



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

LUÍSA RODRIGUES CARDOSO
NÚBIA AYALA VIEIRA DE CASTRO

SEPSE NEONATAL PRECOCE: PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS
PACIENTES INCLUÍDOS EM UM PROTOCOLO DE SEPSE NEONATAL

BRASÍLIA

2021

LUÍSA RODRIGUES CARDOSO
NÚBIA AYALA VIEIRA DE CASTRO

**SEPSE NEONATAL PRECOCE: PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS
PACIENTES INCLUÍDOS EM UM PROTOCOLO DE SEPSE NEONATAL**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Andréa Lopes Ramires Kairala

BRASÍLIA

2021

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Andréa Kairala, coordenadora do projeto, pela confiança depositada em nós e pela oportunidade de aprendizado. Obrigada por toda paciência e ajuda, mesmo durante essa pandemia e diante de vários desafios.

Ao Dr. Waleriano obrigada por nos ajudar na elaboração do questionário e pelas suas sugestões.

Ao Hospital Santa Marta de Brasília pela oportunidade e autorização para a execução do trabalho.

Aos nossos familiares e amigos, pelo importante e constante apoio que foram fundamentais para as nossas conquistas.

RESUMO

A sepse neonatal é responsável por elevado índice de morbimortalidade em recém-nascidos, sendo de fundamental importância o estabelecimento de um diagnóstico precoce. O diagnóstico de sepse neonatal é difícil, uma vez que os recém-nascidos apresentam um quadro clínico inespecífico e atualmente o padrão-ouro para a sua confirmação é a hemocultura. O tratamento, na maior parte dos casos, é iniciado com antibioticoterapia empírica, recurso terapêutico que se não for utilizado de forma racional pode trazer potenciais malefícios aos neonatos. O presente trabalho teve como objetivo avaliar o benefício do uso precoce de antibioticoterapia em recém-nascidos termo e pré-termo com diagnóstico presumido de sepse neonatal precoce e que não foram confirmados com hemocultura positiva em uma UTI Neonatal do Distrito Federal. Para tanto, foi realizado um estudo transversal de abordagem quantitativa e qualitativa de dados obtidos por meio de pesquisa em 433 prontuários de neonatos no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020 de uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do DF, inseridos no protocolo de sepse neonatal da unidade. Nesse estudo, evidenciou-se uma importante tendência na redução do tempo do uso da antibioticoterapia empírica sem ocasionar prejuízo ao paciente, contribuindo assim para a redução de possíveis danos inerentes ao uso de antimicrobianos em recém-nascidos. Além disso, observou-se uma predominância de neonatos prematuros e com baixo peso ao nascer, corroborando com dados bem estabelecidos em literatura que apontam a relevância desses fatores para o risco de se desenvolver sepse neonatal precoce.

Palavras-chave: sepse neonatal precoce; antibioticoterapia; hemocultura.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	2
3 MÉTODO	7
3.1 Obtenção dos dados	8
3.2 Critérios de inclusão	8
3.3 Critérios de exclusão	8
3.4 Análise estatística	8
3.5 Preceitos éticos	9
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
REFERÊNCIAS	23
ANEXO A – FICHA DE COLETA DE DADOS	28
ANEXO B – ESCORE DE RODWELL	30

1 INTRODUÇÃO

A sepse neonatal é uma das principais causas de morbimortalidade em uma UTI neonatal, incidindo tanto em neonatos prematuros (RNPT) quanto em recém-nascido de termo (RNT) (FEIL *et al.*, 2018). As razões para tal fato estão intimamente associadas à imunidade humoral e celular, pois, nessa faixa etária essas funções estão diminuídas e a barreira de proteção cutânea ainda se encontra imatura, facilitando a colonização bacteriana (SILVA *et al.*, 2016). A taxa de mortalidade pode chegar até 50% quando não tratada em tempo hábil, prolongando o tempo de internação e aumentando os custos (LIMA, 2018).

Por definição, sepse neonatal é uma síndrome clínica que incide sobre RN até o 28º dia de vida, se manifestando por sinais sistêmicos de infecção, na vigência ou não de patógeno identificado na corrente sanguínea (LIMA, 2018). Essa síndrome, em neonatos, pode ser classificada como sendo precoce ou tardia, se baseando quando ocorreu a infecção. Essa classificação é importante, pois permite orientar qual antimicrobiano será utilizado já que o modo de transmissão e os microrganismos predominantes se diferem entre esses dois tipos (FEIL *et al.*, 2018).

O diagnóstico de sepse neonatal tem sido alvo de vários estudos, pois não existem parâmetros suficientemente sensíveis e específicos, sendo que os sinais clínicos podem fazer parte do quadro de outras doenças. Ademais, o diagnóstico baseado unicamente em sintomas possui baixo valor preditivo positivo. Sendo assim, seu diagnóstico deve ser baseado em parâmetros clínicos e laboratoriais (ALVARENGA, 2018)

Diante da dificuldade de um diagnóstico de certeza, é frequente a utilização de antibioticoterapia empírica em casos de sepse presumida em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTINs). Contudo, uma parcela desses recém-nascidos não está desenvolvendo sepse e sim uma manifestação inespecífica (CANDREVA, 2016). Adicionalmente, é reconhecido que o uso de antimicrobianos não está isento de risco associado.

Tratar um neonato não infectado implica em expô-lo a drogas com potencial toxicidade e que podem estimular a seleção de microrganismos mais resistentes, além de

causarem algumas morbidades futuras como atopias, obesidade, doenças inflamatórias e asma (BENINCASA, 2019).

Dessa forma, se faz necessário uma avaliação cautelosa da necessidade do uso de antimicrobianos nessa faixa etária, de forma a otimizar seus benefícios e evitar efeitos adversos. Ademais, é importante o reconhecimento de fatores de risco para sepse precoce no sistema de saúde a fim de se detectar aqueles passíveis de prevenção possibilitando a adoção de medidas terapêuticas adequadas e a redução da morbimortalidade.

O presente trabalho tem como objetivo avaliar o benefício do uso precoce de antibioticoterapia em RNT e RNPT que tiveram o diagnóstico inicial de sepse neonatal precoce e que não foi confirmada com hemocultura positiva em uma UTI Neonatal do Distrito Federal. E de modo específico verificar o perfil dos neonatos com suspeita de sepse neonatal, analisar quais são os fatores de risco mais prevalentes entre esses pacientes, avaliar quais os benefícios do uso precoce de antibióticos para o paciente, avaliar quais foram os critérios para se iniciar antibióticos de forma precoce em RN's e avaliar o benefício do uso do score hematológico de Rodwell com 24 horas para a indicação de antibioticoterapia no grupo estudado.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Segundo o Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS), a sepse é uma síndrome complexa em que ocorre uma resposta inflamatória, de origem infecciosa, sem controle efetivo do organismo, determinando múltiplas manifestações, bem como disfunção de órgãos. Os recém-nascidos podem ser acometidos por essa síndrome e quando a sepse ocorre até os 28 dias de vida é denominada de sepse neonatal.

Os neonatos, quando acometidos por sepse, podem evoluir rapidamente para choque séptico e óbito sendo, portanto, necessário um diagnóstico precoce devido a elevada morbimortalidade nessa faixa etária. Atualmente a mortalidade neonatal é responsável por 70% das mortes no primeiro ano de vida, sendo as infecções responsáveis por 14% dos óbitos (MONTEIRO *et al.*, 2018). No Brasil, de acordo com dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde (2017), estima-se que 60% da mortalidade infantil acontece no período neonatal, sendo a sepse neonatal uma das principais causas.

O RN é fisiologicamente mais susceptível às infecções por diversos fatores, uma vez que o seu sistema imune ainda é imaturo e apresenta diferenças quando comparado ao sistema imune das crianças e adultos. No período neonatal, a permeabilidade da pele é maior quanto menor for a idade gestacional e em associação com as múltiplas intervenções realizadas na UTIN, eleva-se o risco da quebra da integridade da pele, que é a principal barreira física do neonato contra infecções. Além disso, os neonatos possuem mecanismos inflamatórios incompletos: aumento de leucócitos imaturos, capacidade fagocitária diminuída pelos monócitos e redução de opsoninas que atuam na fagocitose. Há também a diminuição nos níveis de imunoglobulinas IgM e IgG, tornando os neonatos mais susceptíveis principalmente a infecções por bactérias gram-negativas. Já a diminuição da IgA secretora, devido a produção ausente nos primeiros dias de vida, leva a maior vulnerabilidade das mucosas dos tratos respiratórios e gastrointestinais por patógenos (RIZZON, 2011; DINIZ, 2014).

A sepse neonatal pode ser dividida: 1) precoce, quando ocorre nas primeiras 48 a 72 horas de vida; 2) tardia quando ocorre após as 72 horas de vida. Quando precoce, a infecção pode ser adquirida antes ou ao nascimento e os principais microrganismos são o *Streptococcus hemolíticos* do grupo B (GBS), *Streptococcus agalactiae* e as bactérias gram negativas, com destaque para a *Echerichia coli*. Já a sepse tardia está relacionada a fatores pós-natais e as múltiplas manipulações nos RN 's, sendo encontrada uma maior incidência de *Staphylococcus aureus*. (SILVEIRA *et al.*, 2012). É importante ressaltar que a prevalência dos microrganismos varia de acordo com cada unidade de internação e que os microrganismos responsáveis pela infecção neonatal têm variado durante os anos devido a mudanças nos padrões de resistência bacteriana (CALIL *et al.*, 2012).

Como já mencionado, a sepse neonatal precoce está relacionada principalmente a fatores pré-natais e do parto. Na literatura existem diversos fatores de risco e são classificados em maternos, neonatais ou ambientais. Alguns fatores maternos são febre materna, infecção urinária no momento parto, colonização do trato genital por GBS, ruptura das membranas (> 18 horas). Já nos fatores neonatais, são mencionados a prematuridade, sexo masculino, baixo peso ao nascer (BP) (< 2,500 gramas), taquicardia fetal e APGAR no quinto minuto < 7 (VERANI *et al.* 2010). Estudos relatam que a frequência de sepse neonatal

após ruptura de membranas superior a 18 horas é de aproximadamente 72,7% (OLIVEIRA, 2016).

A sepse inicia-se com a presença do agente bacteriano na corrente sanguínea, insulto necessário para a produção e secreção de citocinas pró-inflamatórias que irão ativar neutrófilos e células endoteliais e possibilitar a adesão leucocitária no endotélio. Há então, a produção de óxido nítrico e outras espécies reativas de nitrogênio que irão causar a lesão tecidual e o aparecimento das manifestações clínicas. Níveis de citocinas IL-6, IL-1B e o TNF-alfa estão significativamente mais elevados na presença de sepse precoce, constituindo-se marcadores iniciais da infecção neonatal (MEADOW, 1995). RN 's também estão susceptíveis ao choque séptico que se caracteriza pela presença de sepse associada a disfunção cardiovascular sustentada mesmo após a infusão de volume. Essa disfunção cardiovascular causa hipotensão e como consequência leva a perfusão tecidual diminuída e disfunção orgânica. O TNF-alfa é o principal mediador do choque séptico e seu nível sérico eleva-se nos primeiros 30 a 90 min do processo infeccioso (SILVEIRA *et al.*, 2010).

O diagnóstico de sepse neonatal é difícil uma vez que esse grupo de pacientes possui manifestações clínicas inespecíficas que podem ser facilmente confundidas com outras doenças. Algumas manifestações são: deterioração do estado geral (hipoatividade ou irritabilidade), instabilidade térmica (hipertermia ou hipotermia), apnéia (pausa respiratória > 20 segundos), hiperglicemia, dificuldade respiratória, sintomas gastrointestinais, icterícia idiopática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Logo, é necessária uma avaliação clínica sensível e exames laboratoriais para nortear o melhor diagnóstico e conduta.

No diagnóstico, a hemocultura é o padrão-ouro para a confirmação do diagnóstico de sepse, contudo o resultado negativo não afasta a presença da doença uma vez que o RN deve ser avaliado como um todo. A hemocultura, portanto, fornece o diagnóstico de certeza e caso se tenha uma cultura negativa em um neonato pouco sintomático é recomendável usar o menor tempo possível de antimicrobianos (SILVEIRA *et al.*, 2012). É importante ressaltar que os resultados falso-positivos em hemoculturas são comuns na prática médica e fazem com que o paciente receba um tratamento desnecessário e por um tempo prolongado (VIJAYVERGIA *et al.*, 2016).

Testes diagnósticos não específicos também podem ser utilizados na prática clínica, mas não são capazes de identificar o patógeno causador e devem ser usados como complementares. Em relação ao leucograma, uma neutropenia tem maior valor diagnóstico que a leucocitose, sendo uma preditora da gravidade da sepse neonatal, já que RN 's apresentam leucocitose fisiológica nas primeiras 12 a 18 horas de vida. A relação entre neutrófilos imaturos e neutrófilos totais (I/T) tem alto valor preditivo para sepse quando seu índice for igual ou superior a 0,2, mas não deve ser analisada isoladamente (RODWELL *et al.*, 1988). Já a proteína C-reativa para a sepse precoce não é um método adequado uma vez que sua elevação é mais tardia no processo inflamatório, mas pode ser utilizada de forma seriada para o acompanhamento da evolução do RN e para a possibilidade de suspender a antibioticoterapia quando ocorre rápida redução de seus níveis (BOMELA *et al.*, 2015).

A disponibilidade limitada de testes diagnósticos simples, seguros, não invasivos e de alta acurácia é uma das limitações do diagnóstico da sepse neonatal. Nesse sentido, citocinas têm sido estudadas como marcadores de infecção neonatal, particularmente a IL-6 e o TNF-alfa. Todavia, o valor diagnóstico é limitado e as amostras devem ser coletadas o mais precocemente possível, visto que a meia-vida dessas citocinas é muito curta. Em um estudo recente, a combinação de IL-6 com TNF-alfa forneceu uma sensibilidade de 98,5% e valor preditivo de 90% no diagnóstico da sepse neonatal precoce (SILVEIRA, 1999).

Dessa forma, numerosos estudos são publicados com o intuito de validar um protocolo para suspeição de sepse (BALTAR, 2011). Na busca pela sistematização dos achados clínicos e do diagnóstico de sepse neonatal, foi criado o escore hematológico de Rodwell, onde foram estabelecidos critérios diagnósticos na ausência de cultura positiva, baseados em sinais clínicos de infecção e presença de um ou mais dos seguintes parâmetros (anexo B):

- 1 – Leucopenia ou leucocitose
- 2 – Neutropenia ou neutrofilia
- 3 – Elevação de neutrófilos imaturos
- 4 – Aumento na razão de neutrófilos imaturos e neutrófilos totais maior ou igual a 0,2
- 5 – Razão de neutrófilos imaturos e neutrófilos segmentados maior do que 0,3
- 6 – Neutrófilos com granulação tóxica ou vacuolização
- 7 – Plaquetopenia.

O emprego desse escore deve ser criterioso, visto que há variação na leucometria e na contagem do número de neutrófilos de acordo com a idade em dias do RN (VIANA, 2009).

Nos últimos anos houve um grande avanço nos cuidados em neonatologia e como resultado ocorreu um expressivo aumento na sobrevivência dos neonatos com baixo peso e extremo baixo peso ao nascimento (GENU, 2012). Nesse sentido, o emprego de indicadores, escalas e escores que possibilitam a identificação do grau de gravidade do paciente, permitiu uma sistematização e adequação do cuidado, conferindo grande impacto na redução da mortalidade (FONTENELE *et al.*, 2020).

Em 2001, Richards e colaboradores criaram o “Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension” (SNAPPE II) para identificar os recém-nascidos que apresentavam maior gravidade clínica e os que teriam maior risco de sequelas tardias, principalmente àquelas relativas à prematuridade. Esse instrumento é de fácil aplicabilidade, permite ser utilizado em todos os RN 's, independentemente da idade gestacional ou do peso ao nascimento, e tem se mostrado um bom preditor de mortalidade. A avaliação desse instrumento deve ser realizada nas primeiras 12 horas de vida, com o intuito de reduzir a interferência da terapêutica ofertada ao RN e o seu ponto de corte para risco de óbito deve ser individualizado para cada serviço (FONTENELE *et al.*, 2020; GENU, 2012)

Em relação ao tratamento, na UTI neonatal é geralmente iniciado o uso de antimicrobianos de forma empírica, porém muitos RN 's não desenvolvem a sepse e sim manifestações inespecíficas que confundem os profissionais. O uso adequado do antibiótico deve ser baseado no momento de início (precoce ou tardia), o germe mais provável, o perfil microbiológico da unidade, da avaliação correta dos sinais da infecção e se há presença de fatores de risco maternos e neonatais (VENTURA *et al.*, 2012). Lembrando que as medidas de suporte são tão importantes quanto o uso de antimicrobianos e o paciente deve ser acompanhado com a monitorização da frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio, pressão arterial, controle térmico, diurese, glicemia, infusão de soluções hidroeletrólíticas e suporte nutricional (MIURA *et al.*, 1999).

A indicação precisa do uso de antibióticos e seu uso racional é importante para minimizar o risco de resistência bacteriana, bem como para diminuir os eventos adversos associados ao uso da droga. O tempo de duração da antibioticoterapia é ajustado conforme o tipo de patógeno isolado, responsividade ao tratamento e a capacidade de penetração

tecidual do antimicrobiano em sítios específicos. A partir do momento em que há identificação do patógeno em cultura, o antibiótico pode ser alterado de acordo com a suscetibilidade para o patógeno específico. Contudo, a causa bacteriana é identificada em apenas um terço dos pacientes com sepse presumida (KORANG *et al.*, 2019).

Efeitos adversos aumentam a morbimortalidade, prolongam o tempo de hospitalização e elevam os custos do tratamento (VENTURA *et al.*, 2012). RN's são bastante susceptíveis a efeitos adversos uma vez que a imaturidade funcional dos órgãos envolvidos na farmacocinética dos medicamentos altera o perfil de metabolização e excreção de fármacos, contribuindo no aumento de sua exposição sistêmica e maior toxicidade (NUNES *et al.*, 2017). O uso de antibióticos sem necessidade e por um tempo maior que o recomendado são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças futuras como enterocolite necrosante, atopias, asma, obesidade (BENINCASA, 2019; SIVANANDAN *et al.*, 2011).

Portanto, o diagnóstico da sepse neonatal precoce deve ser realizado o mais rápido possível e de maneira eficaz devido a sua elevada morbimortalidade. Ao realizar o diagnóstico é importante a investigação dos fatores de risco maternos e neonatais, a observação das manifestações clínicas e a realização dos exames laboratoriais. Com relação aos antimicrobianos, estes devem ser utilizados com cautela e de forma mais racional possível, a fim de evitar a iatrogenia e o desenvolvimento de bactérias resistentes. É importante também reconhecer as particularidades dos neonatos a fim de se estabelecer a melhor assistência médica possível.

3 MÉTODO

Foi realizado um estudo quantitativo, observacional e retrospectivo, objetivando avaliar o benefício do uso precoce de antibioticoterapia em RNT e RNPT que tiveram o diagnóstico de sepse neonatal precoce e que não foi confirmada com hemocultura positiva na UTI Neonatal do Hospital Santa Marta localizado no Distrito Federal. Para tanto, foram analisados 433 prontuários entre o período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020. O objeto de estudo foi centrado na sepse neonatal e o emprego de terapia antimicrobiana precoce diante do diagnóstico presumido da referida moléstia.

3.1 Obtenção dos dados

Para a coleta de dados foi elaborada uma ficha (anexo A) contendo as seguintes variáveis: ano de nascimento, gênero, idade gestacional, peso ao nascer, classificação peso x idade gestacional, tipo de parto, tempo de bolsa rota, APGAR, motivo do parto prematuro, diagnóstico de internação na UTI, SNAPPE II , modo de ventilação na admissão na UTI, resultado de hemocultura, agente isolado em hemocultura, plaquetopenia, proteína C reativa (PCR), leucócitos, presença de bastões, esquema antimicrobiano utilizado, tempo de uso de antimicrobiano e óbito.

3.2 Critérios de Inclusão

1. RNs que nasceram e foram internados na UTI neonatal do HSM entre o período de janeiro de 2016 e dezembro de 2020;
2. RNs que foram incluídos no protocolo de sepse neonatal da Unidade.

3.3 Critérios de exclusão

1. RNs que nasceram e não foram imediatamente internados na UTI neonatal do HSM;
2. RNs sem coleta de hemocultura no início do tratamento com antibióticos;
3. RNs com patologias incompatíveis com a vida;
4. Protocolo de sepse incompletos ou não iniciados;
5. RNPT menores de 25 semanas incompletas.

3.4 Análise estatística

Foi realizada a análise univariada e bivariada. Para as análises estatísticas foram utilizados os Softwares SPSS. Na análise de associação entre as variáveis, utilizou-se o teste Qui-Quadrado e foi adotado um nível de significância α de 5%, ou seja, se o resultado do teste realizado gerar um valor abaixo de 0,05 conclui-se a hipótese de relação entre as variáveis. Como exemplo, se o p-valor da Tabela resultar em valor de 0,001 ($<0,05$) demonstra-se alta relação entre as variáveis estudadas .

3.5 Preceitos éticos

O projeto foi submetido ao comitê de ética em pesquisa (CEP) do UniCEUB e ao comitê de ética e pesquisa do Hospital Santa Marta com aprovação para a sua realização, obtendo o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética – CAAE de número 32195120.5.0000.0023.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período entre 2016 e 2020 foram internados 1.238 RN na UTIN, desses, 433 (36,2%) preencheram os critérios de inclusão e tiveram seus prontuários analisados.

Os dados obtidos dos 433 prontuários dos recém-nascidos que preencheram critérios para sepse neonatal, no período de 2016 a 2020, demonstraram que houve uma discreta redução no número de casos ao longo desses anos (Gráfico 1 e 2). Apesar dessa redução, o número de casos continua sendo relevante, já que a sepse neonatal é uma das principais causas de morbimortalidade nessa faixa etária (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020).

Gráfico 1 – Evolução da prevalência de pacientes com diagnóstico de sepse de 2016 a 2020

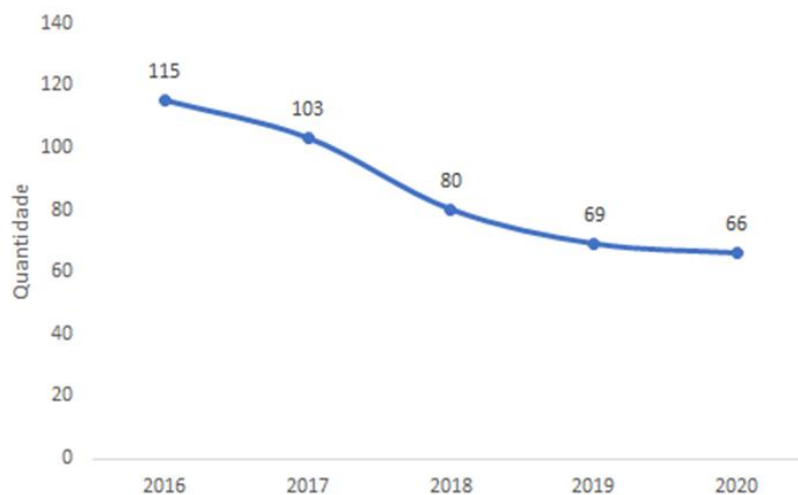


Gráfico 2 – Porcentagem de pacientes com diagnóstico sepse presumida nos anos de 2016 a 2020



A tabela 1 apresenta algumas características dos pacientes pesquisados. Verifica-se que a maioria era do sexo masculino (54,73%) e 54,96% possuíam idade gestacional (IG) de até 33 semanas e 6 dias.

Foi observado que 70,9% eram RN's de baixo peso ao nascer, sendo que 43,6% do total pertencia ao grupo com peso entre 1.500g e 2.499g e 87,53% dos pacientes eram AIG. A predominância de RN nascidos de parto cesáreo (90,07%) pode ser explicada pelo fato da amostragem de pacientes ser proveniente de um hospital privado, local onde se encontra um predomínio desse tipo de parto (FREITAS & FERNANDES, 2016).

Tabela 1 - Perfil dos pacientes analisados

Variável	Categoria	Quantidade	Porcentagem
Sexo	Masculino	237	54,73
	Feminino	196	45,27
	Total	433	100
Idade Gestacional (semanas)	0 -- 28	22	5,08
	28 -- 31	77	17,78
	31 -- 34	139	32,10
	34 -- 37	120	27,71
	37 --	75	17,32
	Total	433	100
Peso ao nascer	Extremo Baixo	38	8,78
	Muito baixo	80	18,48
	Baixo	189	43,65
	Normal	126	29,10
	Total	433	100
Peso X Idade Gestacional	AIG	379	87,53
	PIG	49	11,32
	GIG	5	1,15
	Total	433	100
Tipo de parto	Cesária	390	90,07
	Normal	43	9,93
	Total	433	100

No que diz respeito as características epidemiológicas da população estudada, 82,7% eram prematuros. Dessa forma, a prematuridade demonstrou ser um fator de relevância para o risco de sepse neonatal precoce, quando comparada com os RNT. No trabalho de Benitz e colaboradores foi demonstrado que neonatos que possuíam idade gestacional inferior a 28 semanas, possuíam uma probabilidade de 32 vezes maior para desenvolver sepse neonatal, quando comparado com os neonatos a termo. Oddie e Embleton, em seu estudo, evidenciaram uma razão de chances de 33,6% de desenvolver sepse em recém-nascidos com até 34 semanas.

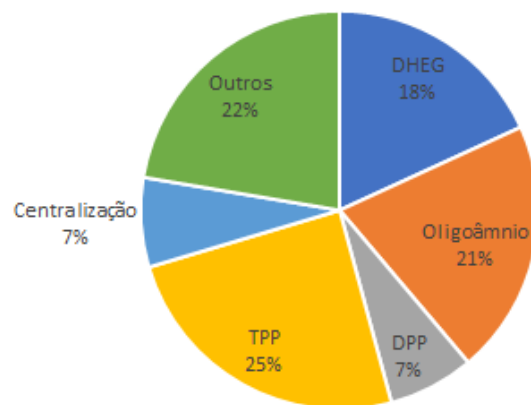
Nesse trabalho, observou-se também que 70,91% dos recém-nascidos que compuseram a amostra, foram classificados como baixo peso ao nascer. A literatura demonstra que ao baixo peso também é um fator de risco para desenvolver sepse neonatal precoce. Benitz e col. encontraram uma razão de chances de 24,8 para neonatos com baixo peso (<2.500g) quando comparados com peso superior ou igual a 2500 gramas.

Em consonância com o presente trabalho, um estudo brasileiro registrou uma taxa mais elevada de sepse neonatal precoce em neonatos com idade gestacional entre 29 e 34 semanas e um peso inferior ou igual à 1000g. Um estudo asiático comprovou a associação entre o diagnóstico de sepse neonatal com cultura positiva, a prematuridade e o baixo peso

ao nascer. Dessa forma, tanto a prematuridade quanto o baixo peso ao nascer se tornam destaques entre os principais fatores de risco para sepse neonatal (PARAGUAI DE OLIVEIRA et al., 2016)

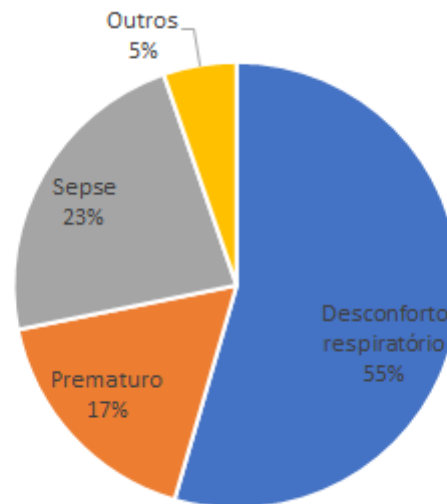
Na população do presente estudo, foi identificado que 87,53% dos pacientes eram adequados para a idade gestacional – AIG e o parto cesáreo foi predominante, representando 90,07% dos casos. Além disso, 25% dos pacientes tiveram o parto prematuro devido ao trabalho de parto prolongado e 21% por oligoâmnio, como demonstrado no gráfico 3. A literatura traz que o risco de sepse precoce é menor nas condições de parto por cesariana, bolsa rota no ato e sem trabalho de parto (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020).

Gráfico 3 – Motivo de parto prematuro em RN's com diagnóstico de sepse de 2016 a 2020



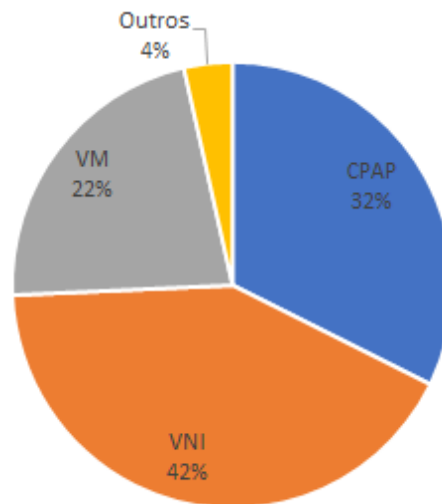
A grande maioria dos pacientes, 55%, teve o diagnóstico de desconforto respiratório no momento da admissão na UTI e 23% tiveram o diagnóstico de sepse presumida, como mostrado no gráfico 4. No trabalho de PINHEIRO e colaboradores, 75% dos recém-nascidos apresentaram desconforto respiratório no diagnóstico de sepse neonatal. Tal desconforto se apresentou de forma precoce e em associação com outras manifestações clínicas e laboratoriais, como a elevação da proteína C-reativa. Destarte, o desconforto respiratório constitui um importante indicador de sepse neonatal.

Gráfico 4 – Diagnóstico inicial na admissão da UTI de RN's com diagnóstico de sepse de 2016 a 2020



Quanto ao modo de ventilação utilizada para o suporte ventilatório dos pacientes, a VNI foi o tipo predominante, correspondendo à 42% dos casos, seguido do CPAP que representou 32% dos casos e da ventilação mecânica (22%) (Gráfico 5). É bem consolidado na literatura que apesar da ventilação mecânica ser uma terapia benéfica e necessária, ela está associada à alta morbimortalidade. Seu uso prolongado pode ocasionar danos não intencionais, como lesões das vias aéreas superiores, infecção hospitalar e displasia broncopulmonar e um possível comprometimento do neurodesenvolvimento. Assim, a VNI se torna uma alternativa terapêutica adequada, na medida em que fornece um suporte ventilatório sem a necessidade de tubos endotraqueais e cânulas de traqueostomia, reduzindo os riscos de complicações oriundas da intubação endotraqueal e da VM, além de diminuir o tempo de permanência em UTI e à necessidade de usar a VM (SILVA & SILVA, 2019).

Gráfico 5 – Modalidade de ventilação utilizada em RN's com diagnóstico de sepse de 2016 a 2020



Ao analisar o escore SNAPE II, evidenciou-se que 62,01% dos casos obtiveram pontuação inferior a 12 enquanto 84,08% encontraram-se na faixa inferior a 4 do score percentual desse instrumento de avaliação da gravidade clínica (tabela 2). Esses valores demonstram o predomínio de uma baixa pontuação do SNAPPE II na população estudada. É documentado na literatura que o aumento da mortalidade é diretamente proporcional à pontuação desse escore. FONTENELE e colaboradores, obtiveram em seu trabalho um ponto de corte para mortalidade do SNAPPE II de 27 e descreveram que cada ponto a mais obtido no escore, o risco de óbito aumentava em 10%. Em um estudo indiano de SAMANTA e colaboradores, foi descrito que o escore SNAPE-II com uma pontuação maior ou igual a 20 forneceu índices aceitáveis para prever o desfecho de mortalidade. Além disso, o mesmo estudo demonstrou não haver associação significativa entre o escore e a positividade ou não da hemocultura.

A maioria dos casos apresentou, no momento da admissão, contagem e plaquetas e leucócitos normais. A plaquetopenia esteve presente em 15,47% dos pacientes e a presença de bastões em 11,57% dos casos (tabela 2). Ao analisar a relação da PCR quanto ao tempo de uso de antibioticoterapia, verifica-se leve diferença entre o grupo com tempo de antibiótico inferior a 6 dias e os grupos que utilizam por período entre 6 e 7 dias e 8 ou mais dias, tendo a PCR inferior a 0,5 em 92,67%, 85,71% e 87,04% casos respectivamente (tabela 5). Apesar disso, o p-valor de 0,1387 mostra que estas diferenças não são estatisticamente significativas.

Os neutrófilos totais e imaturos podem auxiliar no diagnóstico da sepse, contudo não devem ser analisados isoladamente devido ao seu baixo valor preditivo positivo e negativo. Em relação ao PCR, na literatura há apenas indicação de usar esse parâmetro laboratorial para afastar casos de sepse quando seu resultado for negativo, devido ao seu alto valor preditivo negativo (MEIRELES et al., 2011). Nos estudos de Leite et al (1985) e Fioretto et al (1993), apesar de terem dificuldades na definição do limite de leucócitos e plaquetas, ambos concluíram que a plaquetopenia e a leucopenia estão relacionadas a uma letalidade significativamente maior em relação a outros parâmetros laboratoriais.

Tabela 2 – Informações clínicas dos pacientes pesquisados

Variável	Categoria	Quantidade	Porcentagem
SNAPPE II	0 -- 12	222	62,01
	12 --	136	37,99
	Total	358	100
SNAPPE II %	0 -- 4	301	84,08
	4 --	57	15,92
	Total	358	100
Plaquetopenia	Não	366	84,53
	Sim	67	15,47
	Total	433	100
Bastões	Ausente	382	88,43
	Presente	50	11,57
	Total	432	100

Quanto a relação entre tempo de antibioticoterapia e hemocultura positiva, o p-valor de 0,7927 mostra que não há diferenças estatisticamente significativas entre estas variáveis (tabela 3). Dos pacientes analisados, 423 apresentaram resultado de hemocultura negativa e essa alta prevalência de hemoculturas negativas encontradas é compatível com os resultados vistos em outros trabalhos. Em um estudo realizado por Monteiro (2018), em uma unidade de terapia intensiva do DF em 2018, demonstrou-se que 79% dos resultados das hemoculturas foram negativas, resultado semelhante ao encontrado por Pereira *et al.* (2005), que foi de 78,7%. Apesar da hemocultura ser o padrão-ouro para a confirmação do diagnóstico de sepse,

o resultado negativo da hemocultura não implica na inexistência da sepse no RN visto que esse exame possui baixa sensibilidade (GERDES, 1991). Nos pacientes com hemocultura positiva os patógenos encontrados foram: *Staphylococcus epidermidis* sensível a oxacilina, *MRSA*, *Enterococcus fecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* (provável contaminação). Todos esses patógenos foram listados na literatura como possíveis causas de sepse neonatal precoce, contudo não são os patógenos mais comumente encontrados.

Tabela 3 – Distribuição da PCR e hemocultura, quanto ao tempo de antibiótico

Variável	Categoria	TEMPO DE ATB (em dias)						p-valor
		0 -- 6		6 -- 8		8 --		
		Qtde	%	Qtde	%	Qtde	%	
PCR	0 -- 0,5	139	92,67	150	85,71	94	87,04	0,138787
	0,5 --	11	7,33	25	14,29	12	11,11	
	Total	150	100	175	100	106	98,15	
HMC	Positivo	4	2,67	3	1,71	3	2,78	0,792714
	Negativo	146	97,33	172	98,29	105	97,22	
	Total	150	100	175	100	108	100	

Quanto ao escore hematológico de Rodwell, onde foram estabelecidos critérios diagnósticos para o de sepse neonatal na ausência de cultura positiva, não foi possível realizar seu cálculo e inclusão dos resultados no presente trabalho devido a falta de dados suficientes no prontuário dos pacientes analisados. Ademais, Caldas (2006) cita que é preciso estar atento, uma vez que os índices laboratoriais utilizados nos diferentes estudos por ter grande variabilidade muitas vezes não podem ser comparáveis entre si, pois diversos fatores podem causar interferência na avaliação dos índices hematológicos. Há relatos na literatura bastante variáveis quando à sua capacidade de prever infecção.

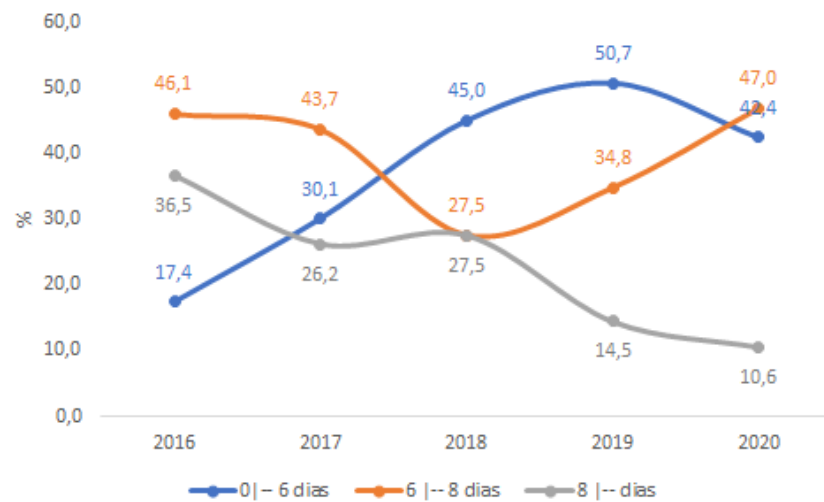
Em relação ao esquema antimicrobiano 100% dos pacientes utilizaram o esquema empírico com ampicilina associada a gentamicina, uma vez que são os fármacos mais comumente recomendados para o tratamento da sepse neonatal precoce (MIURA et al., 1999; KORANG et al., 2019; PROCIANOY & SILVEIRA, 2020). Em países de alta renda, dados do Reino Unido mostraram que 95% dos patógenos eram suscetíveis a antibioticoterapia empírica mais comumente proposta, contudo em países de baixa e média renda se deve ter mais precaução

pois estimativas sugerem que 70% dos patógenos isolados na sepse neonatal podem não ser cobertos pelo esquema ampicilina associado a gentamicina devido a disseminação de bactérias resistentes nessas localidades (ZAIDI et al., 2005; KORANG et al., 2019).

No gráfico 6, verificamos a redução no emprego de antibioticoterapia ao longo dos anos. Em 2016, 36,5% dos pacientes pesquisados utilizaram antibióticos por 8 dias ou mais e 17,4% utilizaram antibiótico por período inferior a 6 dias. A tendência de se utilizar antibiótico por período inferior a 6 dias se demonstrou de forma crescente ao longo do tempo, tendo sua máxima em 2019, quando atingiu 50,7% dos casos. Em oposição, o grupo de pacientes que utilizaram antibiótico por um período maior ou igual a 8 dias, sofreu redução ao longo do tempo, tendo seu mínimo em 2019 (14,5%). Além disso, o menor tempo de uso de antibióticos não se associou a uma maior taxa de desfechos desfavoráveis dos pacientes analisados.

A duração do tempo de antimicrobiano deve ser ajustado de acordo com o tipo de patógeno, resposta ao tratamento e a possibilidade do antibiótico em penetrar no sítio da infecção. Um estudo prospectivo observacional mostrou que 63% dos recém-nascidos que começaram a terapia antimicrobiana, o tratamento foi interrompido com 48 horas quando a cultura foi negativa (THAMPI et al., 2019). Portanto quando descartado o diagnóstico de infecção a terapêutica deve ser suspensa imediatamente, sem necessidade de mais tempo de antibioticoterapia, a fim de evitar possíveis efeitos adversos devido ao uso da droga e prevenir o risco de provável resistência microbiana na unidade (BENINCASA, 2019; ALVARENGA, 2018). A ANVISA (2013) e o Ministério da Saúde (2014) orientam que o resultado negativo da hemocultura seriam parâmetro para interrupção do uso de antibiótico.

Gráfico 6 – Evolução do tempo de uso de antibiótico: 2016 a 2020



Portanto é aconselhável que a terapia empírica seja descontinuada quando o curso clínico e a avaliação laboratorial excluam o risco de sepse neonatal precoce e diagnósticos alternativos devem ser pensados na suspeita de infecção bacteriana, sobretudo uma adaptação fisiológica. Um estudo europeu envolvendo pacientes com risco para sepse neonatal precoce clinicamente bem, mostrou que o acompanhamento apenas por exame físico reduz o uso desnecessário de antibióticos e tempo de permanência hospitalar sem aumento de complicações (BERARDI et al., 2015; EDWARDS, 2017). Em uma pesquisa com 439 médicos (68% neonatologistas), 89% dos profissionais disseram que em um cenário de baixo risco suspenderiam os antibióticos dentro de 72 horas se as culturas se mantivessem negativas e já em um cenário de alto risco 56% continuariam a terapia por 5 a 7 dias e apenas 9% por mais de 9 dias (VAN HERK et al., 2016).

Tabela 4 – Perfil dos pacientes pesquisados, quanto ao tempo de antibiótico

Variável	Categoria	Tempo de ATB (em dias)						p-valor
		0 -- 6		6 -- 8		8 --		
		Qtde	%	Qtde	%	Qtde	%	
Peso (em gramas)	0 -- 1500	44	29,33	37	21,14	37	34,26	0,042915
	1500 -- 2500	57	38,00	86	49,14	46	42,59	
	2500 --	49	32,67	52	29,71	25	23,15	
	Total	150	100	175	100	108	100	
Peso X Idade Gestacional	AIG	126	84,00	161	92,00	92	85,19	0,065233
	PIG ou GIG	24	16,00	14	8,00	16	14,81	
	Total	150	100	175	100	108	100	

Tipo de parto	Cesária	135	90,00	158	90,29	92	85,19	0,361128
	Normal	15	10,00	17	9,71	16	14,81	
	Total	150	100	175	100	108	100	
Tempo de Bolsa Rota	No ato	88	58,67	113	64,57	66	61,68	0,639078
	<18 horas	15	10,00	16	9,14	13	12,15	
	> 19 horas	30	20,00	25	14,29	13	12,15	
	Indeterminado	17	11,33	21	12,00	15	14,02	
	Total	150	100	175	100	107	100	

Além disso, podemos concluir também a inexistência de relação entre o tempo de antibiótico com o tipo de parto. No que tange a relação entre tempo de antibiótico e tempo de bolsa rota, apesar do tempo de bolsa rota ser um importante fator de risco para sepsé neonatal, a análise estática demonstrou baixa relação entre o tempo de ATB e o tempo de bolsa rota ($p > 0,05$). Já em relação entre peso ao nascer com o tempo de uso de antibiótico, verifica-se que para os pacientes nascidos com mais de 2500 gramas, a maior parte dos pacientes (32,67%) usaram ATB até 6 dias enquanto os RN's nascidos com menos de 1.500 gramas 34,26% usaram ATB por um período superior há 8 dias. Apesar disso, o p-valor mostra a inexistência de relação altamente significativa entre essas duas variáveis.

Quanto a relação Peso x Idade gestacional e tempo de antibioticoterapia, verifica-se que a maior parte dos pacientes (98%) são classificados como peso adequado para idade gestacional (AIG). Sendo que a maior parte desse grupo utilizou entre 6 e 8 dias de antibioticoterapia (92%). Já os pacientes pequenos para idade gestacional (PIG) ou grande para idade gestacional (GIG), ficou polarizado entre o uso de antibiótico por mais de 8 dias de ATB (14,81%) ou por menos de 6 dias (16%). Os dados dessa sessão corroboram com os achados de um estudo retrospectivo conduzido em um hospital de Mato Grosso, com 232 pacientes, onde também foi observado que comparando-se o peso ao nascimento com a idade gestacional a maioria (87,2%) dos neonatos eram AIG (OLIVEIRA *et al.*, 2012), contudo não foi citado sua relação com o tempo de uso de ATB.

Ao analisar a tabela 4, verifica-se que não foram observadas diferenças significativas entre o grupo que usaram até 6 dias de ATB ("0|--6") dos que usaram de 6 a 8 dias ("6|--8"), por isso foi criada a categoria "0|--8" (TABELA 5). Em relação a idade gestacional, em todos os grupos formados referentes ao tempo de ATB, a maior parte dos pacientes (63,18%) estiveram na faixa de 31 a 34 semanas. Verifica-se que 48% do grupo que usaram ATB até 8

dias tinham idade superior a 34 semanas, porém para o grupo que utilizou ATB por mais de 8 dias a maioria dos pacientes tinha idade inferior a 34 semanas.

Tabela 5 - Perfil dos pacientes pesquisados, quanto ao tempo de antibiótico e IG

Variável	Categoria	Tempo de ATB (em dias)				p-valor
		0 -- 8		8 --		
		Qtde	%	Qtde	%	
Idade gestacional (semanas)	0 -- 28	11	3,38	11	10,19	0,012179
	28 -- 31	52	16,00	25	23,15	
	31 -- 34	106	32,62	33	30,56	
	34 -- 37	98	30,15	22	20,37	
	37 --	58	17,85	17	15,74	
	Total	325	100	108	100	

Já na tabela 6, verificamos a existência de associação entre o tempo de utilização e o modo ventilatório utilizado na admissão na unidade de terapia intensiva ($p < 0,05$). Ao analisarmos o grupo que utilizou antibiótico por período inferior a 6 dias, 38,24% fizeram uso de CPAP nasal, demonstrando leve predominância dessa modalidade de ventilação. No grupo que utilizou antibiótico por período entre 6 e 8 dias, 40,13% utilizaram a ventilação não invasiva (VNI) e os que fizeram uso de antibiótico por mais de 8 dias também tiveram predominância da VNI, correspondendo à 55% dos casos. Ao analisarmos os grupos de pacientes que utilizaram ventilação mecânica (VM), a maior parte utilizou ATB por mais de 8 dias (25%). A ventilação mecânica é um importante fator de risco para óbito durante a internação, aumentando a chance de óbito em quase seis vezes, uma vez que o fato de o neonato necessitar de VM sugere uma gravidade clínica (NASCIMENTO, 2009).

Ademais, dentre os objetivos específicos proposto no trabalho, não foi possível fazer uma análise da incidência e os efeitos colaterais mais comuns nos neonatos que fizeram uso de antimicrobianos, por não se tratar de estudo longitudinal para acompanhar os efeitos do uso de antimicrobianos e não termos um grupo controle, o que resultaria em um viés, invalidando assim o método científico. Porém, já é conhecido na literatura que o uso precoce em ATB no período neonatal não é isento de danos. O uso incorreto ou excessivo tem sido associado com alteração na colonização bacteriana dos neonatos, com o aumento das taxas de candidíase invasiva, enterocolite necrosante e mortalidade, além de ser fator de risco para o desenvolvimento de comorbidades na infância e complicações futuras (BENINCASA, 2019).

Um estudo americano encontrou associação entre o uso precoce de antibióticos e a ocorrência de alergias na infância, destacando as alimentares (HIRSCH *et al.*, 2017).

Tabela 6 – Distribuição do Motivo de ventilação, quanto ao tempo de antibiótico

Variável	Categoria	TEMPO DE ATB (em dias)						p-valor
		0 -- 6		6 -- 8		8 --		
		Qtde	%	Qtde	%	Qtde	%	
Modo de Ventilação	CPAP	52	38,24	59	37,58	16	16,00	0,005592
	VNI	47	34,56	63	40,13	55	55,00	
	VM	32	23,53	30	19,11	25	25,00	
	Outros	5	3,68	5	3,18	4	4,00	
	Total	136	100	157	100	100	100,00	

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sepse neonatal permanece como importante causa de morbimortalidade infantil. O emprego de antimicrobianos continua sendo adotado de maneira precoce diante do diagnóstico presumido desta entidade. Sabe-se que os antibióticos são os medicamentos mais relacionados a incidentes em neonatologia. Os efeitos adversos dependem de fatores como a dose, o tempo de uso, a via de administração, a classe de antibióticos, dentre outros. Nesse aspecto, o presente trabalho almejou avaliar os benefícios do uso precoce de antibioticoterapia em neonatos que tiveram o diagnóstico de sepse neonatal presumida, através de uma análise retrospectiva de 433 prontuários de uma UTI neonatal do DF, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.

Ao verificar o perfil dos neonatos com suspeita de sepse neonatal no presente estudo, identificou-se que a maioria era recém-nascidos pré-termo e com baixo peso ao nascer, houve também uma discreta predominância do sexo masculino. A grande maioria dos neonatos foi classificada como adequado para a idade gestacional e cerca de 90% foram provenientes de parto cesáreo. Os fatores de riscos mais prevalentes nessa população foram a prematuridade e o baixo peso ao nascer. Nesse estudo, foi evidenciada uma tendência de se utilizar terapia antimicrobiana por um período inferior a 6 dias e em contrapartida, o grupo de neonatos que receberam antibiótico por período maior ou igual a 8 dias teve uma queda significativa,

demonstrando que a interrupção precoce do esquema antimicrobiano não gerou prejuízos a esses pacientes.

O resultado da hemocultura foi negativo na maior parte dos pacientes que fizeram uso de antimicrobianos por mais de 3 dias, contrariando os dados da literatura. A maioria dos pacientes teve hemocultura negativa, em conformidade com o que foi encontrado na maioria dos estudos. Foi proposto como objetivo específico a avaliação dos critérios para se iniciar a antibioticoterapia precoce nos recém-nascidos, todavia, todos os pacientes desse estudo fizeram uso de antimicrobiano de forma precoce evidenciando a necessidade de se abordar critérios mais específicos para a adoção do tratamento empírico de forma precoce.

Em uma futura análise, pode-se verificar de maneira mais minuciosa a relação do tipo e o tempo de ventilação com o desfecho clínico para o paciente.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. ANVISA. **Crítérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde Neonatologia**. Brasília, 2013. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br> >. Acesso em: 01 de agosto de 2021.
- ALVARENGA, C.C.E. **Uso racional de antimicrobianos em sepse neonatal. Trabalho de Conclusão de Curso**. 2018. 40 f. Trabalho de conclusão de Residência - Residência Multiprofissional em Neonatologia, Universidade de Santo Amaro, São Paulo, 2018.
- BENINCASA, B.C. **Avaliação de risco multivariado e de sinais clínicos na sepse neonatal precoce em Recém-nascido a termo e prematuros tardios e seu impacto econômico**. 2019. 64 f. Dissertação de Mestrado - Faculdade de medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.
- BALTAR, C.A.F. **Utilização da proteína “c” reativa como marcador precoce de sepse em recém-nascidos prematuros extremos na UTI neonatal no hospital de clínicas da UFPR. 2011**. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.
- BENITZ; W.E; GOULD J.B; DRUZIN M.L. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. **Pediatrics**, v.103, p.1-14, 1999.
- BOMELA, H.N *et al*. Use C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. **Pediatr Infect Diseases journal**, v.19, n.10, p. 531-5, 2000.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde**. Brasília, 2011. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_v1.pdf>. Acesso em: 09 maio. 2020.
- BRASIL. Agência de vigilância em saúde. **Crítérios Diagnósticos de infecção associada à assistência à saúde: Neonatologia**. Brasília, 2017. Disponível em < http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/0SEGURANCA_DO_PACIENTE/modulo3.pdf >. Acesso em: 09 maio. 2020.
- BRASIL. Ministério da saúde. **Atenção à Saúde do Recém-Nascido - Guia para os Profissionais de Saúde. CUIDADOS GERAIS**, Brasília, p. 108-110, 2014.
- BRASIL. ILAS - Instituto Latino-Americano de Sepse. **Folder neonatologia: profissionais de saúde**. Disponível em < <https://ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/pediatria/flyer-neo-profissionais-saude.pdf>>. Acesso em: 22 de maio de 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Datasus: Informações de Saúde (TABNET)**. Brasília, 2020. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br> >. Acesso em 22 de fevereiro de 2021.

CALDAS, J. P. S.; MARBA, S. T. M.; BLOTTA, M. H. S. L.; CALIL, R.; MORAIS, S. S.; OLIVEIRA, R. T. D. Acurácia diagnóstica do leucograma, proteína C-reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa na sepse neonatal tardia. **Jornal de Pediatria**, v.84, n.6, p.536-542, 2008.

CALIL, R.; CALDAS, J.P.S.; PROCIANOY R., Leone C.R. Antibioticoterapia profilática: quando e como usar. **Programa de atualização em neonatologia (PRORN)**, Porto Alegre, cap.7 (mod3 3), p.65-88, 2010.

CALIL, R.; CALDAS, J.P.S. Uso Racional e seguro de antibióticos em neonatologia. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, Porto alegre, 2012. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/USO_RACIONAL_SEGURO_ANTIBIOTICOS_NEONATOLOGIA2.pdf>. Acesso em: 01 de agosto de 2021.

CANDREVA, B.P. **Estudo do diagnóstico de sepse neonatal em pacientes internados no Instituto Fernandes Figueira nos anos de 2014 e 2015**. 2016. 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Biomedicina, Centro Universitário Hermínio da Silveira, Rio de Janeiro, 2016.

CANTEY J; WOZNIAK P.S; SANCHEZ P.J. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study. **Pediatric Infectious Disease Journal**. V. 34(3), p.267–72, 2015.

CARVALHO, P.R.A.; TROTTA E.A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. **Jornal de Pediatria. (Rio J.)**, Porto alegre, v.79, supl 2 p. S195-204, 2003.

DINIZ, L.M.O.; FIGUEIREDO, B.C.G. O sistema imunológico do recém-nascido. **Revista Médica De Minas Gerais**, v.24, n.2, p. 233-240, 2014.

EDWARDS, M.S. Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. **UpToDate**, 22 p., 2017. Disponível em <www.uptodate.com>: Acesso em: 01 de agosto de 2021.

FEIL, A.C *et al*. Sepse tardia em Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal. **Revista de Epidemiologia e Controle de infecção**, Santa Cruz do Sul, v.8, n.4, out.2018.

FIORETTO, J.R.; MOREIRA, F.L.; FERRARI, G.F.; BONATTO, R.C.; RICCHETTI, S.M.Q.; MORAES, M.A. Sepsis em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica – UTIP. **Revista Paulista de Pediatria**, v.11(3), p. 203-209, 1993.

FONTENELE, M.M.F.T *et al*. SNAPPE II: análise da acurácia e determinação do ponto de corte como preditor de óbito em uma unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista paulista de pediatria [online]** v. 38, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2019029>>. Acesso em: 01 de agosto de 2021.

GENU, Daniel Hilário Santos. **Análise de acurácia de diferentes escores de morbimortalidade para pré-termos abaixo de 1000g**. 2012. 12f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Mulher e da Criança) - Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2012.

GERDES, J.S. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. **Clin Perinatol**, v. 18, n.2, p. 361-81, 1991.

GOULART, A.P *et al.* Fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal precoce em hospital da rede pública do Brasil. **Revista brasileira de terapia intensiva**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 148-153, 2006.

HIRSCH, Annemarie G. *et al.*, Early life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. **Clinical And Experimental Allergy Journal**, v. 47, n. 2, p. 236-244.

KORANG. S.K.; SAFI, S.; GLUUD, C.; LAUSTEN-THOMSEN, U.; JAKOBSEN, J.C. Antibiotic regimens for neonatal sepsis - a protocol for a systematic review with meta-analysis. **Systematic Reviews**, v.8, p.306 ,2019.

LANZILLOTTI, L.S *et al.* Eventos adversos e incidentes sem dano em recém-nascidos notificados no Brasil, nos anos 2007 a 2013. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 9, 2016.

LEITE, H.P.; PEREZ, M.B.V.; NOGUEIRA, P.C.K.; DINIZ, V.S. Septicemia na infância - Incidência, etiologia e fatores de risco. **Jornal de Pediatria**, v. 59, p.268-74, 1985.

LIMA, M.O.S. **Infecção Neonatal**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2018.

MEADOW, W.; RUDINSK, B. Inflammatory mediators and neonatal sepsis. Rarely has so little been known by so many about so much. **Clinics in Perinatology.**, v.22, n.2, p. 519-36, 1995.

MEIRELES, L.A *et al.* Avaliação do diagnóstico da sepse neonatal: uso de parâmetros laboratoriais e clínicos como fatores diagnósticos. **Revista da Escola de Enfermagem da USP [online]**, v. 45, n. 1, pp. 33-39, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0080-62342011000100005>>. Acesso em: 01 de agosto de 2021.

MIURA, E.; SILVEIRA, R.C.; PROCYANOI, R.S. Sepse Neonatal: Diagnóstico e Tratamento. **Jornal de pediatria (Rio J.)**. v.75 (Supl.1), p. S57-S62, 1999.

MONTEIRO, M.M.; SOUZA, T.M.; MENDES, T.P.L. Perfil microbiológico de hemoculturas em uma unidade de terapia intensiva neonatal do Distrito Federal. **Comunicação em Ciências da saúde**, v. 29, n. 03, p. 163-170, 2018.

NASCIMENTO, L.FC. Fatores de risco para óbito em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. **Revista Paulista de Pediatria**, v.27, n.2, p. 182 – 192, 2009.

NUNES, B.M.; XAVIER, T.C.; MARTINS, R.R. Problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva [online]**, 29, n. 3, p.331-336, 2017.

ODDIE, S.; EMBLETON. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. **BMJ (clinical research ed.)**, v.325 (7359), p.308, 2002.

OLIVEIRA, C.O.P *et al.* Fatores de risco para sepse neonatal em unidade de terapia: estudo de evidência. **Cogitare Enfermagem**, v. 21, n.2, p. 1-9, 2016.

OLIVEIRA, S.G *et al.* Septicemia bacteriana do recém-nascido no Brasil nos anos de 2013 a 2017. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 2, p. 1404-1421, 2020.

PINHEIRO, R.S *et al.* Estudo dos fatores de risco maternos associados à sepse neonatal precoce em hospital terciário da Amazônia brasileira. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]**, v. 29, n. 8, p. 387-395, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032007000800002>>. Acesso em: 21 de julho de 2021.

PEREIRA A.L. *et al.* Índice de positividade de hemoculturas de recém-nascidos em um hospital secundário de Fortaleza no período de março a outubro de 2005. **Revista de Pediatria do Ceará**, 2005.

PROCIANOY, R.S; SILVEIRA, R.C. Os desafios no manejo da sepse neonatal. **Jornal de Pediatria (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 96, supl. 1, p. 80-86, 2020.

RIBEIRO DOS SANTOS, J.V *et al.* **O uso de antimicrobianos em neonatos diagnosticados com sepse**. 19ª Semana de Pesquisa da Universidade de Tiradentes, Aracaju, Anais de 2017. Disponível em: <<https://eventos.set.edu.br/semesq/article/view/7188>>. Acesso em: 01 de agosto de 2021.

RIZZON, D.O. Sistema imune do recém-nascido: destacando aspectos fetais e maternos. **Revista de Pediatria SOPERJ**, v.12, n.1, p. 12-15, 2011.

RODWELL, R.L *et al.* Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. **Journey Pediatric**, v.112, p. 761-767, 1988.

SILVA, J.R.A.; SOUZA, S.S.; LOBO, X.R. Sepse Neonatal no pré-termo: diagnóstico terapêutica. **Revista Eletrônica Atualiza Saúde**, Salvador, v. 4, n. 4, p. 15-22, jul./dez. 2016.

SILVA R.T.D.F; SILVA Y.S. **Ventilação não invasiva em neonatos na prática clínica: dificuldades e desafios relatados por fisioterapeutas atuantes em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal**. 2019. 32 f. Trabalho de conclusão de graduação em Fisioterapia. Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) - Universidade de Santo Amaro, Recife, 2019.

SILVEIRA, R.C.; GIACOMINI, C.; PROCIANOY; R.S. Sepse e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos. **Revista brasileira de terapia intensiva**, São Paulo, v. 22, n.3, 2010.

SILVEIRA, R.C.; PROCYANOI, R.S. Uma revisão atual sobre sepse neonatal. **Boletim Científico de Pediatria**. v. 1, n.1, p. 29-35, 2012.

SILVEIRA, R.C.; PROCYANOI R.S. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β for early diagnosis of neonatal sepsis. **Acta Paediatr**, Stockholm, v. 999, n.88: p. 647-50, 1999.

SIVANANDAN, S *et al.* Schoice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. **International Journal of Pediatrics**, p.1-9, 2011.

SOUZA, D.C. **Epidemiologia da Sepse em Crianças Internadas em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica da América Latina**. 2106. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

SOUZA, R.L. **Avaliação de dano de DNA no prognóstico de sepse neonatal**. 2009. 39f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, 2009.

STROMBERG, C. F *et al.* Antibiotics in the first week of life were associated with atopic asthma at 12 years of age. **Acta Paediatr**, v.107, n.10, p. 1798-1804, 2018.

THAMPI N *et al.* Prospective audit and feedback on antibiotic use in neonatal intensive care: a retrospective cohort study. **BMC Pediatric**. V.11, N.19(1), p.105, 2019.

VAN HERK, Wendy *et al.* Variation in current management of term and late-preterm neonates at risk for early-onset sepsis: an international survey and review of guidelines. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 35, n. 5, p. 494-500, 2016.

VENTURA, C.M.U *et al.* Eventos adversos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. **Revista brasileira de enfermagem**, Brasília, v. 65, n. 1, p. 49-55, 2012.

VIANA, Liane Carvalho. **Elaboração e validação de escore clínico diagnóstico de sepse neonatal precoce em recém-nascidos pré-termo com baixo peso ao nascer**. 2009. 148f. Dissertação (Doutorado em Medicina Tropical). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, 2009.

VIJAYVERGIA V; Gupta S; Goyal J. Neonatal Septicemia - Bacteriological spectrum and antibiogram: A study from a tertiary care center of north India. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences (IJCMAS)**, v. 5 (11), p.741-50, 2016. |

ZAIDI, A.K.M *et al.* Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. **Lancet**, v. 365(9465), p.1175-88, 2005.

ANEXO A - FICHA DE COLETA DE DADOS**1. Ano de Nascimento**

(1) 2016 (2) 2017 (3) 2018 4) 2019

2. Sexo

(1) Masculino (2) Feminino

3. Idade Gestacional

- (1) IG < 27 sem e 6 dias
- (2) IG entre 28 a 30 sem e 6 dias
- (3) IG entre 31 a 33 sem e 6 dias
- (4) IG entre 34 a 36 sem e 6 dias
- (5) IG > 37 semanas

4. Peso ao nascer

- (0) < 999 g – Extremo Baixo Peso
- (1) 1.000 a 1499 g – Muito Baixo Peso
- (2) 1.500g a 2.499g
- (3) > 2.500g

5. Classificação Peso x IG:

(1) AIG (2) PIG (3) GIG

6. Tipo de parto:

(1) Cesária (2) Normal

7. Tempo de bolsa rota:

(1) No ato (2) < 18 horas (3) > 19 horas (4)Indeterminado

8. APGAR 1º minuto:

(1) <6 (2) >7 (0) sem dados

9. APGAR 5° minuto:

(1) <6 (2) >7 (0) sem dados

10. Motivo do parto prematuro:

(1) DHEG (2) Oligoâmnio (3) DPP (4) TPP (5) Centralização fetal

(6) Outro: _____

11. Diagnóstico na Internação na UTI:

(1) Desconforto Respiratório (2) Prematuridade (3) Sepses

(4) Outro: _____

12. SNAPPE II:

(1) <11 (2) >12 (0) não tem

13. SNAPPE II (%):

(1) <3% (2) >4% (0) não tem

14. Modo de ventilação ao dar entrada na UTI Neonatal:

(1) CPAP nasal (2) VNI (3) VM (4) Outros (0) não usou oxigênio suplementar

15. Resultado de hemocultura:

(1) Positivo (2) Negativo (3) Não realizou

16. Se hemocultura positiva, qual agente isolado?

(0) Não se aplica (1) *Staphylococcus epidermidis* (2) *E. coli* (3) *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina - MRSA (4) *Enterococcus faecalis* (5) *Listeria monocytogenes* (6) *Streptococcus anginosus* (7) *Streptococcus constellatus*

17. Plaquetopenia:

(1) Não (2) Sim

18. Proteína C Reativa - PCR

(1) < 0,5 (2) >= 0,5

19. Leucócitos

(1) normal (2) < 30.000 (3) < 5.000 (4) sem dados

20. Bastões

(1) Ausente (2) Presente

21. Esquema antimicrobiano utilizado:

(1) Ampicilina e gentamicina

22. Tempo de uso de esquema antimicrobiano:

(1) Menor ou igual a 5 dias (2) Entre 6 e 7 dias (3) Maior ou igual a 8 dias

23. óbito:

(1) Sim (2) Não

ANEXO B - Escore de Rodwell

Considera 1 ponto para cada uma das seguintes características:

- Leucocitose ou leucopenia (considerar leucocitose ≥ 25.000 ao nascimento ou ≥ 30.000 entre 12 e 24 horas. Considerar leucopenia < 5.000);
- Neutrofilia ou Neutropenia;
- Elevação de neutrófilos imaturos;
- Índice neutrofílico aumentado;
- Razão de neutrófilos imaturos sobre segmentados $\geq 0,3$;
- Alterações degenerativas nos neutrófilos com vacuolização e granulação tóxica;

- Plaquetopenia (< 150.000 / mm³);

	NEUTROPENIA	NEUTROFILIA	↑ NEUTRÓFILOS		↑ IMATUROS	
	PN <1,5kg*	PN>1,5kg	PN <1,5kg*	PN >1,5kg	Imaturos *	Totais *
Nascimento	< 500	< 1.800	> 6.300	> 5.400	> 1.100	> 0,16
12 horas	< 1.800	< 7.800	> 12.400	> 14.500	> 1.500	> 0,16
24 horas	< 2.200	< 7.000	> 14.000	> 12.600	> 1.280	> 0,16
36 horas	< 1.800	< 5.400	> 11.600	> 10.600	> 1.100	> 0,15
48 horas	< 1.100	< 3.600	> 9.000	> 8.500	> 850	> 0,13
60 horas	< 1.100	< 3.000	> 6.000	> 7.200	> 600	> 0,13
72 horas	< 1.100	< 1.800	> 6.000	> 7.000	> 550	> 0,13
120 horas	< 1.100	< 1.800	> 6.000	> 5.400	> 500	> 0,12
4º ao 28º dia	< 1.100	< 1.800	> 6.000	> 5.400	> 500	> 0,12

Fonte: Critérios diagnósticos de infecção associada à assistência à saúde: neonatologia. ANVISA, 2017.