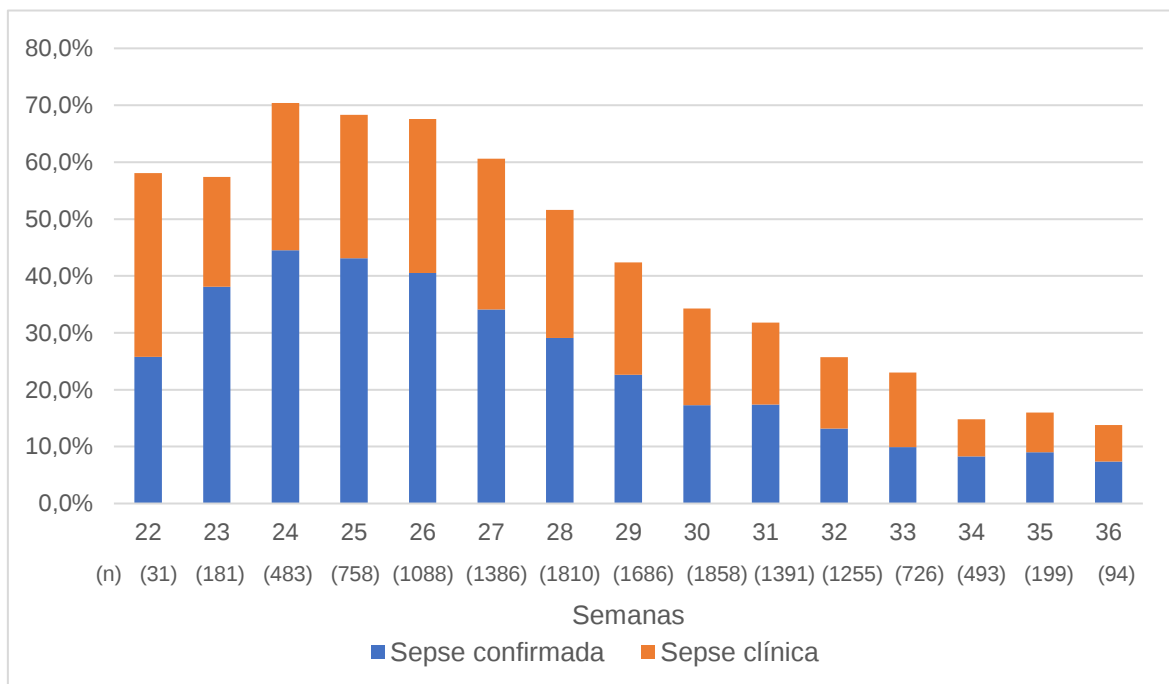


Figura 5. Incidência de sepse tardia total, confirmada e clínica, de acordo com a idade gestacional. (n= número total de RN por idade gestacional)

A Figura 6 mostra a mortalidade da sepse confirmada e clínica de acordo com a idade gestacional, com destaque para a alta mortalidade dos prematuros sépticos entre 22 e 24 semanas de gestação, diminuindo a partir de então conforme o aumento da idade gestacional. Entretanto houve aumento na mortalidade da sepse clínica em prematuros tardios, especialmente nos de 36 semanas de gestação.

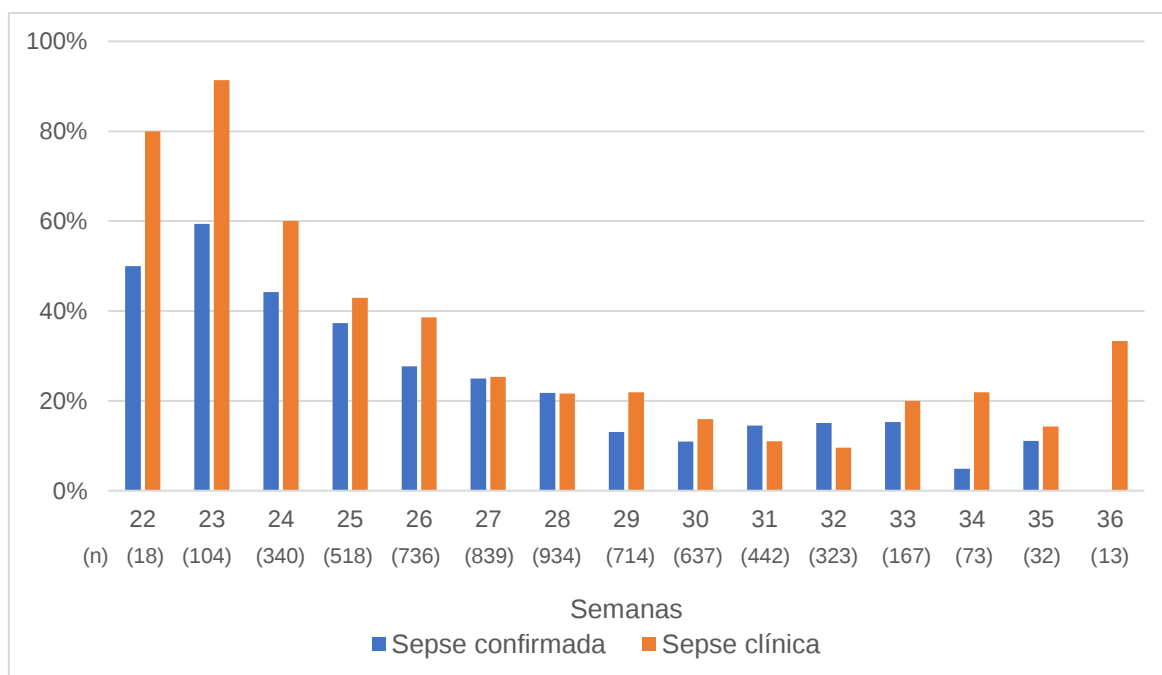


Figura 6. Mortalidade da sepse tardia confirmada e clínica de acordo com a idade gestacional no período de 2010 a 2020.

(n= número total de RN com sepse tardia por idade gestacional)

Agentes etiológicos da sepse tardia: tendência temporal e mortalidade

A sepse tardia confirmada ocorreu em 3307 RN, nos quais foram isolados 4164 agentes. Dentre os agentes isolados os Gram positivos foram os mais frequentes (64%), representados principalmente pelo estafilococo coagulase negativa (49%), seguido dos Gram negativos (27%) e fungos (9%). O *Staphylococcus aureus* foi identificado em 12% das culturas, e em 2,5% (105 culturas) foram isolados outros agentes Gram positivos, principalmente o enterococo (n=64) e o estreptococo do grupo B (n=28).

Ao longo dos anos, houve diminuição da sepse por fungos ($p=0,003$) e aumento dos Gram negativos ($p < 0,001$), enquanto o estafilococo coagulase negativa (ECN) e o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) permaneceram estáveis ($p=0,613$ e $p=0,232$, respectivamente). A tendência da frequência dos principais agentes da sepse tardia no período 2010 a 2020 está apresentada na Figura 7.

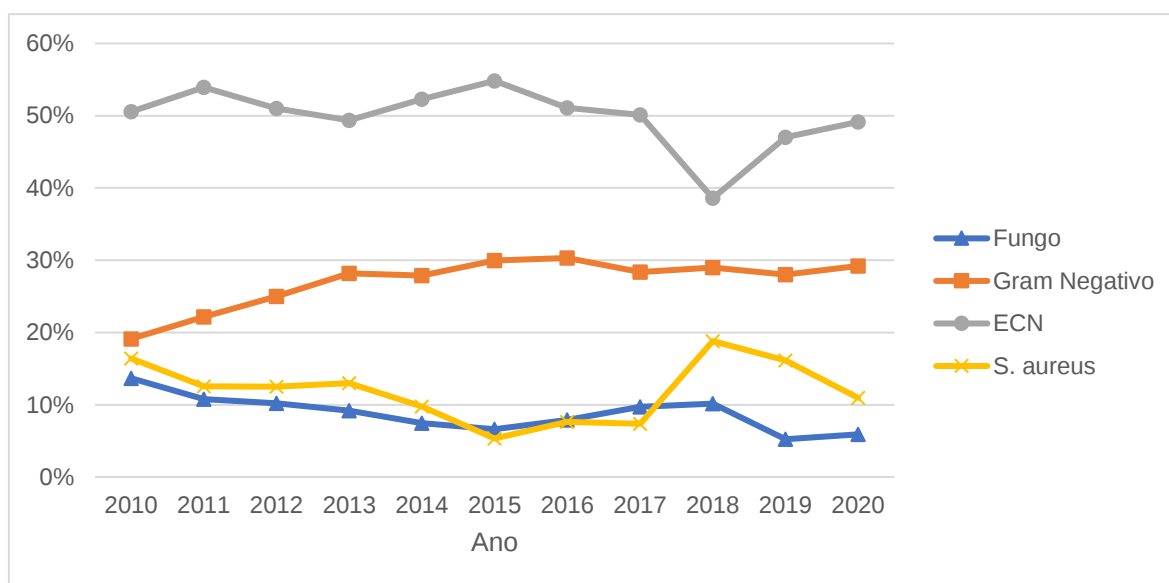


Figura 7. Tendência da frequência (%) dos principais agentes etiológicos da sepse tardia no período de 2010 a 2020.

A Figura 8 apresenta a mortalidade em função da ocorrência ou não de sepse tardia e do agente etiológico, destacando-se o elevado percentual de óbitos nos casos de sepse por Gram negativos e fungos.

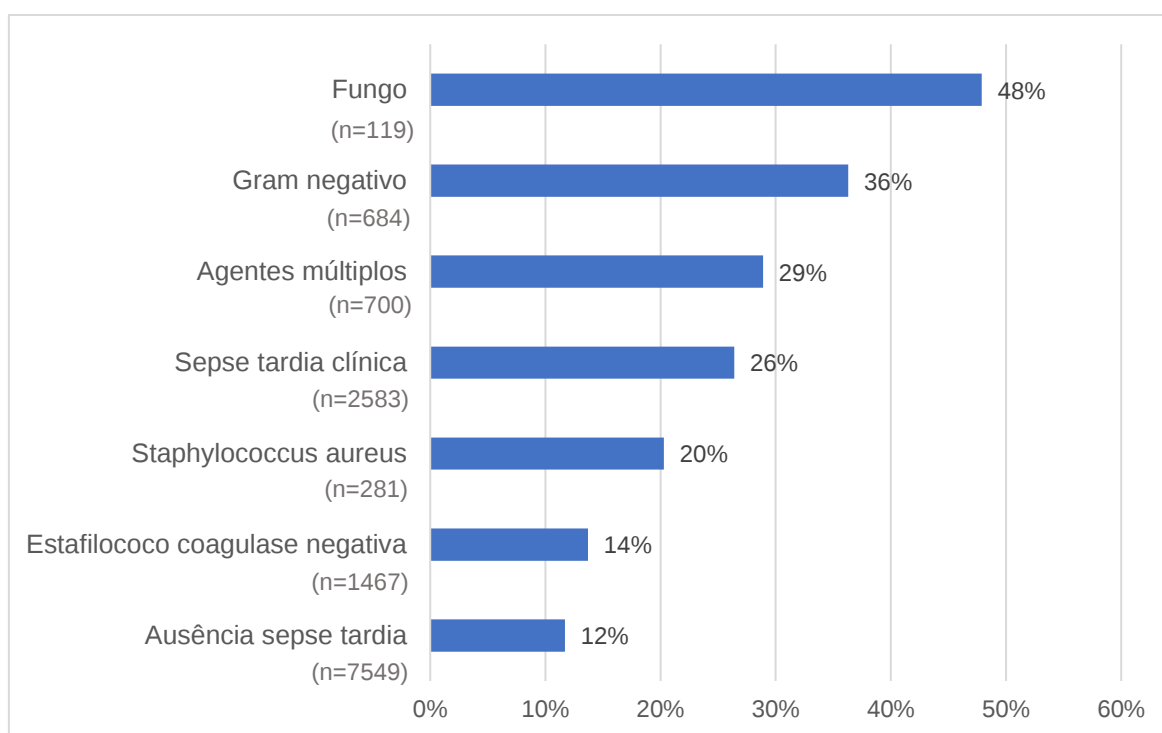


Figura 8. Mortalidade em função da presença ou não de sepse e dos agentes etiológicos. (n = número total de RN por categoria)

Fatores associados à sepse tardia

Para identificar os fatores associados à sepse tardia total, ST clínica e confirmada, todas as variáveis com significância estatística na análise bivariada foram incluídas em modelos de regressão logística múltipla conforme a estratégia stepwise, com controle dos potenciais confundidores: centro e ano (Tabelas 3 a 5).

Tabela 3. Fatores associados à sepse tardia.

Fatores	Sepse Tardia	
	OR (IC 95%)	p valor
Peso ao nascer	0,99 (0,99-0,99)	<0,001
Idade gestacional (semanas)	0,94 (0,91-0,98)	<0,001
Corticoide antenatal	0,87 (0,77-0,98)	0,024
Sepse precoce	0,71 (0,63-0,79)	<0,001
Cirurgias maiores	1,59 (1,24-2,04)	<0,001
Cateter epicutâneo	1,71 (1,50-1,96)	<0,001
Cateter umbilical	1,21 (1,05-1,39)	0,007
Persistência do canal arterial	1,27 (1,14-1,41)	<0,001
Dias de nutrição parenteral	1,14 (1,13-1,15)	<0,001
Dias de ventilação mecânica	1,05 (1,04-1,05)	<0,001

Tabela 4. Fatores associados à sepse tardia confirmada.

Fatores	Sepse Tardia Confirmada	
	OR (IC 95%)	p valor
Peso ao nascer	0,99 (0,99-0,99)	0,004
Idade gestacional (semanas)	0,91 (0,88-0,95)	<0,001
Sepse precoce	0,71 (0,63-0,79)	<0,001
Cateter epicutâneo	1,99 (1,70-2,34)	<0,001
Persistência do canal arterial	1,37 (1,23-1,53)	<0,001
Dias de nutrição parenteral	1,07 (1,06-1,07)	<0,001
Dias de ventilação mecânica	1,02 (1,01-1,02)	<0,001

Tabela 5. Fatores associados à sepse tardia clínica.

Fatores	Sepse Tardia Clínica	
	OR (IC 95%)	p valor
Peso ao nascer	0,99 (0,99-0,99)	<0,001
Uso de surfactante	1,41 (1,25-1,59)	<0,001
Cirurgias maiores	1,55 (1,29-1,86)	<0,001
Cateter epicutâneo	1,71 (1,48-1,97)	<0,001
Cateter umbilical	1,40 (1,20-1,62)	<0,001
Persistência do canal arterial	1,16 (1,04-1,29)	0,009
Uso droga vasoativa < 72hv	1,18 (1,02-1,35)	0,024

Prognóstico no curto prazo

Todos os desfechos neonatais avaliados foram piores no grupo sepse tardia em comparação ao grupo sem sepse (Tabela 6).

Tabela 6. Desfechos neonatais nos grupos: sepse tardia e sem sepse tardia.

Variáveis	Sem sepse tardia	Sepse tardia	p valor
	n= 7549	n= 5890	
DBP (n/n total) (%)	451/6667 (7)	1420/4431 (32)	<0,001
HPIV 3-4 (%)	353 (5)	849 (14)	<0,001
Leucomalácia cística (%)	225 (3)	600 (10)	<0,001
ROP ≥ 2 (n/n total) (%)	315/6667 (5)	967/4431(22)	<0,001
Óbito durante a internação (%)	882 (12)	1459 (25)	<0,001
Dias de internação [#]	40 (28-54)	62 (38-90)	<0,001

[#] mediana (percentis) -Mann-Whitney; n total corresponde ao total de RN avaliados neste desfecho

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

Na comparação dos subgrupos de sepse tardia (confirmada vs clínica), a mortalidade foi maior na ST clínica, mas as morbidades graves foram mais frequentes na ST confirmada (Tabela 7).

Tabela 7. Desfechos neonatais nos subgrupos de sepse tardia: confirmada e clínica.

Variáveis	ST confirmada n= 3307	ST clínica n= 2583	p valor
DBP (%)	925/2422 (38)	495/1792 (28)	<0,001
HPIV 3-4 (%)	536 (17)	313 (13)	<0,001
Leucomalácia cística (%)	399 (12)	201 (8)	<0,001
ROP ≥ 2 (%)	609/2424 (25)	358/1770 (20)	<0,001
Óbito durante a internação (%)	777 (23)	682 (26)	0,010
Dias de internação [#]	66 (42-97)	57 (33-83)	<0,001

[#]mediana (Q1-Q3)-Mann-Whitney

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

Para identificar o impacto da sepse tardia no prognóstico em curto prazo foram construídos modelos de regressão logística múltipla conforme a estratégia stepwise e ajustados pela idade gestacional, sendo a sepse a variável explanatória para o desfecho: óbito ou sobrevida com displasia broncopulmonar ou HPIV grave (graus 3-4) ou leucomalácia cística ou ROP estágio ≥ 2 .

Como se observa na Tabela 8, a sepse tardia aumentou significativamente a chance de óbito ou sobrevida com morbidades graves. O risco de óbito foi mais elevado na ST clínica, enquanto a sobrevida com HPIV grave, leucomalácia, retinopatia e displasia broncopulmonar foi maior na ST confirmada (Tabela 8).

Tabela 8. Prognóstico a curto prazo associado a sepse tardia, ajustado pela idade gestacional

Fatores	Sepse Tardia OR (IC 95%)	ST Confirmada OR (IC 95%)	ST Clínica OR (IC 95%)	P valor
Óbito durante a internação	1,41 (1,27-1,56)	1,13 (1,01-1,27)	1,63 (1,43-1,85)	<0,001
HPIV 3-4	1,78 (1,55-2,04)	1,80 (1,54-2,10)	1,60 (1,35-1,90)	<0,001
Leucomalácia cística	2,72 (2,31-3,22)	3,11 (2,60-3,73)	2,21 (1,80-2,72)	<0,001
ROP ≥ 2	2,64 (2,29-3,05)	2,73 (2,33-3,19)	2,55 (2,15-3,02)	<0,001
Displasia broncopulmonar	3,91 (3,48-4,40)	4,70 (4,13-5,35)	2,94 (2,54-3,39)	<0,001

HPIV: hemorragia peri-intraventricular; ROP: retinopatia da prematuridade.

5. DISCUSSÃO

Este é um amplo estudo nacional sobre sepse neonatal tardia, englobando uma grande amostra de recém-nascidos pré-termos menores que 1500g, internados em 18 centros da RBPN nos últimos 10 anos. Dessa forma, possibilita uma visão abrangente e recente da sepse tardia e uma análise crítica da sua epidemiologia e prognóstico em prematuros de muito baixo peso no Brasil.

O estudo mostra alta incidência de sepse tardia (43,8%), principalmente a sepse confirmada (24,6%). Ao longo da década houve mudança no perfil da sepse tardia, com diminuição da sepse clínica, chegando a 16,7% em 2019, porém com aumento da sepse confirmada nos últimos anos, atingindo 27,8% em 2020 ($p < 0,001$), o que pode sugerir melhora nos recursos diagnósticos, pois, em comparação ao estudo prévio da RBPN, com a mesma população no período de 2006 a 2008, a incidência da ST confirmada manteve-se estável (24% vs 24,6%) e da sepse clínica diminuiu (23% vs 19,2%).¹²

A incidência de ST confirmada neste estudo foi semelhante à observada na rede israelense (23,5%) no período de 1995 e 2019, porém preocupante pois a evolução temporal diferiu, com redução da incidência na rede israelense, enquanto na RBPN houve aumento.²¹ Estudos multicêntricos em países de alta renda mostram incidência de sepse tardia em prematuros de MBP bem inferior à documentada no presente estudo, variando de 5,3% a 11,9%,^{5,22-24} destacando-se os dados da Rede Vermont, que mostram incidência de apenas 8,9% de ST em prematuros com idade gestacional de 22 a 29 semanas.⁵

A incidência de ST foi inversamente proporcional à idade gestacional, conforme classicamente referido na literatura,^{2,5,6,12,21-24} porém, um fato alarmante foi que a ST acometeu quase 2/3 dos prematuros extremos e 40% dos muito prematuros. Nos pré-termos (PT) ≤ 23 semanas a incidência não foi maior que naqueles de 24-27 semanas, possivelmente porque a mortalidade no limite da viabilidade é muito elevada. Estudo da rede Vermont com RN pré-termos de MBP entre 2018 e 2020, mostrou variação na incidência de ST confirmada de 32% em RN ≤ 23 semanas para 2% nos RN > 29 semanas.⁵ Na rede neonatal israelense foi documentado aumento expressivo da ST associado à IG < 27 semanas (OR 8,9, IC 95%: 7,8-10,1).²¹ Esses dados alertam para a maior susceptibilidade dos PT extremos que com seus limitados mecanismos de

defesa são mais expostos a procedimentos invasivos, geralmente por tempo prolongado, o que aumenta a chance de sepse tardia.²⁵

A alta incidência de sepse tardia deve-se em parte à sepse com hemocultura negativa (clínica). Apesar da hemocultura ser padrão ouro para o diagnóstico de sepse, sabe-se que seu resultado negativo não exclui infecção.^{9,10,26} A baixa positividade da hemocultura no período neonatal está relacionada a diversos fatores como: momento da coleta, número de hemoculturas coletadas, baixa bacteremia, coleta de volume insuficiente ou com técnica inadequada, método de identificação utilizado e o uso precoce e ampliado de antibióticos.^{7,8,27-29} No presente estudo, 54% dos RN receberam antibióticos nas primeiras 72 horas de vida, sendo o uso mais frequente no grupo com sepse tardia em relação aos RN sem ST (66% vs 44%; $p < 0,001$). Este elevado percentual de uso de antibióticos já era esperado, pois prematuros de muito baixo peso com frequência são expostos a condições de risco para sepse precoce (rotura prematura de membranas, corioamnionite, trabalho de parto prematuro sem causa) e evoluem inicialmente com sintomas respiratórios ou instabilidade cardiovascular, justificando o início de antibioticoterapia empírica, como recomendam os atuais guidelines.³⁰ Por outro lado, as diretrizes também recomendam a suspensão dos antibióticos em até 48 horas nos RN em que se excluiu a sepse precoce, o que muitas vezes não é feito, propiciando uso prolongado e indevido de antibióticos, com suas consequências no curto e longo prazos.^{29,31-33} Um achado interessante neste estudo foi que ter sepse precoce diminuiu a chance de ST confirmada, porém, não influenciou na sepse tardia clínica, o que pode ser justificado pela diminuição da positividade da hemocultura nos RN que receberam antibióticos, por período prolongado devido à sepse precoce.^{33,34}

Estudo recente do grupo Pediatrix, com uma coorte de 88574 prematuros de MBP e menores que 31 semanas, mostrou que 85% deles receberam antibióticos nas primeiras 48 horas de vida e estes tiveram menor prevalência de sepse tardia na primeira semana (1,5% vs 2,1), possivelmente por interferência do antibiótico na positividade da hemocultura, porém após 7 dias a sepse tardia foi mais frequente nos RN com antibioticoterapia precoce (12% vs 7%).³⁴

Sepse clínica é um tópico que atualmente tem sido discutido na literatura, e em nosso país constitui um grande desafio, pois é frequente, associada com alta morbimortalidade^{11,12} e relacionada com o aumento do uso de antibióticos em

Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.⁷ Estudo multicêntrico chinês entre 2015 e 2018, mostrou que em prematuros menores que 34 semanas a ST com hemocultura negativa teve maior incidência (6,7% vs 3,4%) e piores desfechos: morte (3,8% vs 1,8%), HPIV (4,8% vs 2,2%), ROP grave (3,3% vs 1,1%), DBP (18,1% vs 7,0%), óbito/sequelas (24,1% vs 9,6%), do que a ST confirmada.⁹

Há necessidade de mais estudos avaliando as repercussões da sepse com hemocultura negativa em RN pré-termo, com enfoque no critério diagnóstico e na necessidade de manutenção da antibioticoterapia. Para minimizar os efeitos do uso prolongado de antibióticos no período neonatal, seria importante otimizar as técnicas de coleta de culturas, os métodos de identificação dos agentes e reavaliar o diagnóstico de sepse clínica, suspendendo o antibiótico nos casos em que se exclui a sepse.⁷

O perfil microbiológico da ST no presente estudo foi similar ao documentado em países de alta renda, com predomínio dos agentes Gram positivos, especialmente o estafilococo coagulase negativa (ECN), seguidos dos Gram negativos e fungos.^{5,11,22,23,35} Entretanto, em comparação ao estudo prévio da RBPN, o percentual de ST por ECN diminuiu (49% vs 60%) e o percentual de Gram negativos foi quase o dobro (27% vs 15%).¹²

Esse aumento dos Gram negativos ao longo dos últimos anos é preocupante pela sua maior virulência e consequentemente, maior morbimortalidade.^{36,37} Estudos multicêntricos em países de média-baixa renda alertam para os Gram negativos, que além de serem os principais agentes da sepse tardia,²⁵ associam-se com elevada mortalidade e sequelas, incluindo leucomalácia, displasia broncopulmonar e enterocolite necrosante.³⁸

A incidência de sepse fúngica neste estudo foi elevada e associada com alta mortalidade, embora tenha havido melhora nos últimos 2 anos. Essa incidência é maior que a documentada na literatura e pode em parte ser atribuída ao amplo uso de antibióticos, uso prolongado de nutrição parenteral e de cateter vascular central.^{5,22,26}

A mortalidade na sepse tardia permaneceu alta durante o período, e foi maior na sepse clínica do que na confirmada, sugerindo a importância da identificação do agente etiológico para a realização do tratamento direcionado, minimizando, consequentemente, os efeitos de uma antibioticoterapia excessiva e prolongada.³⁹

Um dado preocupante foi a sepse ter sido a causa terminal do óbito em mais da metade dos pacientes da coorte, reforçando que a ST é uma das principais causas de morte desses prematuros no nosso meio e também chamou a atenção a alta mortalidade nos prematuros tardios com sepse clínica, tópico este que merece ser melhor investigado em futuros estudos.^{1,2,11,12}

A grande variação na incidência e mortalidade da sepse tardia entre os centros, alerta para a necessidade de: maior acurácia nos critérios de definição e no manejo da sepse; valorização das medidas de prevenção da ST como início precoce da dieta enteral preferencialmente com leite da própria mãe, reduzindo o tempo de uso de cateteres vasculares centrais e de nutrição parenteral; investimento em ventilação não invasiva evitando ou diminuindo o uso da ventilação mecânica; avaliação mais criteriosa do RN que necessita iniciar precocemente a antibioticoterapia; utilização de antibióticos pelo menor tempo possível; utilização de protocolos para prevenção de ST.⁴⁰⁻⁴²

A maioria dos fatores associados à sepse tardia neste estudo relacionaram-se às práticas assistenciais, corroborando os dados de literatura.^{3,4,12,35} Destaca-se o aumento de ST conforme o tempo de ventilação mecânica e de nutrição parenteral, uso de cateteres centrais, bem como a relação inversa do risco de sepse com a idade gestacional, sendo que cada semana adicional reduziu em 6% a chance de ST. Um achado interessante foi a associação da persistência do canal arterial (PCA) com sepse tardia, tanto confirmada como clínica, entretanto com os dados disponíveis não há como estabelecer uma relação causa-efeito. A associação da PCA com a sepse e pior prognóstico neonatal já foi relatada na literatura, e provavelmente se justifica pela maior imaturidade dos RN com PCA, maior necessidade de assistência ventilatória e tempo de internação hospitalar.^{43,44} Por outro lado, o estado inflamatório associado à sepse pode colaborar para manter a patência do canal arterial.⁴³

O prognóstico dos RN sépticos foi pior em todos os desfechos avaliados, destacando-se o aumento em quase 4 vezes na chance de displasia broncopulmonar, 2 vezes de leucomalácia e retinopatia da prematuridade e 1,5 vezes o risco de óbito durante a internação, além da associação de sepse tardia com hemorragia periventricular grave. Na sepse confirmada o risco de óbito foi menor que na sepse clínica, porém houve maior risco de sobreviver com morbidades graves. Estes

achados reforçam a importância da ST no comprometimento do prognóstico neonatal, independente da positividade da hemocultura, como mostram diversos estudos.^{5,10,11}

O presente estudo tem algumas limitações, principalmente por utilizar um banco de dados, o que restringe as variáveis do estudo às informações disponíveis no banco, não possibilita estabelecer a relação temporal precisa da sepse com os fatores associados e a mortalidade, além de não ter o período de ocorrência da sepse e a data da positividade da hemocultura, com possibilidade de um RN apresentar mais de um episódio de sepse e por agentes diferentes. Para minimizar esse viés, nos RN com isolamento de mais de um agente a mortalidade foi avaliada separadamente, em relação aos que tiveram apenas um agente identificado em cultura durante a internação. Outro ponto importante é que pelo critério da RBPN não é necessário ter 2 hemoculturas positivas para definir a ST por ECN, o que pode propiciar supervalorização deste agente na ST. Ainda, as definições de sepse são propostas de acordo com a literatura, porém cada centro possui autonomia no diagnóstico de sepse, e não existe um padrão ouro para a definição de sepse clínica.

Apesar das limitações, as informações do banco de dados são bastante detalhadas, com rigoroso controle de qualidade e alta confiabilidade dos dados. Assim, o estudo traz importante contribuição quanto ao conhecimento do perfil epidemiológico da sepse neonatal tardia em prematuros de muito baixo peso nas Unidades da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. O grande tamanho da coorte estudada, com a participação de 18 centros universitários distribuídos em 3 regiões do país garante a validade interna e externa do estudo, possibilita análise crítica das taxas de sepse tardia entre os centros participantes, servindo como referência para outras unidades neonatais. Os resultados aqui documentados estimulam iniciativas de qualidade a serem implementadas visando reduzir a incidência e mortalidade da sepse tardia em nosso país.

6. CONCLUSÃO

A sepse tardia foi frequente em prematuros de MBP nas Unidades da RBPN e na última década houve mudança no perfil da ST, com aumento no percentual de sepse confirmada e diminuição da sepse clínica.

A grande variabilidade na incidência e mortalidade da sepse tardia entre os centros, sugere a necessidade de melhor padronização dos critérios diagnósticos e condutas.

A incidência da sepse tardia foi muito elevada em prematuros extremos, acometendo mais que 60% deles. A mortalidade foi muito alta entre 22 e 24 semanas, diminuindo posteriormente com o aumento da idade gestacional.

Houve alteração no perfil microbiológico da sepse tardia na última década, com aumento dos Gram negativos e diminuição dos fungos, enquanto os Gram positivos permaneceram estáveis, sendo o ECN o principal agente.

Os fatores associados à sepse tardia apontaram práticas assistenciais que podem ser melhoradas, especialmente relacionadas aos cateteres centrais, tempo de nutrição parenteral e ventilação mecânica.

A sepse tardia teve forte impacto na mortalidade e na sobrevida com morbidades graves, o que reforça a importância de medidas de prevenção da sepse nos RN pré-termo de muito baixo peso.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Afonso E, Smets K, Deschepper M, Verstraete E, Blot S. The effect of late-onset sepsis on mortality across different gestational ages in a neonatal intensive care unit: A historical study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2023;77:103421. doi: 10.1016/j.iccn.2023.103421.
2. 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(10):1039-51.
3. Bentlin MR, Rugolo LM, Ferrari LS; Brazilian Neonatal Research Network (Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais). Practices related to late-onset sepsis in very low-birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(2):168-74.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecção associada à assistência à saúde em neonatologia. 2ª ed. Brasília, DF, 2017, 65p.
5. Flannery DD, Edwards EM, Coggins SA, Horbar JD, Puopolo KM. Late-onset sepsis among very preterm infants. *Pediatrics.* 2022;150(6):e2022058813. doi: 10.1542/peds.2022-058813.
6. 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 (Suppl 2):S69-74.
7. Cantey JB, Baird SD. Ending the culture of culture-negative sepsis in the neonatal ICU. *Pediatrics.* 2017;140(4):e20170044. doi: 10.1542/peds.2017-0044.
8. Mukhopadhyay S, Briker SM, Flannery DD, Dhudasia MB, Coggins SA, Woodford E, et al. Time to positivity of blood cultures in neonatal late-onset bacteraemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107(6):583-8.
9. Jiang S, Yang Z, Shan R, Zhang Y, Yan W, Yang Y, et al. Reduction of infection in neonatal intensive care units using the evidence-based practice for improving quality study group. Neonatal outcomes following culture-negative late-onset sepsis among preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(3):232-8.
10. Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, Lorch SA, DeMauro SB, Greenberg RG, et al; NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental outcomes following neonatal late-onset sepsis and blood culture-negative conditions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(5):467-73.

11. Gerios L, Rodrigues VHB, Corrente JE, Lyra JC, Rugolo LMSS, Bentlin MR. Late-onset sepsis in very low birth weight premature infants: a 10-year review of a Brazilian tertiary university hospital-the challenge remains. *Am J Perinatol*. 2023. doi: 10.1055/s-0043-1768702.
12. 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(6):415-21.
13. Bizzarro 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;166(5):1193-9.
14. Cailes B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattnayak S, Greenough A, Matthes J, et al.; neonIN network. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(6):F547-F553.
15. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth charts of preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013 20;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
16. 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(1):92-100.
17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723-9.
18. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128(10):e51-e68. doi: 10.1016/j.optha.2021.05.031.
19. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.
20. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
21. Klinger G, Bromiker R, Zaslavsky-Paltiel I, Klinger S, Sokolover N, Lerner-Geva L, et al.; Israel Neonatal Network. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2023;152(5):e2023062223. doi: 10.1542/peds.2023-062223.

22. Berardi A, Sforza F, Baroni L, Spada C, Ambretti S, Biasucci G, et al. Epidemiology and complications of late-onset sepsis: an Italian area-based study. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225407. doi: 10.1371/journal.pone.0225407.
23. Köstlin-Gille N, Härtel C, Haug C, Göpel W, Zemlin M, Müller A, et al. Epidemiology of early and late onset neonatal sepsis in very low birthweight infants: data from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(3):255-9.
24. Tomo CK, Balogun OO, Davidson J, Guinsburg R, Almeida MFB, Lopes JMA, et al. Comparison of mortality and survival without major morbidities of very preterm infants with very low birth weight from Japan and Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2022;41:e2021389. doi: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021389.
25. Coggins SA, Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. *Neoreviews*. 2022;23(11):738-55.
26. Russell NJ, Stöhr W, Plakkal N, Cook A, Berkley JA, Adhisivam B, et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). *PLoS Med*. 2023;20(6):e1004179. doi: 10.1371/journal.pmed.1004179.
27. Stranieri I, Kanunfre KA, Rodrigues JC, Yamamoto L, Nadaf MIV, Palmeira P, et al. Assessment and comparison of bacterial load levels determined by quantitative amplifications in blood culture-positive and negative neonatal sepsis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;60:e61. doi: 10.1590/S1678-9946201860061.
28. Piantino JH, Schreiber MD, Alexander K, Hageman J. Culture negative sepsis and systemic inflammatory response syndrome in neonates. *NeoReviews*. 2013;14(6):e294-305.
29. Huggard D, Powell J, Kirkham C, Power L, O'Connell NH, Philip RK. Time to positivity (TTP) of neonatal blood cultures: a trend analysis over a decade from Ireland. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(5):780-6.
30. Fleiss N, Tarun S, Polin RA. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022;27(3):101345. doi: 10.1016/j.siny.2022.101345.

31. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; Committee on fetus and newborn; Committee on infectious diseases. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182896. doi: 10.1542/peds.2018-2896.
32. Paul SP, Khattak H, Kini PK, Heaton PA, Goel N. NICE guideline review: neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NG195). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022;107(4):292-7.
33. Dierikx TH, Deianova N, Groen J, Vijlbrief DC, Hulzebos C, de Boode WP, et al. Association between duration of early empiric antibiotics and necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter cohort study. *Eur J Pediatr*. 2022;181(10):3715-24.
34. Coggins SA, Willis Z, Benjamin DK, Mukhopadhyay S, Laughon M, Greenberg RG, et al. Early antibiotic exposure in very-low birth weight infants and infection risk at 3-7 days after birth. *J Perinatol*. 2023;43(9):1158-65.
35. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A review of pathophysiology and current management strategies. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(1):49-60.
36. Piening BC, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. Pathogen-specific mortality in very low birth weight infants with primary bloodstream infection. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180134. doi: 10.1371/journal.pone.0180134.
37. Dong Y, Glaser K, Speer CP. Late-onset sepsis caused by Gram-negative bacteria in very low birth weight infants: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(3):177-88.
38. Jiang S, Yang C, Yang C, Yan W, Shah V, Shah PS, et al.; REIN-EPIQ Study Group. Epidemiology and microbiology of late-onset sepsis among preterm infants in China, 2015-2018: A cohort study. *Int J Infect Dis*. 2020;96:1-9.
39. Ombelet S, Barbé B, Affolabi D, Ronat JB, Lompo P, Lunguya O, et al. Best practices of blood cultures in low- and middle-income countries. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:131. doi: 10.3389/fmed.2019.00131.
40. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F257-63.
41. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):135-40.

42. Kahn DJ, Perkins BS, Barrette CE, Godin R. Reducing antibiotic use in a level III and two level II neonatal intensive care units targeting prescribing practices for both early and late-onset sepsis: A quality improvement project. *Pediatr Qual Saf.* 2022;7(3):e555. doi: 10.1097/pq9.0000000000000555.
43. Liu C, Zhu X, Li D, Shi Y. Related factors of patent ductus arteriosus in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2021;8:605879. doi: 10.3389/fped.2020.605879.
44. Chiang PJ, Hsu JF, Tsai MH, Lien R, Chiang MC, Huang HR, et al. The impact of patent ductus arteriosus in neonates with late onset sepsis: a retrospective matched-case control study. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(5):309-14.