



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

**RENATA SAYURI ANSAI PEREIRA DE CASTRO**

**ANÁLISE DA SEPSE NEONATAL TARDIA EM  
PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO APÓS A  
IMPLANTAÇÃO DO PROTOCOLO DE SEPSE NA  
UNIDADE**

**Botucatu  
2017**

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

**RENATA SAYURI ANSAI PEREIRA DE CASTRO**

**ANÁLISE DA SEPSE NEONATAL TARDIA EM  
PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO APÓS A  
IMPLANTAÇÃO DO PROTOCOLO DE SEPSE NA  
UNIDADE**

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

Orientadora: Profa. Dra. Maria Regina Bentlin  
Coorientadora: Prof. Dra. Joelma Gonçalves Martin

**Botucatu  
2017**

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

Castro, Renata Sayuri Ansai Pereira de.

Análise da sepse neonatal tardia em prematuros de muito baixo peso após a implantação do protocolo de sepse na unidade / Renata Sayuri Ansai Pereira de Castro. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Maria Regina Bentlin  
Coorientador: Joelma Gonçalves Martin  
Capes: 40101088

1. Sepse - Prognóstico.
2. Choque séptico.
3. Prematuros.
4. Recém-nascidos - Peso baixo.
4. Protocolos médicos.
5. Estudos retrospectivos.

Palavras-chave: Choque séptico; Prematuro; Protocolo; Sepse.

#### AGRADECIMENTOS:

*Aos meus pais, Luís e Amélia, por me ensinarem o respeito ao próximo e a lutar pelo o que acredito; aos meus irmãos Juliana e Conrado, por todo apoio e vibração; ao meu marido pelo companheirismo único; à minha grande amiga Sarah, por ser minha maior incentivadora sempre e a todos os professores, que se tornaram grandes exemplos de amor e dedicação à Neonatologia, minha eterna gratidão, respeito e carinho.*

*“Seu trabalho vai preencher boa parte da sua vida, e a única maneira de ser verdadeiramente satisfeito é fazer o que acredita ser um ótimo trabalho. E a única maneira de fazer um ótimo trabalho é amar o que você faz.”*

(Steve Jobs)

## RESUMO

Castro, Renata Sayuri Ansai Pereira de. Análise da sepse neonatal tardia em prematuros de muito baixo peso após a implantação do protocolo de sepse na unidade / Renata Sayuri Ansai Pereira de Castro. - Botucatu, 2017 Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu.

**Introdução:** A sepse e choque séptico são importantes causas de morbimortalidade no período neonatal. A implantação de protocolos permite uma condução sequencial e rápida na sepse/ choque, o que pode melhorar o prognóstico desses pacientes. **Objetivo:** Investigar nos prematuros de muito baixo peso (PT-MBP) se o quadro séptico está sendo conduzido de forma sistematizada de acordo com o protocolo e se essa sistematização melhorou o prognóstico em curto prazo. **Métodos:** Estudo retrospectivo, do tipo coorte realizado na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015, após aprovação do CEP. Foram selecionados todos os recém-nascidos (RN) prematuros com peso ao nascer inferior a 1500g (muito baixo peso), internados na UTI, nascidos ou não no Serviço, que sobreviveram por mais de 72 horas de vida. Foram incluídos todos os prematuros menores de 34 semanas e que apresentaram diagnóstico de sepse / choque séptico na Unidade. Não foram incluídos aqueles com malformações múltiplas e infecções congênitas. **Variáveis estudadas:** maternas, gestacionais, neonatais e variáveis do protocolo de choque da Unidade. Os recém-nascidos (RN) foram comparados inicialmente em dois grupos: sepse e choque séptico; para a avaliação do protocolo foram estudados apenas os que evoluíram para choque: com protocolo VS sem protocolo. **Desfechos:** displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia periintraventricular (HPIV) grave, retinopatia da prematuridade (ROP)  $\geq$  estágio 2 e óbito. **Estatística:** testes paramétricos e não paramétricos, com significância se  $p < 0,05$ . **Resultados:** Dentre os 271 PT-MBP admitidos, a incidência de sepse tardia foi de 34%, e do choque séptico foi de 14%. A mortalidade entre os pacientes sépticos foi de 27,5%, e no choque foi de 61%. Abordagem sistematizada do choque de acordo com o protocolo ocorreu em 61% dos casos e os prematuros que não seguiram protocolo apresentaram maior

mortalidade (80% x 48%; p=0,047). Não houve diferença significativa em relação às demais comorbidades, porém elas foram mais frequentes no grupo não seguiu o protocolo: DBP (75% vs 33%; p=0,262), HPIV grave (40% vs 22%; p=0,225), ROP  $\geq$  2 (50% vs 29%; p=1,000). Conclusão: Prematuros com choque séptico apresentaram alta mortalidade e pior prognóstico. Não seguir protocolo aumentou o percentual de morte. Prematuros com choque séptico sem abordagem sistematizada apresentaram pior prognóstico em curto prazo, embora sem diferença significativa, porém com alta relevância clínica. Assim, a abordagem sistematizada do choque pode melhorar o prognóstico desses RN.

**Palavras-chave:** Choque séptico; Prematuro; Protocolo; Sepsis.

## ABSTRACT

Castro, Renata Sayuri Ansai Pereira de. Analysis of late onset neonatal sepsis in very low birth weight preterms after implantation of the sepsis protocol in the unit / Renata Sayuri Ansai Pereira de Castro. - Botucatu, 2017 Dissertação (mestrado) - Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2017.

Introduction: Sepsis and septic shock are important causes of morbidity and mortality in the neonatal period. Protocol implantation allows sequential and rapid conduction of sepsis / shock, which may improve patient prognosis. Objective: To investigate in the very low birth weight preterm infants if septic disease is being conducted in a systematized manner according to the protocol and if this systematization has improved the prognosis in the short term. Methods: Retrospective cohort study performed at the neonatal intensive care unit (NICU) of the Clinic Hospital Botucatu Medical School from January 2013 to December 2015. All preterm infants with birth weight less than 1500g, admitted in the NICU with more than 72 hours of life were selected and included whose with diagnosis of sepsis / septic shock. Those with multiple malformations and congenital infections were excluded. Variables studied: maternal, gestational, neonatal and variables of the shock protocol. The neonates were initially compared in two groups: sepsis and septic shock; for an evaluation of the protocol it was studied only those who evolved to shock: protocol VS non-protocol. Outcomes: Bronchopulmonary dysplasia (BPD), Grade III or IV intraventricular hemorrhage (IVH), retinopathy of prematurity (ROP)  $\geq$  stage 2 and death. Statistical: parametric and non-parametric tests, with significance if  $p < 0.05$ . Results: Among the 271 very low birth weight preterm admitted, the incidence of late onset neonatal sepsis and septic shock was 34% and 14%, respectively. Mortality among sepsis neonates was 27.5%, while in the shock group was 61%. Systematic approach according to the protocol occurred in 61% of the cases and the preterm infants who did not follow the protocol presented higher mortality (80% x 48%,  $p = 0.047$ ). There were no statistically difference in the others comorbidities, but they were more frequent in the non-protocol group: BPD (75% vs 33%;  $p=0,262$ ), Grade III or IV IVH (40% vs 22%,  $p = 0.225$ ), ROP  $\geq 2$  (50% vs 29%,  $p = 1,000$ ). Conclusion: Preterm infants with septic shock had high mortality and worse prognosis. Not following the protocol increased the percentage of death. Preterm

infants with septic shock without systematic approach had worse prognosis in the short term, although without significant difference. Therefore, sequential conduction may be useful to improve prognosis in neonates.

**Key word:** septic shock; preterm; protocol; sepsis.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
1.1 Incidência, mortalidade e fatores de risco da sepse tardia	9
1.2 Definição de sepse e choque séptico	12
1.3 Fluxogramas e protocolos de tratamento da sepse neonatal	15
<b>2 OBJETIVO</b>	<b>16</b>
<b>3 MÉTODO</b>	<b>17</b>
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>22</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>29</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>35</b>
<b>ANEXO</b>	<b>39</b>

## **1 INTRODUÇÃO**

O avanço tecnológico evidenciado nas últimas décadas vem propiciando o aumento da sobrevivência de recém-nascidos (RN) com idade gestacional e peso de nascimento cada vez menores, atingindo taxas de até 70% naqueles com mais que 25 semanas de idade gestacional<sup>1</sup>. Com o aumento da sobrevivência destes pequenos prematuros outro desafio começa fazer parte do dia a dia de todos os profissionais que se dedicam aos cuidados destes pacientes: a redução da morbidade e consequente melhora na qualidade de vida.

É nesse contexto que a sepse neonatal, surge como uma das grandes responsáveis pelo aumento da morbimortalidade, prolongando o tempo de internação, elevando os custos sociais e econômicos e comprometendo o prognóstico dos recém-nascidos. Destaca-se ainda que a sepse é uma das principais causas de óbito neonatal a partir da segunda semana de vida. Recém-nascidos sépticos apresentam três vezes mais chance de morrer do que aqueles que não desenvolvem sepse, mesmo após ajustes para fatores como idade gestacional, 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<sup>2</sup>.

### **1.1 Incidência, mortalidade e fatores de risco da sepse tardia**

A incidência da sepse neonatal é variável e depende de características dos recém-nascidos como peso de nascimento, idade gestacional e pós-natal, bem como dos procedimentos assistenciais, dos métodos de avaliação diagnóstica e dos protocolos de vigilância de cada Unidade.

A sepse tardia tem como principais fatores de risco a prematuridade, o baixo peso ao nascer, infecções prévias, estado nutricional, uso de dispositivos como cateteres vasculares, ventilação mecânica, uso de nutrição parenteral, além de questões relacionadas com a infraestrutura da unidade e superlotação das mesmas<sup>3</sup>.

Em 1996 a Organização Mundial da Saúde (OMS) avaliou a mortalidade perinatal com o objetivo de determinar essas taxas em diferentes regiões do mundo e a porcentagem de mortes atribuídas à infecção em recém-nascidos. Os dados obtidos foram alarmantes. De um total de 27 estudos revisados, 17 mostraram que a sepse esteve associada ao óbito neonatal em taxas que variaram de 4 a 56%. Especificamente com relação à mortalidade neonatal tardia, 5 trabalhos registraram a infecção como sua principal causa, presente entre 30 a 73% dos casos<sup>4</sup>.

Estas estimativas são preocupantes não apenas nos países em desenvolvimento, mas também nos desenvolvidos. A incidência global da sepse neonatal varia de 7,1 a 38 por 1000 nascidos vivos na Ásia, de 6,5 a 23 por 1000 nascidos vivos na África e de 3,5 a 8,9 por 1000 nascidos vivos na América do Sul e Caribe. Nos Estados Unidos e Austrália, fica em torno de 6,0 a 9,0 por 1000 nascidos vivos<sup>5</sup>. Essa variação depende de características próprias dos recém-nascidos, da infraestrutura das Unidades e também das definições utilizadas em cada Serviço.

Estudos do NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) Neonatal Research Network referentes à sepse tardia em prematuros de muito baixo peso mostram incidência de 24,5% (1696/6911) entre 1991-1993 e de 21,1% (1313/6215) entre 1998-2000. A maioria dos episódios de sepse foi causada por organismos Gram-positivos (61,4%) especialmente o estafilococo coagulase negativa, seguidos de Gram-negativos (26,2%) e fungos (10,5%). A mortalidade não apresentou variação nos dois períodos, permanecendo em 17 a 18%. A mortalidade por Gram-positivos foi de 10%, por Gram-negativos variou de 36 a 40% e por fungos chegou a 32%. O tempo de internação dos pacientes sépticos também foi significativamente maior que dos não sépticos<sup>6,7</sup>.

Em 2015, outro estudo do NICHD avaliou as tendências na morbimortalidade de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ao nascer em 20 anos, 1993 a 2012. A coorte foi composta por 34.636 prematuros, entre 22 a 28 semanas de idade gestacional. Entre os que sobreviveram por mais que três dias, a sepse tardia confirmada foi inversamente proporcional à idade gestacional, ocorrendo em 20% dos prematuros com 28 semanas de idade gestacional, e em 61% naqueles com 22 semanas. Entre 1993-2004 o percentual de prematuros com sepse permaneceu

estável ou aumentou pouco dependendo da idade gestacional. Entre 2005 a 2012 a incidência de sepse tardia diminuiu em cada faixa de idade gestacional: em prematuros com 24 semanas observou-se queda de 54% para 40%; com 26 semanas a variação foi de 37% para 27% e com 28 semanas variou de 20% para 8%<sup>1</sup>.

Há que se considerar que esses estudos internacionais são baseados em sepse com hemocultura positiva, mas a sepse clínica também é um problema importante especialmente em nosso meio. Estima-se que para cada infecção documentada 11 a 23 recém-nascidos não infectados sejam tratados em UTI Neonatais<sup>9</sup>.

No Brasil estudo de coorte, multicêntrico, da Rede Brasileira de Pesquisa Neonatais, entre os anos de 2006-2008, incluindo 1507 recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ao nascer, com idade gestacional entre 23-33 semanas que sobreviveram por mais de três dias em 8 UTI Neonatais de hospitais públicos, universitários, mostrou incidência de sepse tardia confirmada de 24%, variando de 15 a 39% entre os centros, e de sepse clínica de 23%, variando de 16 a 40%. Os principais fatores de risco para sepse foram aqueles relacionados à prática diária, como o uso de cateter venoso central que aumentou o risco de sepse clínica e confirmada em 4 vezes (OR 4,0 - IC 95% 2,22–7,14), a ventilação mecânica que aumentou o risco em 63% (OR 1,63 – IC 95% 1,14-2,13), o uso de antibióticos nas primeiras 72 horas de vida (OR 1,21 – IC 95% 1,05-1,40) e os dias de uso de nutrição parenteral (OR 1,10 – IC 95% 1,08-1,12). A mortalidade no grupo sepse tardia 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%<sup>10</sup>.

Na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP, nos anos de 2006 a 2008 a incidência de sepse tardia foi de 43%, sendo 25% sepse confirmada e 18% sepse clínica, sendo que a mortalidade no primeiro grupo foi de 25% e no segundo grupo foi de 30% (dados não publicados individualmente).

## 1.2 Definição de sepse e choque séptico

Sepse neonatal classicamente é definida como uma síndrome clínica que se manifesta no primeiro mês de vida, caracterizada por sinais sistêmicos de infecção e acompanhada frequentemente de bacteremia<sup>11</sup>. Essa definição, entretanto, é muito ampla e pouco objetiva para recém-nascidos.

Em 1993, Saez-Llorenz & McCracken normatizaram a terminologia da sepse, síndrome séptico e choque séptico para pacientes pediátricos com modificações para o período neonatal. Sepse passou a ser definida como evidência clínica de infecção associada a alterações de temperatura (hipertermia:  $T > 37,5^{\circ}\text{C}$  ou hipotermia:  $T < 36,0^{\circ}\text{C}$ ) e/ou taquicardia: frequência cardíaca (FC)  $> 160\text{bpm}$  e/ou taquipnéia: frequência respiratória (FR)  $> 60\text{ipm}$  e/ou alteração na contagem do número de leucócitos:  $< 5.000/\text{mm}^3$  ou  $> 15.000/\text{mm}^3$  (modificado de Saez-Llorenz & McCracken, 1993)<sup>12</sup>.

Em 2005, foi publicado um consenso de especialistas que definiu síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse e choque séptico para população pediátrica<sup>8</sup>. Então em 2010, Wynn e Wong propuseram algumas modificações para uso dessas definições em prematuros como mostrado a seguir<sup>13</sup>:

### Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS)

A presença de pelo menos 2 dos 4 critérios seguintes, dos quais 1 deve ser alteração de temperatura ou da contagem de leucócitos:

- Temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ;
- Taquicardia, definida como frequência cardíaca (FC) média  $> 2\text{DP}$  (desvio padrão) que o normal para a idade, na ausência de estímulo externo, drogas ou estímulos dolorosos; ou aumento persistente inexplicado em um período de 0,5 a 4 horas, ou bradicardia definida como média de FC  $<$  percentil 10 para idade na ausência de estímulo vagal externo, fármacos beta-bloqueadores ou doença cardíaca congênita; ou outra bradicardia persistente inexplicada;

- Frequência respiratória média > 2DP que o normal para idade ou uso de ventilação mecânica para um processo agudo não relacionado com doença neuromuscular ou anestesia geral;
- Contagem de leucócitos aumentada ou diminuída para a idade ou presença de mais que 20% de formas jovens ou aumento do PCR.

## **Sepse**

SIRS na presença de infecção suspeita ou confirmada.

Atenção especial deve ser dada aos recém-nascidos que apresentem deterioração de parâmetros clínicos que sugira infecção grave. Constituem sinais de gravidade: alteração do estado de consciência (irritabilidade, choro inconsolável ou sonolência, hiporreatividade), tempo de enchimento capilar prolongado > 2 segundos, oligúria (debite urinário < 1ml/kg/hora), aumento do lactato sérico e acidose metabólica<sup>12,14</sup>.

A ANVISA considera a ocorrência de sepse tardia após 48 horas de vida<sup>3</sup>, enquanto redes de estudos multicêntricos, como a Vermont e a NICHD, definem esta após 72 horas de vida<sup>23,1</sup>.

## **Choque séptico**

Sepse acompanhada de disfunção cardiovascular (Quadro 1).

## **Disfunção orgânica**

As definições sugeridas para disfunção orgânica, incluindo disfunção cardiovascular são mostradas no quadro a seguir e também foram baseadas no *International Pediatric Sepsis Consensus Conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*, publicado em 2005 e revisto para o período neonatal em publicação de Wynn & Wong, 2010<sup>13</sup>.

Quadro 1 – Critérios para definição de disfunção orgânica em recém-nascidos prematuros (Wynn & Wong, 2010)<sup>13</sup>.

Sistemas	Disfunções
<b>Cardiovascular</b> (que define choque séptico)	Administração de fluídos endovenosos > 10ml/kg em prematuros, na presença de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica (PAS) &lt; percentil 5 para idade ou PAS &lt; 2 desvios padrão abaixo do normal para a idade ou PAM &lt; 30 mmHg com tempo de enchimento capilar prolongado em recém-nascidos prematuros; OU</li> <li>- necessidade de droga vasoativa para manter a PAS dentro dos valores normais (dopamina &gt; 5µg/Kg/min, ou dobutamina ou adrenalina em qualquer dose) OU</li> <li>- 2 dos seguintes parâmetros de perfusão orgânica inadequada:               <ul style="list-style-type: none"> <li>° tempo enchimento capilar (TEC) prolongado;</li> <li>° oligúria (débito urinário &lt; 0,5ml/kg/h)</li> <li>° acidose metabólica inexplicável: déficit de bases ≤ 5,0mEq/L;</li> <li>° lactato acima de 2 vezes o valor de referência.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PaCO<sub>2</sub> &gt; 20mmHg acima da PaCO<sub>2</sub> basal <b>OU</b></li> <li>- Necessidade de FiO<sub>2</sub> &gt; 50% para manter SatO<sub>2</sub> ≥ 92% ou entre 88 a 92% para prematuros com idade gestacional &lt; 32 semanas <b>OU</b></li> <li>- Necessidade de ventilação não invasiva (VNI) ou VM.</li> </ul>
<b>Neurológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteração aguda do nível de consciência</li> </ul>
<b>Hematológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plaquetas &lt; 80.000/mm<sup>3</sup> ou redução de 50% no número de plaquetas em relação ao maior valor registrado nos últimos 3 dias <b>OU</b></li> <li>- alteração significativa de RNI (&gt; 2).</li> </ul>
<b>Renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Creatinina ≥ 2 vezes que o limite superior para idade <b>OU</b></li> <li>- Aumento de creatinina de 2 vezes em relação ao basal.</li> </ul>
<b>Hepática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ALT/TGP ≥ 2 vezes maior que o limite superior para idade ou aumento em 50% do valor basal.</li> </ul>

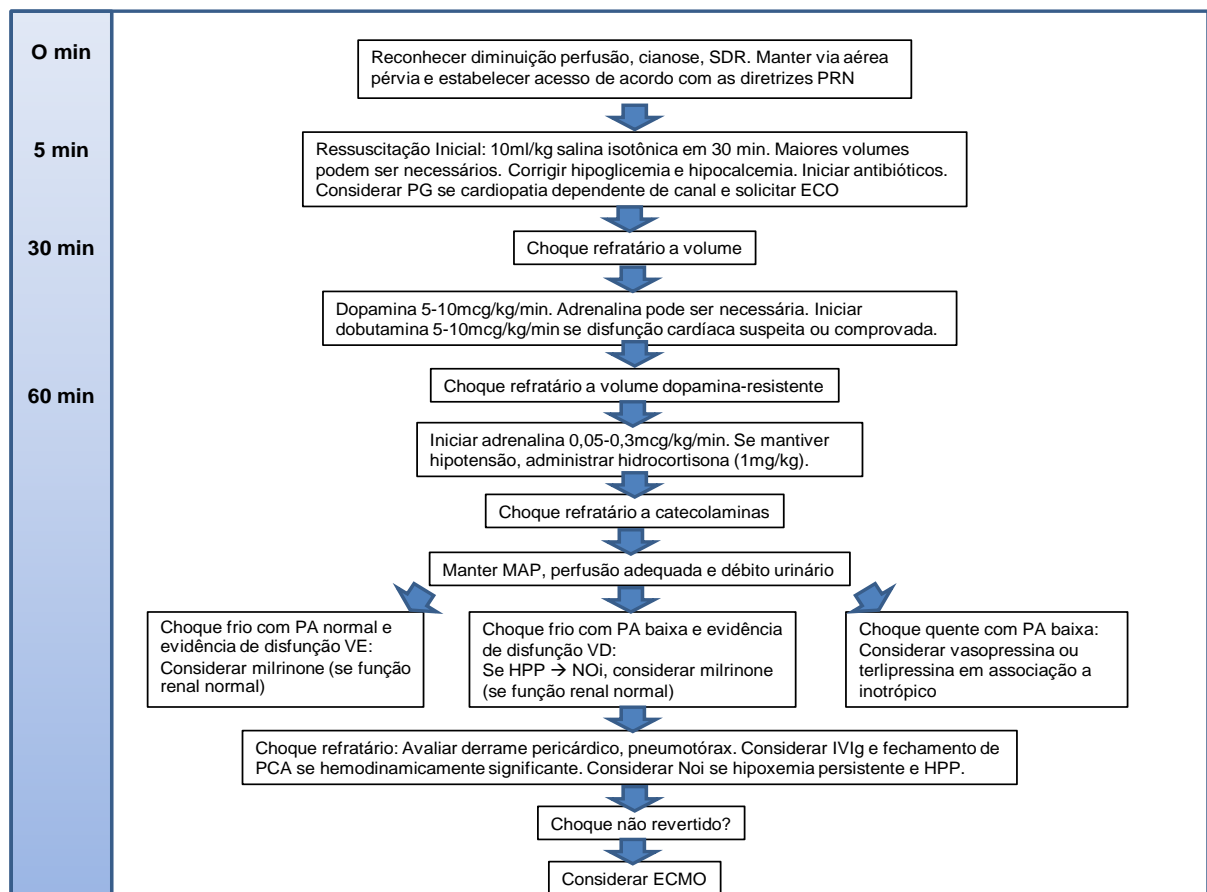
PAS: pressão arterial sistólica, PAM: pressão arterial média, TEC: tempo enchimento capilar, PaCO<sub>2</sub>: pressão parcial de CO<sub>2</sub> em sangue arterial, FiO<sub>2</sub>: Fração inspirada de O<sub>2</sub>, SatO<sub>2</sub> : Saturação de O<sub>2</sub>, VNI: ventilação não invasiva, VM: ventilação mecânica, RNI: razão normalizada internacional, ALT: alanina aminotransferase, TGP: enzima transaminase glutâmico pirúvica.

### 1.3 Fluxogramas e protocolos de tratamento da sepse neonatal

Apesar de todos os esforços para prevenir a sepse e também para melhorar o diagnóstico precoce e o tratamento, a mortalidade ainda permanece muito elevada. Nesse contexto, o seguimento de fluxogramas e protocolos auxilia na condução sequencial e rápida dos casos de sepse com o objetivo de melhorar o prognóstico dos pacientes.

Até o momento, são poucos os fluxogramas, guidelines ou protocolos que orientam a condução da sepse em recém-nascidos, especialmente em prematuros. Dentre eles encontra-se o guideline de Wynn & Wong, publicado em 2010<sup>13</sup>.

Fluxograma para tratamento do choque em prematuros (adaptado de Wynn & Wong, 2010)<sup>13</sup>.



SDR: síndrome desconforto respiratório; PRN: Programa de Reanimação Neonatal; ECO: ecocardiograma; MAP: pressão arterial média; PA: pressão arterial; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; HPP: hipertensão pulmonar persistente; NOi: óxido nítrico inalatório; IVIg: imunoglobulina intravenosa; PCA: persistência canal arterial; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

O protocolo de choque da UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP foi instituído em 2008 com o objetivo de sistematizar a conduta terapêutica no choque de várias etiologias, não exclusivamente da sepse no recém-nascido prematuro (anexo). Desde a sua implantação, a mortalidade em função da sistematização dessas condutas não foi avaliada.

Nos últimos anos, alguns parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem têm sido valorizados no diagnóstico da sepse como o tempo de enchimento capilar > 2 segundos, a dosagem sérica do lactato e os dados de ecocardiografia funcional, esse último orientando o tratamento especialmente no que diz respeito à adequação volêmica e ao uso de drogas vasoativas<sup>14,15</sup>. Essas variáveis, entretanto ainda não estão incorporadas de forma sistematizada no diagnóstico e tratamento do choque.

Assim sendo, considerando a importância da sepse tardia pela sua frequência e gravidade o estudo foi proposto para responder as seguintes perguntas:

- O quadro séptico nos prematuros de muito baixo peso está sendo conduzido de forma sistematizada de acordo com o protocolo da Unidade?
- A abordagem sistematizada do choque séptico melhorou o prognóstico em curto prazo desses prematuros?

## **2 OBJETIVO**

- **Geral:**

- Investigar nos prematuros sépticos se o choque séptico está sendo conduzido de forma sistematizada de acordo com o protocolo e se essa sistematização melhorou o prognóstico em curto prazo.

- **Específicos:**

- Determinar a incidência e mortalidade dos prematuros sépticos;
- Caracterizar os prematuros sépticos;
- Investigar a associação do choque séptico com displasia broncopulmonar, hemorragia periintraventricular grave, retinopatia da prematuridade e óbito em função da aplicação do protocolo.

### **3 MÉTODO**

- **Tipo, local e período do estudo**

Estudo retrospectivo, do tipo coorte realizado na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CAAE: 50689415.2.0000.5411).

- **Crítérios de seleção**

Foram selecionados todos os recém-nascidos (RN) prematuros com peso ao nascer inferior a 1500g (muito baixo peso), internados na UTI, nascidos ou não no Serviço, que sobreviveram por mais de 72 horas de vida.

- **Crítérios de inclusão**

Foram incluídos todos os prematuros menores de 34 semanas e que apresentaram diagnóstico de sepse / choque séptico na Unidade.

- **Crítérios de não inclusão**

Os critérios de exclusão foram presença de malformações múltiplas, infecções congênitas sintomáticas e estar em tratamento para sepse / choque séptico na admissão na UTI Neonatal.

- **Cálculo amostral**

A amostra foi de conveniência e incluiu todos os recém-nascidos com sepse / choque séptico internados na UTI Neonatal no período estudado.

- **Definições utilizadas**

#### **SRIS**

A presença de pelo menos 2 dos 4 critérios seguintes, dos quais 1 deve ser alteração de temperatura ou da contagem de leucócitos:

- Temperatura > 38°C ou < 36°C;

- Taquicardia, definida como FC média  $> 2DP$  que o normal para a idade, na ausência de estímulo externo, drogas ou estímulos dolorosos; ou aumento persistente inexplicado em um período de 0,5 a 4 horas, ou bradicardia definida como média de FC  $<$  percentil 10 para idade na ausência de estímulo vagal externo, fármacos beta-bloqueadores ou doença cardíaca congênita; ou outra bradicardia persistente inexplicada;
- Frequência respiratória média  $> 2DP$  que o normal para idade ou uso de ventilação mecânica para um processo agudo não relacionado com doença neuromuscular ou anestesia geral;
- Contagem de leucócitos aumentada ou diminuída para a idade ou presença de mais que 20% de formas jovens ou PCR  $> 1\text{mg/dl}$ .

#### **Sepse neonatal tardia** (após 72 horas de vida)

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

#### **Choque séptico**

Foi definido como sepse com disfunção cardiovascular.

#### **Disfunção cardiovascular**

- Necessidade de administração de fluídos endovenosos ( $10\text{ml/kg}$  em 30 minutos); OU

- Hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica (PAS)  $<$  percentil 5 para idade ou PAS  $< 2$  desvios padrão abaixo do normal para a idade ou PAM  $< 30\text{mmHg}$  com tempo de enchimento capilar prolongado em recém-nascidos prematuros<sup>16</sup>; OU

- Necessidade de droga vasoativa para manter a PA dentro dos valores normais (dopamina  $> 5\mu\text{g/Kg/min}$ , ou dobutamina ou adrenalina em qualquer dose).

A sepse foi classificada como confirmada quando houve identificação do agente etiológico em fluidos estéreis especialmente no sangue e a sepse clínica quando não houve a identificação do agente. No caso de micro-organismos contaminantes comuns da pele (difteróides, *Propionebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, estafilococo coagulase negativa ou *micrococcos*) foi considerada infecção confirmada na presença de pelo menos duas hemoculturas com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas<sup>17</sup>.

- **Protocolo de choque da Unidade (2008)**

O protocolo de choque da Unidade que inclui a condução terapêutica do choque séptico foi implantado em 2008 (em anexo) e propõe a seguinte sequência de conduta:

1. Expansão: soro fisiológico, 10 ml/kg, infundir em 15 minutos e repetir no máximo uma vez. Uso de mais que duas expansões somente na situação de grande perda volêmica;
2. Drogas vasoativas: dopamina (1ª opção, dose 5 µg/kg/min, até 20µg/kg/min); adrenalina (2ª opção, dose 0.1µg/kg/min, até 0.375 µg/kg/min);
3. Corticoide: terapia de resgate no choque refratário a catecolaminas (Hidrocortisona, dose 1mg/kg/dose, endovenoso, a cada 8 a 12horas. Uso por 3 dias, regredindo 50% da dose cada dia).

Desde 2008 modificações ocorreram no tempo de administração das expansões que atualmente é de 30 minutos para prematuros e as opções de drogas vasoativas, que podem ser mudadas de acordo com a avaliação do ecocardiograma funcional, utilizado na Unidade, não de forma sistematizada, desde 2014.

- **Formação de grupos**

Para a caracterização dos pacientes, optou-se por classificá-los em dois grupos, sepse e choque séptico. Para a avaliação da abordagem sistematizada do protocolo e a sua associação com prognóstico no curto prazo foram estudados apenas os que evoluíram para choque de acordo com o seguimento ou não do protocolo da unidade (com protocolo VS sem protocolo).

- **Variáveis estudadas**

As variáveis estudadas foram classificadas em maternas e gestacionais, dados do parto, variáveis neonatais, procedimentos incluindo variáveis do protocolo.

- **Maternas e gestacionais:** realização de pré-natal, morbidades gestacionais, uso de corticoide, de drogas lícitas e ilícitas, rotura prematura de membranas (RPM) e gemelaridade.

- **Dados do parto:** tipo de parto, sexo, peso ao nascer em gramas, idade gestacional em semanas (melhor estimativa obstétrica ou New Ballard)<sup>18</sup>, adequação do peso para idade gestacional pelas curvas de Fenton<sup>19</sup>, sendo considerados adequados para idade gestacional (AIG) aqueles entre os percentis 10 e 90, os pequenos para idade gestacional (PIG) quando abaixo do percentil 10 e os grandes para idade gestacional (GIG) se acima do percentil 90. Apgar de 1° e 5° minutos sendo valorizados o Apgar de primeiro minuto  $\leq 3$  e o de quinto minuto  $< 7$ , necessidade de reanimação ao nascimento quando houve ao menos a indicação da ventilação com pressão positiva por balão ou ventilador manual em T, com máscara.

- **Neonatais:** escore de gravidade SNAPPE II<sup>20</sup> calculado nas primeiras 24 horas de internação sendo considerado alto se  $\geq 40$ , presença de morbidades como síndrome do desconforto respiratório (critérios clínicos e radiológicos), sepse precoce (SRIS na vigência de infecção com ou sem hemocultura positiva nas primeiras 72 horas de vida), enterocolite confirmada (de acordo com os critérios de Walsh & Kliegmann)<sup>21</sup>, persistência do canal arterial diagnosticado por ecocardiografia, displasia broncopulmonar (dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós conceptual), hemorragia periintraventricular (HPIV) classificada de acordo com Papile<sup>22</sup>, sendo considerada grave os graus III e IV, leucomalácia cística diagnosticada pelo ultrassom de crânio, retinopatia da prematuridade (estágio  $\geq 2$ ), tempo de internação em UTI, óbito e óbito relacionado ao choque (ocorrência até 7 dias após seu diagnóstico). Foi considerado prognóstico combinado a presença de óbito ou sobrevida com displasia broncopulmonar ou HPIV grave ou ROP  $\geq 2$  ou leucomalácia cística.

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

- **Variáveis do protocolo:** uso de expansor, droga vasoativa e corticoide. Foi considerada abordagem sistematizada (seguimento do protocolo) a administração sequencial de expansores, drogas e corticoide.

- **Coleta e tabulação de dados**

Os recém-nascidos sépticos foram identificados no livro de registros da Unidade, de acordo com o diagnóstico de sepse / choque séptico. A partir dessa informação, os dados foram obtidos pelo prontuário eletrônico e tabulados em planilha Excel para posterior análise.

- **Análise estatística**

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

Para verificar a associação entre os grupos e as variáveis explanatórias de interesse foi realizado o Teste Qui quadrado ou Exato de Fisher quando necessário. Já para as variáveis quantitativas foi realizado teste de Normalidade e como as variáveis apresentaram uma distribuição simétrica, optou-se pelo Teste t-Student para verificar se há diferença estatística entre as médias das classificações dos grupos. Considerou-se  $p < 0,05$  como nível de significância.

O programa utilizado foi o programa SAS versão 9.3.

## 4 RESULTADOS

No período de 2013 a 2015, foram selecionados 271 prematuros de muito baixo peso, internados na UTI que sobreviveram por mais de 72 horas de vida. A incidência de sepse tardia foi de 34%, 91 RN (figura1), sendo 18% de sepse clínica e 16% de sepse confirmada. A incidência de choque séptico foi de 14% (38/271RN) e dentre os prematuros que apresentaram sepse, quase metade (38/91RN) evoluíram para choque, 42% (figuras 2 e 3).

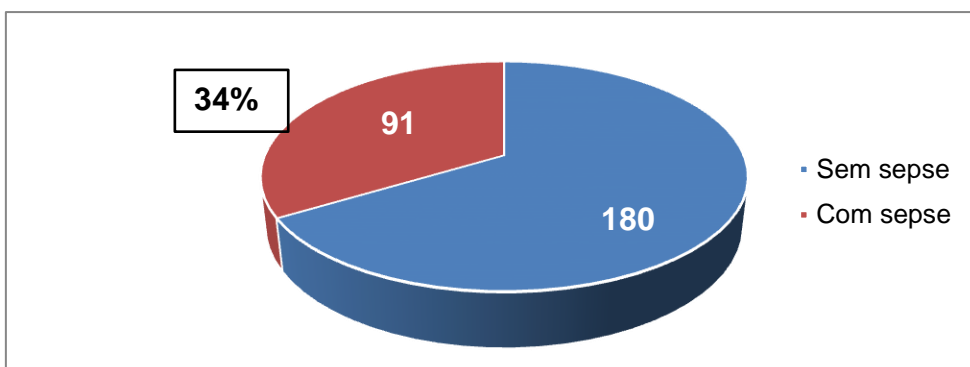


Figura 1. Incidência de sepse tardia em prematuros de muito baixo peso (n= 271 RN).

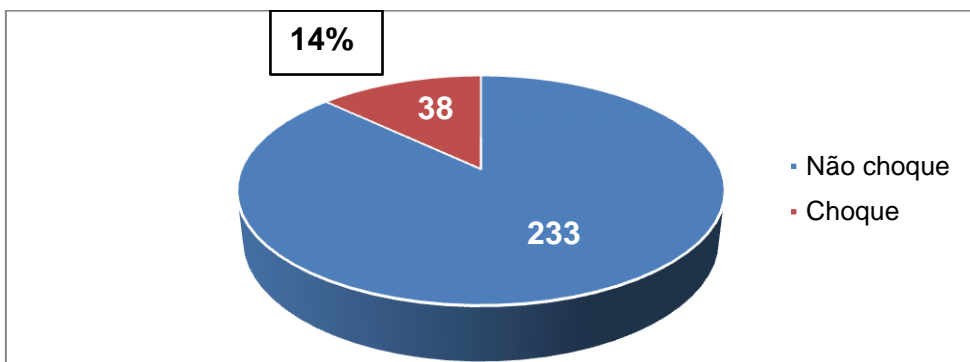


Figura 2. Evolução para choque séptico entre os prematuros (n= 271 RN).

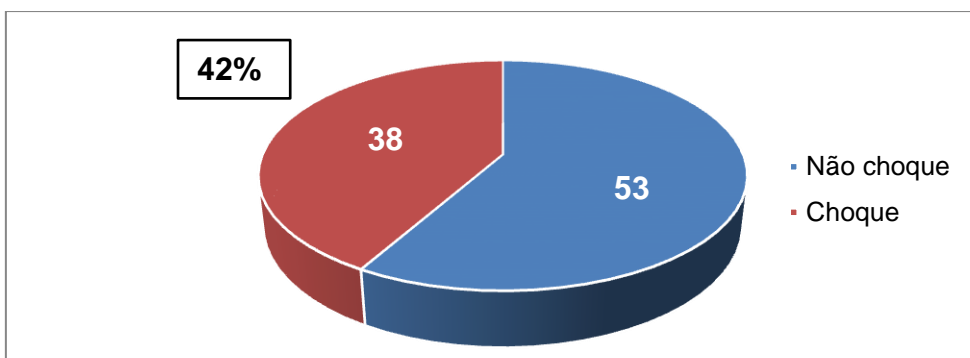


Figura 3. Incidência de choque séptico entre os prematuros sépticos (n= 91 RN).

A mortalidade entre os pacientes sépticos foi de 27,5% (25/91RN), porém quando analisamos o percentual de óbitos no choque esse atinge 61% (23/38RN) (figuras 4 e 5).

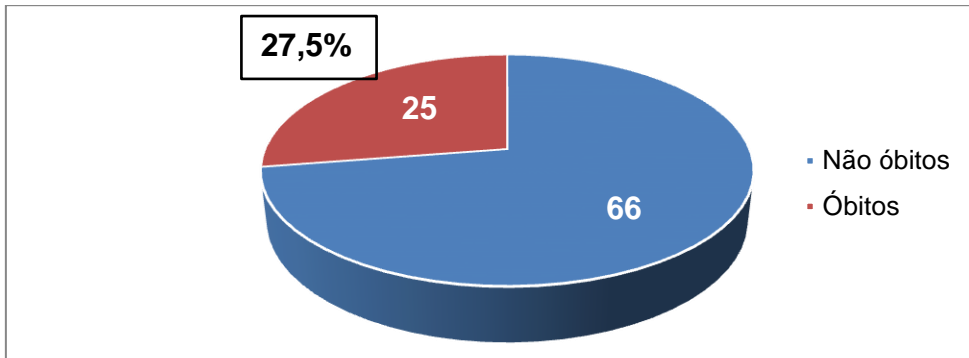


Figura 4. Mortalidade nos pacientes sépticos (n=91 RN).

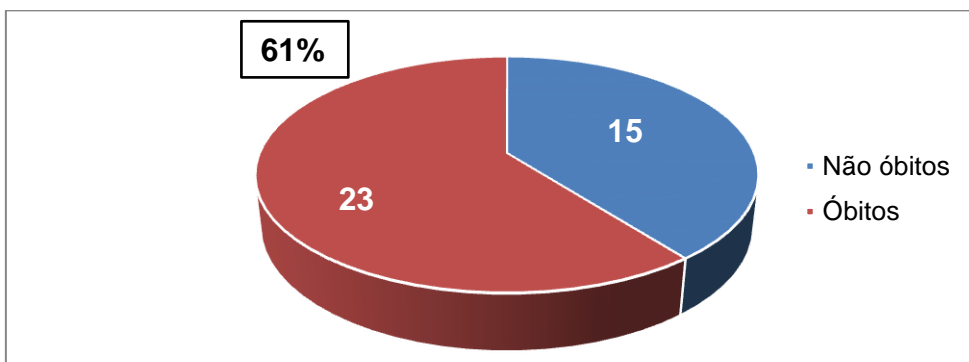


Figura 5. Mortalidade no choque séptico (n= 38 RN).

A aplicação sistematizada do protocolo ocorreu em 23 dos 38 RN com choque séptico (61%), como mostrado na figura 6.

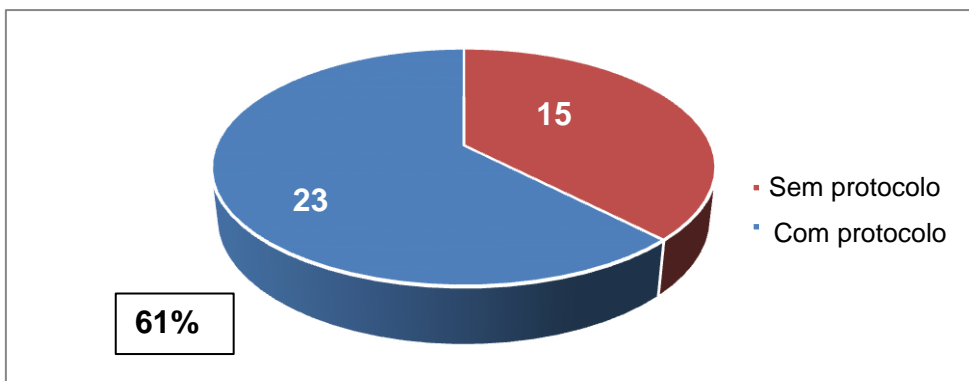


Figura 6. Aplicação sistematizada do protocolo no choque séptico (n= 38 RN).

A tabela 1 mostra os dados maternos e gestacionais dos recém-nascidos que apresentaram apenas sepse e dos que evoluíram para choque séptico, não havendo diferença entre esses dois grupos.

Tabela 1. Dados maternos e gestacionais dos RN com sepse e choque séptico.

Variáveis	Sepse (n=53)	Choque séptico (n=38)	P
Pré natal (%)	46 (87)	35 (92)	0,512 <sup>#</sup>
Primigesta (%)	22 (42)	19 (50)	0,422*
Adolescente (%)	9 (17)	7 (18)	0,858*
Pré eclampsia (%)	14 (26)	11 (29)	0,789*
RPM > 18h (%)	7 (13)	4 (11)	0,756 <sup>#</sup>
Gemelaridade (%)	12 (23)	8 (21)	0,856*
Uso de drogas (%)	4 (8)	3 (8)	1,000 <sup>#</sup>
CEAN (%)	43 (81)	31 (82)	0,957*
Parto vaginal (%)	24 (45)	11 (29)	0,114*

\*Q-quadrado; <sup>#</sup> Fisher

RPM: ruptura prematura de membranas; CEAN: corticoide antenatal

A tabela 2 mostra os dados dos RN com sepse (53RN) e choque séptico (38 RN). Os prematuros com sepse e choque séptico apresentaram média de peso ao nascimento em torno de 1000g e média de idade gestacional de 27 a 28 semanas. No grupo choque séptico os prematuros apresentaram menor peso e menor idade gestacional, quase todos utilizaram ventilação mecânica. Nesse grupo um menor percentual de pacientes recuperou o peso de nascimento até 15 dias de vida (37% vs 62%) e a frequência de enterocolite necrotizante foi maior (24% vs 2%), sendo que 5 RN necessitaram de cirurgia.

A positividade em hemocultura não foi alta, prevalecendo os Gram-positivos em especial o estafilococo coagulase negativa no grupo sepse. No grupo choque dos 14 pacientes com hemocultura positiva 70% foram por *S. aureus*, Gram-negativos e fungo. A mortalidade em função do agente foi alta, atingindo 80% para Gram-negativos e 100% para fungo (1 caso / 1 óbito).

Tabela 2. Dados dos RN com sepse e choque séptico.

Variáveis	Sepse (n=53)	Choque séptico (n=38)	P
Masculino (%)	28 (53)	19 (50)	0,789*
PN (g) média ± dp	<b>1002 ± 213</b>	<b>904 ± 232</b>	<b>0,039<sup>‡</sup></b>
IG (sem) média ± dp	<b>28 ± 2</b>	<b>27 ± 2</b>	<b>0,050<sup>‡</sup></b>
PIG (%)	11 (21)	7 (18)	0,782*
Apgar 1' ≤ 3 (%)	16 (31)	11 (31)	0,935*
Apgar 5' < 7 (%)	13 (25)	6 (16)	0,296*
Reanimação (%)	34 (64)	24 (65)	0,944*
SNAPPE II > 40 (%)	11 (21)	13 (34)	0,150*
ATB 3dv (%)	28 (53)	24 (63)	0,326*
Sepse precoce (%)	8 (15)	7 (18)	0,673*
Falha de transição (%)	11 (21)	6 (16)	0,549*
Recuperação PN ≤15dv (%)	<b>33 (62)</b>	<b>14 (37)</b>	<b>0,029*</b>
Uso VM (%)	<b>38 (72)</b>	<b>37 (97)</b>	<b>0,001*</b>
Cateter umbilical (%)	40 (75)	34 (89)	0,091*
Cateter central (%)	52 (98)	38 (100)	1,000 <sup>#</sup>
NP (%)	52 (98)	37 (97)	1,000 <sup>#</sup>
Cirurgia (%)	9 (17)	11 (29)	0,174*
NEC (%)	<b>1 (2)</b>	<b>9 (24)</b>	<b>0,001<sup>#</sup></b>
PCA (%)	32 (60)	26 (68)	0,431*
Sepse tardia confirmada (%)	30 (57)	14 (37)	0,216*
HMC Gram-positivos (%)	20 (38)	8 (21)	0,277*
HMC Gram-negativos (%)	12 (23)	5 (13)	0,252*
HMC Fungos (%)	2 (4)	1 (3)	1,000 <sup>#</sup>

\*Q-quadrado; <sup>#</sup> Fisher; <sup>‡</sup> t Student; <sup>€</sup> Mann-Whitney

PN: peso ao nascimento; IG: idade gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional; ATB: antibiótico; DV: dias de vida; VM: ventilação mecânica; NP: nutrição parenteral; NEC: enterocolite necrotizante; PCA: persistência canal arterial; HMC: hemocultura.

A tabela 3 mostra o prognóstico em curto prazo nos grupos de sepse e choque séptico. Chama a atenção a alta mortalidade no grupo choque (61% vs 4%) assim como pior prognóstico combinado (82% vs 49%).

Tabela 3. Prognóstico em curto prazo dos recém-nascidos com sepse e choque.

Variáveis	Sepse (n=53)	Choque séptico (n=38)	P
Tempo UTI sobreviventes mediana (p25-p75)	47 (29-60)	45 (40-73)	0,463 <sup>€</sup>
DBP (n sobreviventes) (%)	16 / 51 (31)	8 / 19 (42)	0,400*
HPIV III / IV (%)	7 (13)	11 (29)	0,063*
Leucomalácia cística (%)	4 (8)	2 (5)	1,000 <sup>#</sup>
ROP ≥ 2 (n total) (%)	11 / 52 (21)	5 / 16 (31)	0,502 <sup>#</sup>
Óbito durante a internação (%)	<b>2 (4)</b>	<b>23 (61)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Prognóstico combinado (%)	<b>26 (49)</b>	<b>31 (82)</b>	<b>0,003*</b>

\*Q-quadrado; # Fisher; € Mann-Whitney

DBP: displasia broncopulmonar; HPIV: hemorragia periintraventricular; ROP: retinopatia da prematuridade.

Em um segundo momento, no grupo choque foi avaliado o prognóstico em curto prazo em função da aplicação sistematizada do protocolo. O protocolo foi seguido em 23 dos 38 prematuros com choque (61%). O perfil dos prematuros foi semelhante nos dois grupos em relação aos dados maternos, gestacionais e neonatais (tabela 4).

A tabela 5 mostra o uso de expansores, drogas vasoativas e corticoide nos prematuros com choque séptico em função da aplicação do protocolo. Chama a atenção que mesmo com diagnóstico de choque séptico, 10 prematuros não foram expandidos. A dopamina foi a droga mais utilizada nos 2 grupos e, embora sem diferença estatística, o choque refratário a catecolaminas, ou seja, aquele que necessitou da administração de corticoide, foi maior no grupo que não seguiu protocolo. Ressalta-se que o ecocardiograma funcional foi realizado em 30% dos pacientes no grupo com protocolo e 47% sem protocolo (p=0,310).

Tabela 4. Dados dos RN com choque séptico (38 RN) em função da aplicação sistematizada do protocolo.

Variáveis (%)	Com protocolo (n=23)	Sem protocolo (n=15)	P
CEAN (%)	19 (83)	12 (80)	0,319*
Parto vaginal (%)	6 (26)	5 (33)	0,721 <sup>#</sup>
Masculino (%)	10 (43)	9 (60)	0,319*
PN (g) média ± dp	937 ± 250	853 ± 197	0,280 <sup>¥</sup>
IG (sem) média ± dp	27 ± 2,5	27 ± 1,5	0,607 <sup>¥</sup>
PIG (%)	4 (17)	3 (20)	1,000 <sup>#</sup>
Apgar 1' ≤ 3 (%)	6 (29)	5 (33)	1,000 <sup>#</sup>
Apgar 5' < 7 (%)	4 (18)	2 (13)	1,000 <sup>#</sup>
Reanimação (%)	13 (59)	11 (73)	0,372*
SNAPPE II > 40 (%)	9 (39)	4 (27)	0,428*
ATB 3dv (%)	13 (57)	11 (73)	0,293*
Sepse precoce (%)	4 (17)	3 (20)	1,000 <sup>#</sup>
Recuperação PN ≤15dv	11 (48)	3 (20)	0,163*
Uso VM (%)	22 (96)	15 (100)	1,000 <sup>#</sup>
Cirurgia (%)	9 (39)	2 (13)	0,144 <sup>#</sup>
Cirurgia pré choque (%)	2 (9)	1 (7)	1,000 <sup>#</sup>
NEC (%)	7 (30)	2 (13)	0,273 <sup>#</sup>
PCA (%)	14 (61)	12 (80)	0,294 <sup>#</sup>
Sepse tardia confirmada (%)	6 (26)	8 (53)	0,174*

\*Q-quadrado; <sup>#</sup> Fisher; <sup>¥</sup> t Student;

CEAN: corticoide antenatal; PN: peso ao nascimento; IG: idade gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional; ATB: antibiótico; DV: dias de vida; VM: ventilação mecânica; NEC: enterocolite necrotizante; PCA: persistência canal arterial.

Tabela 5. Uso de expansores, drogas vasoativas e corticoide em recém-nascidos com choque séptico em função da aplicação do protocolo.

Variáveis	Com protocolo (n=23)	Sem protocolo (n=15)	P
<b>Uso expansores (%)</b>	<b>23 (100)</b>	<b>5 (33)</b>	<b>&lt;0,001<sup>#</sup></b>
<b>Drogas vasoativas (%)</b>	22 (96)	15 (100)	1,000 <sup>#</sup>
<b>Dopamina (%)</b>	22 (100)	13 (87)	0,158 <sup>#</sup>
<b>≥2 DVA (%)</b>	7 (32)	8 (53)	0,333 <sup>*</sup>
<b>Corticoide (%)</b>	2 (9)	3 (20)	0,364 <sup>#</sup>

\*Q-quadrado; <sup>#</sup> Fisher  
DVA: droga vasoativa; ECO: ecocardiograma.

A tabela 6 e a figura 7 mostram o prognóstico em curto prazo dos RN com choque séptico em função da aplicação do protocolo. A mortalidade foi menor nos pacientes nos quais a sequência do protocolo foi seguida. E, apesar das demais variáveis não terem apresentado diferença significativa na comparação entre os grupos, displasia broncopulmonar, hemorragia grave (III e IV), retinopatia com estágio ≥ 2, óbito relacionado ao choque e prognóstico combinado foram mais frequentes no grupo que não seguiu protocolo.

Tabela 6. Prognóstico em curto prazo dos recém-nascidos com choque séptico (38 RN) em função da aplicação do protocolo.

Variáveis	Com protocolo (n=23)	Sem protocolo (n=15)	P
<b>Tempo UTI sobreviventes Média ± dp</b>	52 ± 24	53 ± 10	0,973 <sup>¥</sup>
<b>DBP (n total) (%)</b>	5 / 15 (33)	3 / 4 (75)	0,262 <sup>#</sup>
<b>HPIV graus III E IV (%)</b>	5 (22)	6 (40)	0,225 <sup>*</sup>
<b>Leucomalácia cística (%)</b>	2 (9)	0	0,509 <sup>#</sup>
<b>ROP ≥ 2 (n total) (%)</b>	4 / 14 (29)	1 / 2 (50)	1,000 <sup>#</sup>
<b>Óbito (%)</b>	<b>11 (48)</b>	<b>12 (80)</b>	<b>0,047<sup>*</sup></b>
<b>Óbito relac. ao choque (%)</b>	<b>7 (30)</b>	<b>9 (60)</b>	<b>0,071<sup>*</sup></b>
<b>Prognóstico combinado (%)</b>	17 (74)	14 (93)	0,209 <sup>*</sup>

\*Q-quadrado; <sup>#</sup> Fisher; <sup>¥</sup> t Student  
DBP: displasia broncopulmonar; HPIV: hemorragia periintraventricular; ROP: retinopatia da prematuridade.

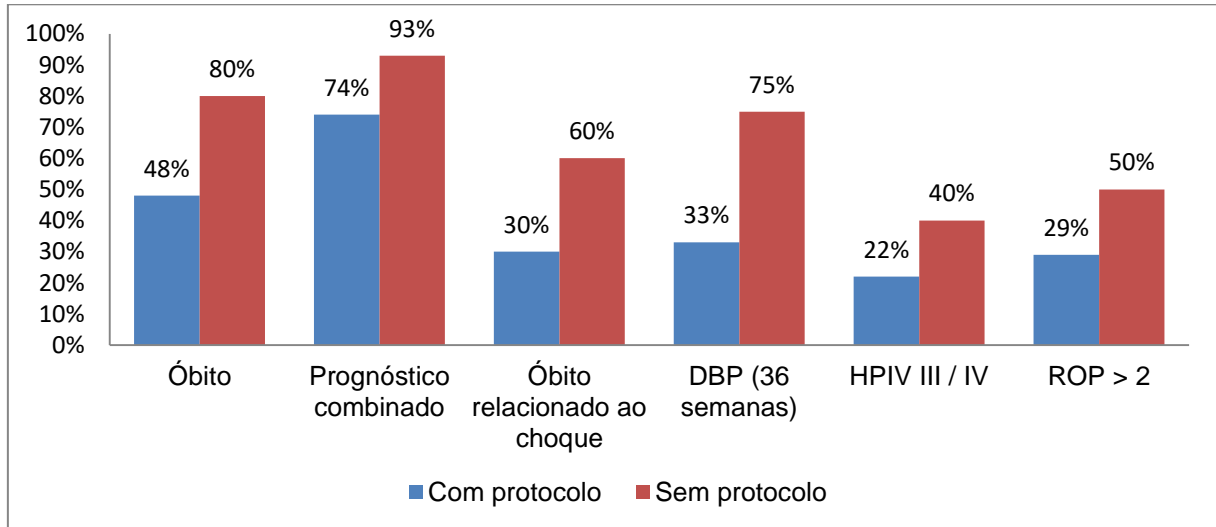


Figura 7. Prognóstico em curto prazo dos prematuros com choque séptico em função da aplicação do protocolo.

DBP: displasia broncopulmonar; HPIV: hemorragia periintraventricular; ROP: retinopatia da prematuridade.

## 5 DISCUSSÃO

Nos últimos anos a incidência de sepse neonatal tardia vem diminuindo no Serviço saindo de percentuais de 43% entre 2006-2008 (dados não publicados individualmente) para os atuais 34%, porém com cifras consideradas ainda muito altas e acima dos dados internacionais.

Estudos de redes internacionais também mostraram queda na incidência de sepse tardia em prematuros de muito baixo peso, menores que 28 semanas, como mostrado pelo NICHD (1993 a 2012) que evidenciou redução de 37% para 27%<sup>1</sup> e pela Rede Vermont Oxford (VON) que saiu de cifras de 21,5% em 2000 para 15% em 2009<sup>23</sup>. Resultados muito animadores foram obtidos pela rede japonesa (Neonatal Research Network of Japan) que entre os anos de 2006-2008 nessa mesma população de prematuros encontrou taxas de sepse tardia de apenas 8%<sup>24</sup>, ou seja, ainda temos muito que progredir na prevenção da sepse.

A mortalidade no Serviço ainda continua elevada nos últimos anos (dados não publicados individualmente) sem grande variação, permanecendo em torno de 27,5%, o mesmo ocorrendo em estudo da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN), conduzido entre 2006-2008 que mostrou mortalidade de 26,6% na sepse

tardia entre prematuros de muito baixo peso de 8 centros universitários<sup>10</sup>. Estudos Norte-Americanos mostram taxas de mortalidade menores nessa população de prematuros, entre 17-18%, mas também sem grandes variações nos últimos anos<sup>6-8</sup>. Recentemente a RBPN analisou a mortalidade de 2645 prematuros de muito baixo peso, nascidos entre 2012 e 2013 em 20 centros. A mortalidade foi alta, 30% e a sepse tardia aumentou em 33% o risco de morte desses pequenos prematuros (OR 1,33 IC95% (1,05-1,69))<sup>25</sup>, reiterando que a sepse é o grande desafio dos neonatologistas.

A evolução da sepse neonatal para estágios avançados como choque não está bem documentada na literatura e depende do caráter invasivo do agente causador, das condições imunológicas do hospedeiro e da rapidez diagnóstica possibilitando a terapêutica adequada.

A escassez de dados valoriza ainda mais os achados desse estudo, que são muito preocupantes, uma vez que quase metade (42%) dos prematuros sépticos evoluiu para choque e dentre os recém-nascidos com choque 61% foram a óbito.

Estudo retrospectivo, do tipo coorte com 3800 RN termos e prematuros admitidos em Hospital terciário de Lyon, Paris, no período de 6 anos, mostrou que 1,3% dos RN foram diagnosticados com choque séptico, sendo que 83% eram prematuros, com mortalidade atingindo 71% nos prematuros com peso ao nascer inferior a 1000g<sup>26</sup>.

A literatura neonatal aborda com mais frequência o choque séptico em função do agente etiológico. Sabe-se que os Gram-negativos e fungos evoluem com maior frequência para o choque<sup>27</sup>. Pesquisa conduzida na UTI Neonatal do HC FMB UNESP entre 1999-2003 mostrou que o percentual de choque séptico e morte respectivamente, foram de 8,5% e 9% entre Gram-positivos, de 45% e 47% entre Gram-negativos e de 45% e 41% entre os fungos<sup>28</sup>.

Nesse estudo, no grupo sepse, a maioria dos agentes isolados foi Gram-positivo, em especial o estafilococo coagulase negativa com baixa mortalidade, apenas 2 óbitos. Entretanto no grupo que evoluiu para choque predominaram os Gram-negativos e o *S.aureus*, com óbito ocorrendo em 60% dos casos.

Outro achado importante foi que a população mais acometida pela sepse e pelo choque séptico foi a de prematuros extremos e de extremo baixo peso. No grupo choque os prematuros apresentaram menor peso e menor idade gestacional ao nascer e utilizaram com mais frequência ventilação mecânica. Esses dados estão em concordância com a literatura que mostra que o risco de sepse tardia aumenta com a diminuição do peso de nascimento e da idade gestacional, com a utilização de procedimentos invasivos como cateteres vasculares, nutrição parenteral, intubação traqueal para ventilação mecânica, com o uso de antibioticoterapia de amplo espectro e com a internação prolongada<sup>6-7</sup>.

Os fatores que favorecem que prematuros, principalmente os menores que 34 semanas, sejam os mais acometidos por infecção incluem imaturidade imunológica na resposta inata e adaptativa<sup>29</sup>, peculiaridades do recém-nascido como o comprometimento das barreiras naturais e as características da própria assistência neonatal como o maior número de intervenções diagnósticas e terapêuticas que se associam a complicações infecciosas e podem aumentar a morbidade e mortalidade neonatal<sup>30</sup>.

Outro dado interessante foi que mais que 70% dos prematuros com choque séptico não recuperaram o peso de nascimento nos primeiros 15 dias de vida. Sabe-se que a não recuperação do peso ao nascer até a terceira semana de vida contribui para outras morbidades incluindo infecções, aumenta o tempo de nutrição parenteral, prolonga o tempo de internação aumentando os custos econômicos e sociais do paciente<sup>31</sup>.

Dentre as morbidades, a enterocolite foi mais frequente em prematuros com choque. Essa condição pode evoluir rapidamente para estágios avançados com maior risco de choque<sup>32</sup>. No estudo, dos 10 pacientes com enterocolite, 5 foram cirúrgicos, pressupondo maior gravidade.

Quanto ao prognóstico em curto prazo, não só a mortalidade foi maior no grupo choque como também o prognóstico combinado que inclui o óbito ou sobrevida com uma das seguintes morbidades: displasia broncopulmonar, hemorragia periintraventricular, leucomalácia cística ou retinopatia da prematuridade. Estudo do NICHD com mais de 6000 prematuros de extremo baixo peso avaliou a

associação de infecção neonatal e prognóstico em curto e longo prazo. Em curto prazo, prematuros sépticos evoluíram mais frequentemente com displasia broncopulmonar, hemorragia periintraventricular graus III e IV e leucomalácia cística que os não infectados. Entre 18 e 22 meses de idade corrigida, o grupo séptico também apresentou pior prognóstico de neurodesenvolvimento pelas escalas Bayles, maior frequência de déficit visual e menor circunferência craniana<sup>33</sup>.

A avaliação do impacto do choque séptico em RN foi mostrada no estudo de Kermorvant-Duchemin e colaboradores (2008), que investigou 48 RN com choque. Destes, 19RN (40%) evoluíram para óbito, sendo que 84% dos casos ocorreram nas primeiras 72 horas após diagnóstico. HPIV grave foi diagnosticada em 19% (9RN), leucomalácia em 8% (4RN), sequelas neurológicas mínimas em 17% (8RN) e atraso do crescimento em 12% (6RN). Com 18 meses de idade corrigida, 27RN foram avaliados e destes, 5RN (19%) apresentavam sequelas graves: 2RN com alterações de neurodesenvolvimento e 3RN apresentaram síndrome do intestino curto, sendo 1 associado a enterocolite. Apenas 28% dos RN sobreviveram com desenvolvimento normal<sup>26</sup>. O choque séptico continua sendo um importante fator de piora do prognóstico em prematuros. Assim, mais estudos para melhor compreensão da fisiopatologia da doença, reconhecimento precoce e tratamento eficaz são necessários para diminuir as sequelas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Outro aspecto interessante desse estudo foi a abordagem sistematizada do choque séptico. Dentre os 38 prematuros com choque, apenas 61% foram conduzidos de acordo com o protocolo. O não seguimento do protocolo ocorreu principalmente pela não expansão volêmica. As variações nas definições de sepse, SRIS e choque séptico podem ter contribuído para o não uso da expansão volêmica, uma vez que o protocolo não é específico para choque séptico e não contempla definições, deixando-a em aberto, manifestações clínicas e exames laboratoriais<sup>11-14,17</sup>. A utilização de drogas em sequência divergente do protocolo pode ter ocorrido em função do uso da ecocardiografia funcional que começou a ser realizada no Serviço em meados de 2014, mas não de forma sistematizada.

Observou-se no estudo que pacientes que não foram abordados de acordo com o protocolo apresentaram maior mortalidade inclusive nos primeiros 7 dias de

evolução da doença. Embora sem diferença estatística morbidades como displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade e hemorragia periintraventricular grave foram mais frequentes no grupo que não seguiu protocolo e isso é relevante clinicamente, pois pode comprometer qualidade de vida dos pacientes.

Até o momento não se tem a avaliação da sistematização do atendimento do choque na literatura neonatal embora isso ocorra com frequência em pacientes adultos e pediátricos. Mas sabe-se que o reconhecimento precoce da sepse e do choque e a intervenção rápida e sistematizada melhoram o prognóstico de morte desses pacientes<sup>34-37</sup>.

Um dos poucos estudos que aborda essa questão é o de Han e colaboradores, estudo este retrospectivo, tipo coorte, conduzido entre 1993-2001 no Hospital Infantil de Pittsburgh. Foram avaliadas 91 crianças com choque séptico. O choque foi revertido em 26% dos pacientes em um tempo mediano de 75 minutos. Cada hora adicional de choque persistente aumentou em 2 vezes a chance de morte (OR 2,29 [1,19-4,44]). Os não sobreviventes receberam maior número de terapias inotrópicas. A prática de ressuscitação foi consistente com as diretrizes vigentes (American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life Support - ACCM-PALS) em apenas 27 pacientes (30%). A mortalidade diminuiu de 38% para 8% quando a prática estava de acordo com as diretrizes<sup>38</sup>. Esse estudo mostra a importância do seguimento de diretrizes e da abordagem sistematizada na melhoria do prognóstico.

Mais recentemente, em 2016, Giesinger & McNamara publicaram um fluxograma orientando a condução da instabilidade hemodinâmica em recém-nascidos em função da fisiopatologia de doenças, incluindo o choque séptico. Nele foram valorizados parâmetros clínicos como pressão arterial sistólica e diastólica, taquicardia e hipoperfusão periférica, e parâmetros avaliados pelo ecocardiograma funcional<sup>15</sup>. O ecocardiograma funcional vem sendo cada vez mais utilizado, em conjunto com a clínica, como ferramenta importante no entendimento da fisiopatologia do choque e, conseqüentemente, na adequação terapêutica<sup>39</sup>.

A partir das informações obtidas nesse estudo, fica claro a necessidade de elaborar um protocolo específico para sepse / choque séptico, que contemple definições, quadro clínico, oriente quanto aos exames laboratoriais necessários,

incorpore tecnologias como a realização do ecocardiograma funcional, especialmente nos casos de choque não responsivo a volume, e sistematize a conduta, visando com isso a redução da mortalidade e melhoria do prognóstico.

Esse estudo embora tenha limitações por ser retrospectivo, unicêntrico e com pequeno tamanho amostral, reflete a realidade de uma UTI Neonatal de nível terciário de um hospital universitário. Tem validade interna, pois mostra a necessidade de se elaborar um protocolo específico para prematuros sépticos no Serviço e validade externa por contribuir na disseminação de conhecimento de uma patologia com estudos escassos na literatura, e porque alerta para importância do diagnóstico de choque pela sua frequência e gravidade, além de mostrar o quão importante é a sistematização da conduta nessa grave patologia.

## **6 CONCLUSÃO**

- A incidência de sepse tardia foi alta e quase metade dos prematuros sépticos evoluíram para choque;
- Prematuros com choque séptico apresentaram alta mortalidade e pior prognóstico;
- Abordagem sistematizada do choque de acordo com o protocolo ocorreu em 61% dos casos;
- Prematuros do grupo choque que não seguiram protocolo apresentaram maior mortalidade;
- Prematuros com choque séptico sem abordagem sistematizada apresentaram pior prognóstico em curto prazo, embora sem diferença significativa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314:1039-51.
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:S69-S74.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência a saúde em neonatologia. Brasília: ANVISA; 2013. 70 p.
4. World Health Organization. Maternal and child health [Internet]. Geneva: WHO; 2002 [citado 20 Jul 2002]. Disponível em: <http://www.who.int/das/cat98/mat8.htm#>.
5. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F220-4.
6. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatrics*. 1996;129:63-71.
7. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol*. 2003;27:293-301.
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Jan;6(1):2–8.
9. Brito DV, Brito CS, Resende DS, Moreira do Ó J, Abdallah VOS, Gontijo Filho PP. Nosocomial infections in a Brazilian neonatal intensive care unit: a 4-year surveillance study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43:633-7.
10. de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MF, Lopes JM, Marba ST, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study. *J Trop Pediatr*. 2014;60:415-21. doi: 10.1093/tropej/fmu038.
11. Siegel JD, Mc Cracken GH. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med*. 1981;12:642-7.

12. Saez-Llorenz X, Mc Cracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr*. 1993;123:497-508.
13. Wynn JL, Won HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010;37:439-79.
14. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009;37:666-88.
15. Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol*. 2016;40:174-88.
16. Harting MT, Blakely ML, Cox CS, Lantin-Hermoso R, Andrassay RJ, Lally KP. Acute hemodynamic decompensation following patent ductus arteriosus ligation in premature infants. *J Investig Surg*. 2008;21:133-8.
17. Associação Paulista de Epidemiologia e Controle de Infecção Relacionada a Assistência a Saúde. Diagnóstico e prevenção de IRAS em Neonatologia. São Paulo: APCEIH; 2011. 289 p.
18. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119:417-23.
19. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
20. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138:92-100.
21. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:179-201.
22. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500gm. *J Pediatr*. 1978;94:529-34.

23. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012;129:1019-26.
24. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from Taiwan: comparison with Canada, Japan and USA. *Pediatr Neonatol*. 2015;56:46-52.
25. Guinsburg R, de Almeida MF, de Castro JS, Silveira RC, Caldas JP, Fiori HH, et al. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:1005-9.
26. Kermovant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatric Crit Care Med*. 2008;9:186-91.
27. Bentlin MR, Rugolo LMSS. Late-onset sepsis: epidemiology, evaluation and outcome. *NeoReviews*. 2010;11e:426-35.
28. Silva GHS. Análise clínica e laboratorial da sepse com hemocultura positiva em recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal durante 5 anos [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2007.
29. Vilela MMS. Desenvolvimento do sistema imune na criança. In: Grumach AS. *Alergia e Imunologia na infância e na adolescência*. São Paulo: Editora Atheneu; 2001. p. 327-42.
30. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients. Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*. 2001;139:821-7.
31. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics*. 2002;110:285-91.
32. Berman L, Moss L. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16:145-50.
33. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292:2357-65.

34. Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med*. 2004;32:S591-4.
35. Skippen P, Kissoon N, Waller D, Northway T, Krahn G. Sepsis and septic shock: progress and future. *Indian J Pediatr*. 2008;75:599-607.
36. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vicent JL. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *J Crit Care*. 2008;23:455-60.
37. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The surviving sepsis campaign: results of international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010;38:367-74.
38. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003;112:793-9.
39. El-Khuffash A, Herbozo C, Jain A, Lapointe A, McNamara PJ. Targeted neonatal echocardiography (TnECHO) service in a Canadian neonatal intensive care unit: a 4-year experience. *J Perinatol* 2013; 33:687–690.

## ANEXO

### PROTOCOLO DE CONDUTA NO CHOQUE NEONATAL – UNIDADE NEONATAL – HC FMB-UNESP 2008

#### **A- Choque séptico/ RN com SRIS: sequência de conduta**

- 1- Expansão
- 2- Dopamina (No PT extremo no 1º dia de vida usar Dobutamina em vez da Dopa)
- 3- Adrenalina

#### **B- Choque no RN extremo baixo peso no 1º dia de vida:**

Problema mais provável

- Disfunção transitória do miocárdio com resistência vascular periférica;
- Vasoconstrição cerebral em resposta à disfunção do miocárdio;
- PA mau indicador da perfusão cerebral.

Tratamento: 1ª opção = Dobutamina

#### **C- Hipotensão no RNT ou PT com asfixia perinatal grave e disfunção de múltiplos órgãos**

Problemas mais frequentes:

- Disfunção do miocárdio
- Vasoconstrição periférica e pulmonar
- Acidose láctica, hipoxemia, oligúria / anúria

Tratamento:

1ª opção = Dobutamina

Se houver Hipertensão pulmonar = NOi

Raramente há vasodilatação periférica e Função cardíaca normal. Neste caso usar dopamina dose média-baixa

#### **D- RN com insuficiência adrenal relativa**

Problemas:

- PT extremo com hipotensão refratária aos vasopressores
- RN termo muito grave que desenvolve resistência ao tratamento vasopressor (down-regulation ou dessensibilização dos receptores adrenérgicos)

Tratamento: hidrocortisona 1-2mg/kg/dose cada 8-12h (2-8 doses ou 1-3 dias)

## E- PT hipotenso com PCA com repercussão

Problema:

- Pressão arterial (PA) diastólica baixa
- Se função normal do miocárdio: Dobutamina não é benéfica, e pode piorar perfusão sistêmica
- Dopamina pode aumentar fluxo pulmonar e shunt E→D. Pode aumentar a PA, mas com diminuição do fluxo sistêmico e sobrecarga circulatória pulmonar; disto resulta maior risco de edema pulmonar hemorrágico.

Tratamento:

Fechamento do PCA

Ajuste ventilatório para diminuir shunt (↑ PEEP, leve hipoventilação para ↑ resistência vascular pulmonar)

- **Expansão:** SF 10 ml/kg

- RNT infundir em 10 min. Repetir s/n conforme evidência de hipovolemia.

Evitar mais que 3 expansões, exceto se houver evidência de grande perda volêmica.

Uso de colóide somente na situação de hipoproteinemia acentuada.

- RN Pretermo: infundir em 15 min e repetir no máximo 1 vez.

Uso de mais que 2 expansões somente na situação de grande perda volêmica.

- **Suporte hemodinâmico:**

**Dopamina = 5mcg/kg/min.** Aumentar 5mcg/kg/min cada 20 min até máximo de 15mcg/kg/min no 1º dia de vida e máximo de 20mcg/kg/min após o 1º dia de vida.

**1ª opção na:**

- Hipotensão do PT extremo (sem sinais de choque)
- Choque séptico após o 1º dia de vida

**Dobutamina = 5mcg/kg/min.** Aumentar 5mcg/kg/min cada 20 min até máximo de 20mcg/kg/min

**1ª opção no RN:**

- PT extremo séptico no 1º dia de vida
- Termo ou PT com disfunção do miocárdio (Asfixia grave)

**Adrenalina = 0,1mcg/kg/min.** Aumentar 0,1mcg/kg/min cada 20min até máximo de 0,375mcg/kg/min

**2a opção.** Indicada quando hipotensão persiste apesar da dose máxima de Dopamina ou Dobutamina

Após iniciar a adrenalina regredir a infusão de dobutamina 5mcg/kg/min cada 20 min até a retirada desta droga (desde que não haja evidência de baixo fluxo sistêmico). Se houver evidência de baixo fluxo sistêmico manter 10mcg/kg/min. Caso estivesse usando previamente dopamina, após obter PA normal durante 30 minutos, tentar regredir sua infusão (5mcg/kg/min por vez).