

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 22/03/2025.



**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: sepsse tardia e sem sepsse tardia.....	65
Tabela 2	Dados de nascimento e evolução neonatal nos subgrupos de sepsse tardia: confirmada e clínica.....	66
Figura 1	Incidência da sepsse tardia confirmada e clínica em 18 centros da RBPN no período de 2010 a 2020.....	67
Figura 2	Mortalidade da sepsse tardia confirmada e clínica em 18 centros da RBPN no período de 2010 a 2020.....	67
Figura 3	Incidência de sepsse tardia total, confirmada e clínica em cada centro da RBPN no período de 2010 a 2020.....	68
Figura 4	Mortalidade da sepsse tardia confirmada e clínica em cada centro da RBPN no período de 2010 a 2020.....	69
Figura 5	Incidência de sepsse tardia total, confirmada e clínica, de acordo com a idade gestacional.....	69
Figura 6	Mortalidade da sepsse 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 sepsse tardia no período de 2010 a 2020.....	71
Figura 8	Mortalidade em função da presença ou não de sepsse e dos agentes etiológicos.....	71
Tabela 3	Fatores associados à sepsse tardia.....	72
Tabela 4	Fatores associados à sepsse tardia confirmada.....	72
Tabela 5	Fatores associados à sepsse tardia clínica.....	73
Tabela 6	Desfechos neonatais nos grupos: sepsse tardia e sem sepsse tardia.....	73
Tabela 7	Desfechos neonatais nos subgrupos de sepsse tardia: confirmada e clínica.....	74
Tabela 8.	Prognóstico a curto prazo associado a sepsse 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 sepse 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, sepse 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 sepse, 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 sepse 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 sepse 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 sepse que se manifesta antes de 72 horas de vida. Após esses períodos, a sepse é classificada como tardia ou de provável origem ambiental.

A incidência da sepse 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 sepse neonatal precoce em prematuros de muito baixo peso (MBP), mostrou incidência de sepse confirmada de 1,3% e de sepse 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}

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.