

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

STELLA MARYS RIGATTI SILVA

**CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO COM PESO
INFERIOR A 1.500g E SEPSE NEONATAL TARDIA**

**Porto Alegre
2014**

STELLA MARYS RIGATTI SILVA

**CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO COM PESO
INFERIOR A 1.500g E SEPSE NEONATAL TARDIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Linha de Pesquisa: Cuidado de Enfermagem na Saúde da Mulher, Criança, Adolescente e Família. Eixo temático Saúde do Recém-Nascido.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Luzia Chollopetz Cunha

**Porto Alegre
2014**

CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Stella Marys Rigatti

Características dos recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1.500g e sepse neonatal tardia / Stella Marys Rigatti Silva. -- 2014.
63 f.

Orientadora: Maria Luzia Chollopetz Cunha.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola de Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Recém-nascido. 2. Prematuro. 3. Sepse. 4. Unidades de terapia intensiva neonatal. I. Cunha, Maria Luzia Chollopetz, orient. II. Título.

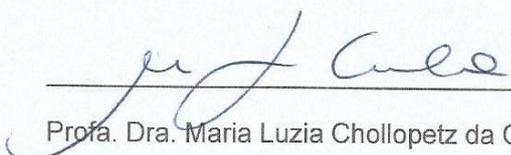
STELLA MARYS RIGATTI SILVA

Características dos recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1 500 gramas e sepse neonatal tardia

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Aprovada em Porto Alegre, 15 de agosto de 2014

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Maria Luzia Chollopetz da Cunha

Presidente da Banca – Orientadora

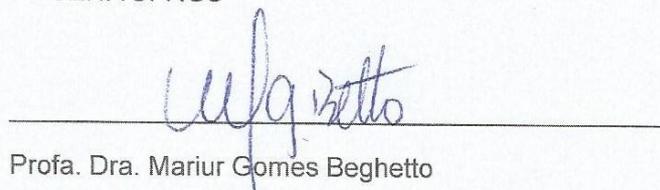
PPGENF/UFRGS



Profa. Dra. Ana Lúcia de Lourenzi Bonilha

Membro da banca

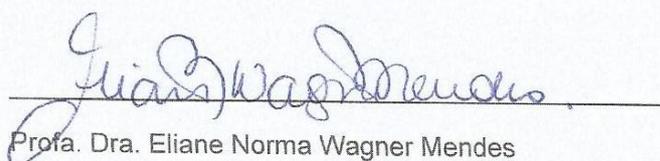
PPGENF/UFRGS



Profa. Dra. Mariur Gomes Beghetto

Membro da banca

EENF/UFRGS



Profa. Dra. Eliane Norma Wagner Mendes

Membro da banca

EENF/UFRGS

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida e pelas oportunidades.

À minha mãe, Inês, ainda que as palavras aqui ditas, não expressarão toda a minha gratidão, agradeço a essa pessoa maravilhosa que sempre me apoiou, incentivou e que acreditou em mim, antes mesmo que eu acreditasse. Ao meu pai, Pedro, (*In memoriam*) que mesmo tendo nos deixado tão cedo, pôde me ensinar à importância do estudo e do conhecimento para se vencer na vida.

Ao meu noivo, Marcelo, pelo seu carinho, parceria, compreensão e apoio. Por fazer parte da minha vida, por me incentivar todos os dias, por entender minhas ausências, me aconselhar em tantos momentos.

À minha orientadora Maria Luzia, quem me ensinou, incentivou, agradeço a sua dedicação e apoio nessa etapa.

À Michelle Hillig, bolsista de iniciação científica do projeto, pelo seu empenho, dedicação durante a coleta de dados.

Ao meu tio Celso, minha tia Marli e minha prima Pietra, os quais sempre me deram apoio, sem o qual dificilmente eu chegaria até aqui. À Pietra, em especial pelo apoio na etapa final desse trabalho.

À minha amiga, Jeniffer Mezzomo, pela sua amizade, seu apoio, me incentivou em tantos momentos, tenho muito a te agradecer.

Aos professores do PPG em Enfermagem, os quais me proporcionaram muitas descobertas, estimularam a busca pelo conhecimento contribuindo com a minha formação docente.

Aos meus colegas de trabalho, da Santa Casa de Misericórdia pela amizade, carinho e compreensão durante o curso.

E a todos aqueles familiares e amigos que me deram incentivo e torceram por mim nesse período, muito obrigada!

“Na vida, não vale tanto o que temos, nem tanto importa o que somos. Vale o que realizamos com aquilo que possuímos e, acima de tudo, importa o que fazemos de nós!”

Chico Xavier

RESUMO

SILVA, Stella Marys Rigatti. **Características dos recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1.500g e sepse neonatal tardia.** 2014. 63 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem)-Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.

O aumento da sobrevivência dos recém-nascidos de muito baixo peso elevou a taxa de sepse tardia nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. Esses recém-nascidos necessitam de longos períodos de internação e são submetidos a diversos tratamentos que os colocam em risco de adquirir infecção. Na sepse tardia, os sintomas ocorrem a partir do quarto dia de vida – ou com mais de 72 horas de vida – e está relacionada com fatores neonatais, acometendo mais frequentemente recém-nascidos prematuros de baixo peso, que se encontram internados nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal, sendo os agentes responsáveis de origem hospitalar. Este estudo teve o objetivo de caracterizar os recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1.500g identificando a incidência de sepse neonatal tardia. Trata-se de um estudo observacional, descritivo e prospectivo, cuja amostra foi composta por 30 recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1.500g, internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um Hospital de Universitário de Porto Alegre. A coleta de dados foi realizada por meio de um instrumento, registrando-se prospectivamente os dados dos pré-termos do período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2013. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Instituição em que se desenvolveu a pesquisa. Os resultados demonstraram que dentre os 30 neonatos incluídos no estudo, 14 desenvolveram sepse neonatal tardia, representando 47% do total de RNMBP, prevalecendo o *S. coagulase* negativo em 12 recém nascidos, o que representou 86% de hemocultura positiva com *S. coagulase* negativo na amostra com sepse neonatal tardia. A maioria dos neonatos nasceu de cesariana (78%), com média de 28 ± 2 semanas de idade gestacional, sendo que 50% dos pré-termos foi classificado como pequeno para idade gestacional. O tempo de hospitalização dos recém-nascidos teve uma média de 62 ± 27 dias. O presente estudo sugere que incidência de sepse neonatal tardia em RN com peso inferior a 1.500g representa uma preocupação constante dos profissionais devido a vulnerabilidade desses pré-termos por necessitarem de tecnologias de intensivismo. Estudos futuros são necessários para investigar a população de pré-temos com peso inferior a 1.500g, buscando os fatores de riscos associados e sepse neonatal tardia a fim de elaborar e testar estratégias que promovam a prevenção da infecção nosocomial.

Palavras-chave: Recém-nascido. Prematuro. Sepse. Unidades de terapia intensiva neonatal.

ABSTRACT

SILVA, Stella Marys Rigatti. **Characteristics of newborn preterm infants who weigh less than 1,500 g and late-onset neonatal sepsis.** 2014. 63 f.

Dissertation (Master in Nursing)-School of Nursing, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.

The increased survival of preterm low birth weight infants, results in ongoing risk of infection on Neonatal intensive care units. Very low birth weight (VLBW) neonates are in need of extra care for longer time in Neonatal intensive care units due to higher risk of infection. Late-onset sepsis's symptoms can be detected 72 hours after the birth. This type of sepsis is healthcare-associated and is especially more easily acquired by low birth weight preterm infants. Its objective was to evaluate risk factors of late-onset sepsis in 30 preterm newborns who weigh less than 1.500g. This is an observational, prospective and descriptive study which was held in a University hospital's Neonatal intensive care units. It was used a research tool to prospectively collect preterm neonates' data from January, 01 2013 to December, 01 2013. The study was approved by the Institution's Ethics and Research Committee. Results demonstrate that 14 of 30 newborns developed late-onset sepsis, which represents 47% of the Very low birth weight infants. Presence of Coagulase-negative staphylococci prevailed in 12 Very low birth weight neonates, which depicts 86% of positive blood culture for Coagulase-negative staphylococci. The majority of the infants (78%) were born by cesarean section at 28 ± 2 weeks average of gestational age. Half of the newborns (50%) were classified as small for gestational age. Neonates were hospitalized for 62 ± 27 days average. Future studies should continue investigating Very low birth weight newborns in order to develop the research on risk factor associated to late-onset sepsis, which also aims at preventing nosocomial infections in that population.

Keywords: Newborn. Premature. Sepsis. Intensive care units, neonatal

RESUMEN

SILVA, Stella Marys Rigatti. **Características de los recién nacidos prematuros con peso inferior a 1500g y sepsis neonatal tardía.** 2014. 63 f. Tesina (Maestría en Enfermería)-Escuela de Enfermería, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.

El aumento de la supervivencia de los recién nacidos con muy bajo peso elevó la tasa de sepsis tardía en las Unidades de cuidados intensivos neonatales. Estos recién nacidos necesitan de períodos de internación prolongados y suelen ser sometidos a varios tratamientos que los ponen en riesgo de contraer infecciones. En la sepsis tardía, los síntomas se producen a partir del cuarto día de vida – o con más de 72 horas de vida – y están relacionados con factores neonatales, que acometen más a menudo los niños prematuros de bajo peso al nacer, que son hospitalizados en las Unidades de cuidados intensivos neonatales, siendo los agentes responsables de origen hospitalario.

Este estudio tuvo el objetivo de caracterizar los recién nacidos prematuros con peso inferior a 1.500g cuanto a los factores de riesgo para la sepsis neonatal tardía. Se trata de un estudio observacional, descriptivo y prospectivo, cuya muestra fue compuesta por 30 recién nacidos prematuros con peso inferior a 1.500g, hospitalizados en las Unidades de cuidados intensivos neonatales de un Hospital Universitario de la ciudad de Porto Alegre. La captura de datos fue realizada por medio de un instrumento que registraba prospectivamente los datos de los prematuros, el periodo comprendido entre el 01 Enero 2013 hasta 31 de diciembre 2013. El estudio fue aprobado por la Comisión de Ética y Pesquisa de la institución donde la pesquisa fue desenvuelta. Los resultados mostraron que entre los 30 recién nacidos, 14 desarrollaron sepsis neonatal tardía, lo que representa 47% del total de recién nacidos con muy bajo peso, con prevalencia de S. coagulase negativo en 12 recién nacidos con muy bajo peso, que representó 86% de hemocultivo positivo en las muestras de sangre con sepsis neonatal tardía. La mayoría de los prematuros nació por cesárea (78%), con edad gestacional media de 28 ± 2 semanas y 50% de estos niños fueron clasificados como pequeños para la edad gestacional. El tiempo de hospitalización de los recién nacidos con muy bajo peso tuvo una duración media de 62 ± 27 días.

Otros estudios futuros son necesarios para investigar la población de prematuros con peso inferior a 1.500g, buscando los factores de riesgo asociados a la sepsis neonatal tardía, con la intención de elaborar y testar estrategias para la promoción de la prevención de la infección hospitalaria.

Palabras clave: Recién-nacido. Prematuro. Sepsis. Unidades de cuidado intensivo neonatal.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma dos pacientes incluídos.....	40
----------------------------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas do RN.....	41
Tabela 2 - Uso de suporte ventilatório.....	42
Tabela 3 - Uso de cateter venoso central quanto ao tipo.....	42
Tabela 4 - Uso de alimentação enteral e parenteral.....	43
Tabela 5 -Tipos de micro-organismos encontrados nos RN com sepse tardia confirmada.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	Adequado à idade gestacional
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAU	Cateter arterial umbilical
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>
CVC	Cateter venoso central
CVU	Cateter venoso umbilical
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
NPO	<i>Nil Per Os</i> (do latim: Nada pela via oral)
NPT	Nutrição parenteral total
PICC	<i>Peripherally inserted central catheter</i>
PIG	Pequeno para a idade gestacional
RN	Recém-nascido
RNEBP	Recém-nascido de extremo baixo peso
RNMBP	Recém-nascido de muito baixo peso
SOE	Sonda oroentérica
SOG	Sonda orogástrica
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UTI	Unidade de terapia intensiva
UTIN	Unidade de terapia intensiva neonatal
VM	Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVO	19
3 REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1 Sistema imunológico do RN pré-termo	20
3.2 Sepses neonatal tardia e fatores de risco	24
3.3 Micro-organismos na sepses neonatal tardia	29
3.4 Prevenção de sepses neonatal tardia	31
3.5 Complicações da sepses neonatal	32
4 MÉTODO	34
4.1 Delineamento do estudo	34
4.2.1 População em estudo	34
4.2.2 População da pesquisa	34
4.3 Amostra e amostragem	34
4.3.1 Critérios de inclusão	34
4.3.2 Critérios de exclusão	35
4.3.3 Recrutamento	35
4.3.4 Variáveis do estudo	35
4.3.5 Local do estudo	36
4.4. Coleta de dados e logística	36
4.5 Análise dos dados	37
4.5.1 Análise estatística	37
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	38
6 RESULTADOS	39
7 DISCUSSÃO	44
8 CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICE A - Instrumento de coleta de dados	57
APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido	59
ANEXO A - Termo de compromisso para utilização de dados institucionais	61
ANEXO B - Carta de aprovação do projeto	62
ANEXO C - Comprovação de participação da pesquisadora no projeto	63

1 INTRODUÇÃO

O presente estudo é parte de um projeto de pesquisa em andamento, intitulado *Fatores associados à sepse neonatal tardia em pré-termos com peso inferior a 1.500g em um hospital universitário*, que tem como objetivo compreender o desenvolvimento de sepse neonatal tardia em pré-termos com peso inferior a 1.500g. O presente estudo aborda os resultados do primeiro ano de coleta de dados.

Denomina-se recém-nascido (RN) pré-termo o neonato que nasce com idade gestacional menor do que 37 semanas de gestação, ou seja, até 36 semanas e seis dias; recém-nascido pré-termo tardio, o que nasce com idade gestacional entre 32 e 36 semanas de gestação e recém-nascido pré-termo extremo, aquele com idade gestacional menor que 32 semanas de gestação, ou seja, idade gestacional entre 22 e 31 semanas e seis dias (BRASIL, 2009). Recentemente, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas e a Sociedade de Medicina Materno-Fetal definiram novas nomenclaturas para gestação a termo, a fim de desencorajar o termo "geral" e substituindo-o por uma série de rótulos mais específicos: "termo precoce" (37 a 38 semanas), "termo" (39 a 40 semanas), "termo tardio" (41 a 41+6 semanas) e "pós-termo" (42 semanas ou mais). Pesquisas têm mostrado que em neonatos, principalmente, a gravidade de doenças respiratórias varia dependendo da idade gestacional no parto em até 5 semanas. A frequência desses eventos adversos é menor em gestações não complicadas entre a 39^a e 40^a semanas de gestação. Por essa razão, os autores indicam evitar cesarianas eletivas antes da 39^a semana de gestação (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE, 2013).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, anualmente nascem cerca de 15 milhões de prematuros em todo o mundo. Entretanto, mais de um milhão desses bebês morre logo após o nascimento, sendo que inúmeros outros sofrem de algum tipo de deficiência física, neurológica ou educacional ao longo da vida, gerando grande custo para as famílias e a sociedade. A prematuridade é responsável por quase metade de todas as mortes de recém-nascidos em todo o mundo, sendo a segunda principal causa de morte em

crianças menores de cinco anos, depois de pneumonia (HOWSON et al., 2012).

No Brasil, a taxa de prematuridade é de 9,2% (HOWSON et al., 2012), sendo que a maioria dos partos prematuros (75%) tem origem espontânea, decorrente do trabalho de parto prematuro, cuja etiologia é complexa, multifatorial ou desconhecida (FONSECA, 2013). Outros resultam da indicação médica associada à pré-eclâmpsia materna, sofrimento fetal, restrição de crescimento fetal intrauterino, descolamento prematuro de placenta e insuficiência placentária. Embora a etiologia dos partos prematuros seja heterogênea, existem fatores de risco conhecidos relacionados a eles, como por exemplo, o parto pré-termo prévio espontâneo, o baixo nível socioeconômico e a interação entre fatores genéticos e ambientais (FONSECA, 2013).

O nascimento prematuro está associado a elevado risco de mortalidade neonatal (MEDLOCK et al., 2011). A frequência de nascimentos prematuros é cerca de 12 a 13% nos Estados Unidos e de 5 a 9% em outros países desenvolvidos. A taxa de nascimento de pré-termo aumentou em muitos locais, predominantemente por causa de crescentes indicações de cesarianas e parto prematuro devido a gestações múltiplas concebidas artificialmente (GOLDENBERG et al., 2008).

É estimado que no Brasil, 60% da mortalidade infantil ocorra no período neonatal, sendo a sepse neonatal uma das principais causas, segundo dados nacionais disponibilizados no Sistema de Informação de Mortalidade (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

O recém-nascido (RN) também é classificado de acordo com o peso ao nascer, considerando-se recém-nascido de baixo peso o RN com peso ao nascer menor que 2.500g; recém-nascido de muito baixo peso (RNMBP), com peso ao nascer menor que 1.500g e recém-nascido de extremo baixo peso (RNEBP), com peso ao nascer menor que 1.000g (BRASIL, 2009).

Nos Estados Unidos, os RNEBP representam 1,4% dos nascimentos, e a incidência de sepse neonatal nesse país é de 0,1% em RN a termo; no entanto, quando comparada com os RN pré-termo de muito baixo peso, essa incidência chega a 20% (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004).

A prematuridade é o fator de risco mais importante para sepse neonatal. O risco de infecção no RN pré-termo é de 8 a 11 vezes maior do que no RN a termo (BRASIL, 2011). O RN pré-termo apresenta fragilidade das barreiras cutâneas e mucosas, além do mecanismo de defesa contra infecção pouco desenvolvido, sendo imunodeficiente na produção de imunoglobulinas, no sistema complemento (C3 e C5) e na capacidade de opsonização e fagocitose (BRASIL, 2011). Sabe-se que quanto menor o peso de nascimento, maior o risco de desenvolver sepse neonatal, assim como a idade gestacional também influencia na mesma direção (KAUFMAN;FAIRCHILD, 2004; STOLL et al., 2002).

De acordo com o Consenso Internacional de Sepse Pediátrica, criado em 2001 nos EUA, a sepse é definida como uma síndrome clínica caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica na presença, ou como resultado, de uma infecção suspeita ou confirmada (HAQUE, 2005; GOLDSTEIN et al., 2005). Em recém-nascidos, os sinais e sintomas, bem como os marcadores laboratoriais de sepse, são inespecíficos. Vários sinais e sintomas são usados como critérios sugestivos de sepse, entre eles a instabilidade térmica, as alterações de frequência cardíaca e respiratória associadas à gemência e a tiragens, a letargia, a intolerância alimentar, as alterações de perfusão tissular e também as variáveis laboratoriais (HAQUE, 2005; HERRMANN et al., 2008).

A sepse neonatal é classificada em precoce e tardia. Na sepse precoce, o RN apresenta sintomas nos primeiros três dias de vida incompletos (ou com menos de 72 horas de vida) e está relacionada com fatores de risco maternos. Os agentes bacterianos encontrados em culturas são os presentes no canal do parto. Na sepse tardia, os sintomas ocorrem a partir do quarto dia de vida — ou com mais de 72 horas de vida — e está mais relacionada com fatores neonatais, acometendo, em geral, os RN que se encontram internados nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), sendo os agentes responsáveis de origem hospitalar (CECCON, 2008;KAUFMAN;FAIRCHILD, 2004; CAMACHO-GONZALEZ; SPEARMAN; STOLL, 2013)

O aumento da sobrevivência dos recém-nascidos de muito baixo peso elevou a taxa de sepse tardia nas UTIN. Esses RN necessitam de longos períodos de internação na UTIN e são submetidos a diversos tratamentos que

os colocam em risco de adquirir infecção (CAMACHO-GONZALEZ; SPEARMAN; STOLL, 2013). A sepse neonatal tardia é mais frequente em prematuros de baixo peso. Estudos do Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano¹, nos EUA, mostram que aproximadamente 21% dos RN com peso inferior a 1.500g desenvolveram um ou mais episódios de sepse neonatal tardia com hemocultura positiva (STOLL et al., 2002; STOLL et al., 2010).

São consideradas infecções de origem hospitalar aquelas diagnosticadas enquanto o paciente neonatal estiver internação hospitalar. Elas afetam mais de 30% dos RN, e quando comparadas à população pediátrica de maior idade seus índices podem ser até cinco vezes maiores (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013). Segundo Pessoa-Silva et al. (2004), no Brasil as infecções relacionadas à assistência de saúde neonatal tardia variam de 19,8% nos RN com peso entre 2.500 e 1.500g, 41,3% nos RN com peso entre 1.000 e 1.500g, chegando a até 51,9% nos RNEBP (<1.000g) (PESSOA-SILVA et al., 2004). Em estudo realizado em Minas Gerais, que acompanhou todos os RN internados em unidade de internação neonatal, observou-se taxa de 34,7% de sepse neonatal tardia (ROMANELLI et al., 2013).

Os fatores predisponentes da sepse neonatal tardia em pré-termos extremos podem ser divididos em extrínsecos e intrínsecos. Os fatores extrínsecos incluem a exposição do recém-nascido prematuro à infecção durante a hospitalização por meio de internação prolongada, procedimentos invasivos como cateteres venosos e arteriais, intubação, uso de sondas orogástricas e oroentéricas para nutrição enteral, cirurgias, entre outros procedimentos. Há ainda as características do ambiente hospitalar, área física, técnicas de higiene, técnicas de controle de infecção e uso de antibióticos (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005; KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004). Os fatores intrínsecos incluem a imaturidade do desenvolvimento do sistema imunológico e das funções de barreira da pele, mucosas e gastrointestinal (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005).

¹Do inglês: *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)*.

A hemocultura é considerada o “padrão ouro” no diagnóstico da sepse neonatal. No entanto, sua positividade varia amplamente (de 50 a 87%) e os resultados não estão disponíveis rapidamente para definição da conduta terapêutica. Dessa forma, utilizam-se outros exames laboratoriais de rápida execução. Dentre eles estão o leucograma, os marcadores séricos de reação inflamatória, como a interleucina-8, a proteína C-reativa, a interleucina-6, o fator de necrose tumoral-alfa e a pro-calcitonina (CALDAS et al. 2008).

Os fatores relacionados ao aparecimento da sepse neonatal tardia no recém-nascido, especialmente no pré-termo, são decorrentes de procedimentos invasivos, associados à imaturidade imunológica (CALDAS et al. 2008). Os tratamentos terapêuticos, tais como ventilação mecânica (VM), nutrição parenteral e enteral, antibiótico de amplo espectro, procedimentos cirúrgicos, além da longa permanência hospitalar, favorecem o desenvolvimento da sepse nosocomial. Outros fatores relacionados incluem a saúde e nutrição materna e o nível socioeconômico (HERRMANN et al., 2008).

O diagnóstico de sepse deve ser feito no início do quadro, porque, caso contrário, o RN pode evoluir rapidamente para o choque séptico, coagulação intravascular disseminada e óbito. O tratamento geralmente é iniciado com antibioticoterapia empírica para recém-nascidos com suspeita de sepse neonatal tardia; entretanto, muitos desses RN não desenvolvem sepse. Quando os antibióticos são administrados sem necessidade, há um aumento na quantidade de germes multirresistentes, no custo hospitalar e na chance de efeitos adversos (MEIRELES et al., 2011). As complicações da prematuridade estão associadas ao aumento da sepse tardia, devido à internação prolongada e aos procedimentos invasivos (STOLL et al., 1996; GRAHAM et al., 2006).

Estudos clínicos sugerem que a duração do cateter venoso central, a utilização de ventilação mecânica, a alimentação enteral e a lesão da pele são fatores de risco para sepse neonatal tardia, e que estratégias preventivas precisam ser implementadas na UTIN no sentido de diminuição da colonização (FREITAS et al., 2012). Tais estratégias devem incluir nutrição adequada, redução do tempo de permanência na UTIN, bem como treinamento da equipe de saúde e a adoção de procedimentos padrão para prevenção de infecções junto às comissões de controle de infecções hospitalares (FREITAS et al., 2012; ROMANELLI et al., 2013).

A maioria das pesquisas com RN com peso inferior a 1.500g são provenientes da literatura estrangeira. No Brasil, ainda há poucos estudos divulgados na literatura sobre o tema nessa população específica, pois as pesquisas incluem RN com sepse neonatal independente do peso e idade gestacional. Portanto, entende-se que os resultados dessa pesquisa poderão contribuir para a investigação de sepse neonatal tardia na população de RNMBP. Essa população difere dos RN a termo, porque possui características imunológicas distintas devido à imaturidade de seu organismo, tornando-se necessário uma pesquisa específica.

2 OBJETIVO

- Caracterizar os recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1.500g identificando a incidência de sepse neonatal tardia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Sistema imunológico do RN pré-termo

No momento do nascimento, o prematuro apresenta dificuldade para se adaptar ao meio ambiente externo ao útero materno e necessita de cuidados especiais para a sobrevivência devido à imaturidade de seu organismo. Ao nascer, o pré-termo apresenta imunidade inata, que se caracteriza por ser limitada no reconhecimento dos diferentes micro-organismos e possuir ação imediata contra qualquer agente, respondendo sempre da mesma forma, independente do agressor (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005). Sabe-se que, após o nascimento, há aceleração da maturação do sistema imunológico nos prematuros extremos. A pele até a segunda semana de vida pós-natal é mais suscetível a rupturas, pois é extremamente delgada e friável, constituindo uma barreira muito deficiente (CAMELO JÚNIOR; REGO; MARTINEZ, 2006), e a função de barreira do trato gastrointestinal está prejudicada nos prematuros, devido à alteração da acidez gástrica, causada pela dieta enteral quase sempre administrada de forma contínua durante as 24 horas do dia (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005).

A primeira linha de defesa é a barreira física composta pela pele queratinizada, membranas mucosas que revestem o trato respiratório e gastrointestinal (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005). No entanto, essas barreiras estão comprometidas em RN de muito baixo peso devido ao seu estrato córneo que tem uma camada de queratina fina que pode ser facilmente danificada por adesivos, fixações e soluções alcoólicas (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004). A passagem de cateteres, o uso de drenos pulmonares e as inúmeras coletas de sangue expõem a epiderme à entrada e proliferação de micro-organismos (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004). Além da barreira da pele comprometida, os RNMBP apresentam as mucosas do trato respiratório e gastrointestinal propícias à colonização e invasão microbiana. Essas regiões são colonizadas e sofrem dano pela passagem de sondas nasogástricas, tubos endotraqueais e sondas de aspiração (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004).

Os componentes da imunidade inata são os elementos humorais – proteínas do sistema complemento, proteínas de fase aguda e citocinas – e

elementos celulares – monócitos, macrófagos, granulócitos, células dendríticas e linfócitos *natural killer* (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005; ROXO JÚNIOR; FERREIRA, 2011). No entanto, esse sistema tem capacidade limitada de diferenciar um micro-organismo de outro e pode apresentar resposta semelhante para diferentes patógenos (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005). Se um invasor ultrapassar a primeira linha de defesa, será combatido pelos componentes do sistema imunológico inato e, logo após, pelo sistema imunológico específico.

O sistema imune inato do RN pré-termo produz uma resposta imunológica imediata, e isso ocorre sem exposição prévia ao patógeno. Receptores responsáveis por essa resposta identificam e respondem com a produção de citocinas pró-inflamatórias e respostas que ativam o sistema imunitário adaptativo (KUMAR et al., 2013). As células neonatais têm habilidade diminuída de produzir citocinas inflamatórias, especialmente fator de necrose tumoral e a interleucina 6 (KOLLMANN et al., 2009). O comprometimento do sistema imune inato leva a um aumento da susceptibilidade à infecção bacteriana e viral na população estudada e a maior risco de sepse neonatal tardia (CAMACHO-GONZALEZ; SPERMAN; STOLL, 2013).

O sistema complemento é um dos componentes da imunidade inata. Pode ser ativado por 3 vias: a via alternativa, a dependente de lecitina e a clássica. As duas primeiras são ativadas pelo contato com componentes da superfície dos micro-organismos, mesmo que não haja anticorpos específicos, são geradas substâncias (C3a, C3b, C5a) que liberam mediadores inflamatórios, estimulam a quimiotaxia e fagocitose e causam lise microbiana. A via clássica é iniciada com a ligação de anticorpos existentes na circulação sanguínea. (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005). Os elementos do sistema complemento são detectados precocemente na gestação; no entanto, os níveis dessas proteínas permanecem baixos até o último trimestre. Não há passagem pela placenta desses componentes, mas feto e RN podem sintetizá-los, e essa capacidade aumenta com a idade gestacional (CAMELO JÚNIOR; REGO; MARTINEZ, 2006; MUSSI-PINHATA; REGO, 2005).

Neutrófilos, monócitos e macrófagos são capazes de fagocitar micro-organismos e destruí-los intracelularmente pela ação de substâncias tóxicas.

Os macrófagos e células dentríticas são as principais células apresentadoras de antígenos que induzem a proliferação de linfócitos T (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005). Em torno da 12ª semana de gestação, a expressão dessas moléculas é evidente em vários tecidos fetais de maneira semelhante a de adultos (RONCAROLO, 1998).

Os neutrófilos são células capazes de responder e migrar de forma rápida e em grande número para o local de lesão ou infecção (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005). Entretanto, nos RN o *pool* de reserva de neutrófilos é menor que nos adultos e, diante de um quadro de sepse, essas células podem extinguir-se rapidamente. Nos RN com menos de 32 semanas de idade gestacional, essa reserva equivale a 20% da reserva dos RN a termo e dos adultos (CARR; HUIZINGA, 2000).

As células *natural killer* são linfócitos grandes e granulares que usualmente expressam o receptor para imunoglobulina G (IgG). Sua função é de citotoxicidade em que podem lisar células infectadas ou sensibilizadas por anticorpos. As células *natural killer* atuam principalmente contra células tumorais e infectadas por vírus. Contudo, elas são capazes de combater bactérias, parasitas, fungos na ausência de sensibilização prévia (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005). Em relação aos adultos, os RN têm quantidades semelhantes ou até maiores de células *natural killer* no sangue; porém, a redução global na produção de citocinas nos RN resulta em diminuição da ativação dessas células que tornam sua atividade citotóxica diminuída (KOHL; SIGOUROUDINIA; ENGLEMAN, 1999; CARR, 2000; LEVY, 2007).

Os componentes da imunidade específica são os linfócitos e seus produtos, tais como os anticorpos, que respondem especificamente a cada micro-organismo. Esse sistema responde vigorosamente a exposições repetidas do mesmo antígeno (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005).

Os linfócitos T são células especializadas do sistema imune que, após receberem estímulo das células apresentadoras de antígeno e serem ativadas, iniciam a sua resposta a novos antígenos por meio da produção ou da expressão de citocinas que amplificam e regulam os múltiplos aspectos da

resposta imunológica (ABBAS; LITCHTMAN; POBER, 1997² *apud* MUSSI-PINHATA; REGO, 2005). As duas maiores sub-populações de linfócitos T importantes para a imunidade específica são os linfócitos CD4+, ou *helper*, e os linfócitos CD8+, ou citotóxicos (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005). Os linfócitos T dos RN apresentam deficiências, como a diminuição da resposta proliferativa, menor produção de interleucina 2, diminuição da atividade citolítica e alteração na produção de citocinas (GARCIA; FADEL; CAO, 2000). Por isso, as respostas do feto e do RN a antígenos dependentes dos linfócitos T, CD4+ e CD8+ são reduzidas ou retardadas quando comparadas aos demais indivíduos (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005).

Os linfócitos B têm como finalidade principal a produção de diversos tipos de moléculas de imunoglobulinas que constituem o componente humoral da resposta imune específica. Os RN com infecção são capazes de produzir anticorpos do tipo imunoglobulina M, mas em níveis inferiores aos dos adultos. Além disso, esses anticorpos falham na resposta a antígenos bacterianos e têm capacidade limitada de memória (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005).

O sistema imune adaptativo tem a função de eliminar patógenos específicos (CAMACHO-GONZALEZ; SPERMAN; STOLL, 2013). Em recém-nascidos o sistema imune adaptativo aumenta sua função em direção a uma resposta semelhante ao de um indivíduo adulto, minimizando a resposta inflamatória que ocorre quando a criança sai de um meio estéril para um ambiente colonizado (SCHELONKA et al., 2011). A passagem de imunoglobulinas G (IgG) maternas transplacentárias aumenta com a idade gestacional e limita a capacidade funcional do RN responder a certos patógenos (PALMEIRA et al., 2012; VAN DEN BERG et al., 2011). Quantidades mínimas de IgG são transportadas para o feto durante o primeiro trimestre; no segundo trimestre a IgG fetal sobe aproximadamente 10% entre a 17^a e a 22^a semana de gestação, até 50% entre a 28^a e a 32^a semana de gestação (MALEK, 2003). Desse modo, falta proteção humoral adequada aos prematuros contra agentes patogênicos, ao passo que os nascidos a termo

²ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. General properties of immune response. In: ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. **Cellular and molecular immunology**. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 1997. p. 4-33 *apud* MUSSI-PINHATA; REGO, 2005, p. S63.

muitas vezes são protegidos contra a maioria das infecções neonatais evitáveis pelo IgG transplacentário do soro da mãe.

Além disso, a transferência de imunoglobulina A, IgG, citocinas e peptídeos antibacterianos presentes no leite humano pode ser comprometida, especialmente em RN pré-termo. A ausência de imunoglobulina A secretória diminui a capacidade do RN para responder aos patógenos ambientais (BRANDTZAEG, 2010; CAMACHO-GONZALEZ; SPERMAN; STOLL, 2013).

3.2 Sepses neonatal tardia e fatores de risco

Sepses comumente é definida pelo isolamento de um organismo a partir de um exame de hemocultura em RN com sintomas clínicos de infecção. Muitas vezes devido à condição clínica do RN, apenas uma única hemocultura é obtida de um RN aparentemente séptico, e na maioria dos estudos o isolamento de um organismo a partir de uma cultura de sangue é considerada evidência de sepses neonatal. Uma classificação oficial é adotada para pacientes pediátricos e adultos, com quatro categorias de sepses: síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepses, choque séptico e sepses grave (LEVY et al., 2003). No entanto, não há nenhum sistema de classificação semelhante para RN. O desenvolvimento de uma "escala de sepses neonatal", incluindo sepses com choque e uma definição mais rigorosa de "sepses clínica" em RN poderá permitir melhor associação com os resultados e uma interpretação mais consistente de estudos epidemiológicos e clínicos e deve ser uma prioridade para aqueles que realizam pesquisas na área de sepses neonatal (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004).

Infecções focais como as de pele, do trato urinário, pulmões, sistema nervoso central e do trato gastrointestinal também são comuns em prematuros e podem ocorrer com ou sem hemocultura positiva (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004). Das infecções abordadas nesse estudo, a pneumonia é a infecção mais difícil de diagnosticar em RN pré-termos (APISARNTHANARAK et al., 2003; BALTIMORE, 2003; CORDERO et al., 2002). Em RNMBP intubados, displasia broncopulmonar e doença pulmonar crônica apresentam sinais, sintomas e alterações radiográficas semelhantes em comparação com pneumonia. Organismos coletados do tubo endotraqueal muitas vezes representam

colonização ao invés de pneumonia. São necessários melhores métodos de avaliação dos micro-organismos nos pulmões, porque este é, provavelmente, um local muito comum de infecção em RNMBP intubados (BALTIMORE, 2003; CORDERO et al., 2002). A enterocolite necrosante, enquanto etiologia multifatorial é frequentemente associada com sepse clínica ou com sepse com hemocultura positiva em RNMBP. Enterocolite necrosante é definida utilizando critérios de Bell (BELL et al., 1978), que são baseados em grande parte em achados radiológicos. No entanto, vários estudos concluíram que a radiografia e ultra-sonografia tem sensibilidade menor que a esperada na detecção de pneumatose intestinal, gás portal e perfuração intestinal em RNMBP com a enterocolite necrosante (KODROFF et al. 1984; LINDLEY et al., 1986³ *apud* KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; TAM et al., 2002). Os RNEBP, bem como alguns RNMBP, principalmente aqueles que nunca foram alimentados, podem apresentar sintomas clínicos e dados laboratoriais que podem ser tão precisos quanto estudos de imagem na determinação do tratamento médico ou cirúrgico dessas crianças (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)(AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013) define critérios de infecção relacionada à assistência de saúde. Um deles é de infecção primária de corrente sanguínea laboratorial (laboratorialmente confirmada):

- Critério 1: Uma ou mais hemoculturas positivas por micro-organismos não contaminantes da pele e que o micro-organismo não esteja relacionado a infecção em outro sítio;
- Critério 2: Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa reconhecida e sem relação com infecção em outro local:
 - Instabilidade térmica;
 - Bradicardia;
 - Apneia;
 - Intolerância alimentar;
 - Piora do desconforto respiratório;

³FANAROFF, A. A. et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia, v. 17, no. 7, p. 593-598, 1998 *apud* KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004.

- Intolerância à glicose;
- Instabilidade hemodinâmica;
- Hipoatividade/ letargia;

E pelo menos um dos seguintes:

- Micro-organismos contaminantes comuns de pele (*S. coagulase* negativo, *Propionebacterium* spp, *Bacillus* spp) cultivados em pelo menos duas hemoculturas colhidas em dois locais diferentes, com intervalo de no máximo 48 horas entre as coletas.
- *S. coagulase* negativo cultivado em pelo menos uma hemocultura periférica de paciente em uso de cateter venoso central (CVC).

Outra definição dada pela ANVISA é a de infecção primária de corrente sanguínea clínica (sem confirmação microbiológica) ou sepse clínica:

- Critério 1: Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa reconhecida:
 - Instabilidade térmica;
 - Bradicardia;
 - Apneia;
 - Intolerância alimentar;
 - Piora do desconforto respiratório;
 - Intolerância à glicose;
 - Instabilidade hemodinâmica;
 - Hipoatividade/ letargia.

E todos os seguintes critérios:

- Hemograma com ≥ 3 parâmetros alterados e / ou Proteína C Reativa quantitativa alterada;
- Hemocultura negativa ou não realizada;
- Ausência de evidência de infecção em outro sítio;
- Terapia antimicrobiana instituída e mantida pelo médico assistente (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

Na prática clínica, o diagnóstico de sepse neonatal inicia com base em sinais e sintomas, tais como os referidos acima (FANAROFF et al., 1998⁴ *apud*

⁴FANAROFF, A. A. et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia, v. 17, no. 7, p. 593-598, 1998 *apud* KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004.

KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013). O desafio para o neonatologista é decidir quais RN precisam de antibioticoterapia empírica e por quanto tempo, uma decisão difícil devido à frequência de casos e à natureza de sintomas não específicos da sepse neonatal em RN pré-termos. Os sinais e sintomas mais comuns descritos no estudo do Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano dos EUA (FANAROFF et al., 1998 *apud* KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004) em RNMBP com suspeita de sepse foram apneia (55%), sintomas gastrointestinais (46%), aumento da necessidade de oxigênio ou suporte ventilatório (36%) e letargia/ hipotonia (23%). O "padrão ouro" para o diagnóstico de sepse neonatal continua sendo a hemocultura, apesar de, em muitos casos, as hemoculturas terem resultado negativo em face de fortes indicadores clínicos de septicemia e até mesmo na autópsia comprovada de bacteremia disseminada ou infecção fúngica. Hemoculturas falso-negativas podem ocorrer em RN aparentemente sépticos, pois, podem resultar de coletas de amostras insuficientes. As dificuldades técnicas associadas aos acessos venosos em RNEBP e RNMBP críticos, muitas vezes limitam o volume de sangue obtido e, assim, diminuem a sensibilidade da hemocultura para o diagnóstico de sepse nesta população (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004).

Segundo Stoll et al. (2002), sepse neonatal tardia foi definida como resultado de pelo menos uma hemocultura positiva obtida após 72 horas de vida. Com o aumento da sobrevida de RNMBP e RNEBP, esses pacientes necessitam de longos períodos de internação em UTIN e ficam expostos a inúmeros procedimentos necessários ao seu tratamento (STOLL et al., 2002; ROMANELLI et al., 2013). Sepse neonatal tardia está fortemente associada aos procedimentos e contaminação presentes nas UTIN. Os RN pré-termos são infectados por micro-organismos por contato humano, indireto com o ambiente contaminado. Assim a transmissão horizontal é fator importante no desenvolvimento da sepse neonatal tardia, e intervenções preventivas devem ser realizadas nas UTIN a fim de minimizar essa exposição (ROMANELLI et al., 2013; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013; LANDRE-PEIGNE et al., 2011).

Recém-nascidos em uso de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP⁵) nasal e ventilação mecânica estão mais expostos a sepse tardia (RØNNESTAD et al., 2005), e esse risco aumenta quanto maior o número de dias em uso de ventilação mecânica (STOLL et al., 2002; FREITAS et al., 2012).

Mehall et al. (2002) mostraram que os RN que tiveram sepse tardia utilizaram mais CPAP nasal que o grupo controle, que não apresentou sepse. Encontrou-se maior risco de infecção nos RN em uso de CPAP nasal, devido aos traumas que as prongas causam na mucosa nasal, tornando uma porta de entrada a micro-organismos (RØNNESTAD et al., 2005). A manipulação da pronga nasal pela equipe de saúde também é um agravante no risco de infecção (RØNNESTAD et al., 2005).

O uso de CVC, cirúrgico ou cateter de inserção periférica (PICC⁶), aumenta o risco de infecção (STOLL et al., 2002; ROMANELLI et al., 2013; FREITAS et al. 2012; BALTIMORE, 1998; GRAHAM et al., 2006; PERLMAN, SAIMAN E LARSON, 2007). Tal risco aumenta conforme o tempo de uso do cateter e da nutrição parenteral. A maioria das infecções relacionadas a cateter é causada pelo *S. coagulase negativo* e por outros micro-organismos colonizadores da pele, que podem ficar ao redor da inserção do cateter ou nas suas conexões (GRAHAM et al., 2006). Stoll et al. (2002) mostraram no estudo do Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano que os RN que utilizaram CVC por mais tempo desenvolveram mais sepse tardia que aqueles que utilizaram por menos tempo (STOLL et al., 2002).

A alimentação enteral precoce está associada ao menor risco de infecção. Stoll et al. (2002) evidenciaram que os RN que receberam a primeira dieta mais precocemente tiveram menos risco de infecção. Assim como os que atingiram a nutrição plena em menor período de tempo também tiveram menor risco de infecção. Se o RN recebesse nutrição enteral precocemente, tão logo ele atingiria a nutrição enteral plena e mais rapidamente ganharia peso, minimizando os riscos de desenvolver infecção (STOLL et al., 2002).

Em contraponto, as nutrições enterais são administradas por sondas oro ou nasogástricas que devem ter cuidados específicos e ser trocadas

⁵Do inglês: *Continuous Positive Airway Pressure*.

⁶Do inglês: *Peripherally Inserted Central Catheter*.

frequentemente. As sondas podem ser reservatórios de patógenos (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004). Um estudo acompanhou 50 RN pré-termos em uso de sondas para alimentação (MEHALL et al., 2002), que eram trocadas a cada sete dias e enviadas para análise, onde foram feitos exames de cultura. Entre os micro-organismos isolados, os mais comuns foram espécies de *Staphylococcus* e enterobactérias. Nesse estudo, sete pacientes desenvolveram enterocolite necrosante, e todos esses tinham quantidades elevadas de micro-organismos nas sondas. Os autores sugerem que a troca mais frequente das sondas poderia reduzir esse risco (MEHALL et al., 2002).

3.3 Micro-organismos na sepse neonatal tardia

Os RN pré-termos possuem alto risco para o desenvolvimento de infecção em razão da imaturidade da barreira epidérmica associada a um sistema imunológico pouco desenvolvido. O RN em UTIN necessita de muitos procedimentos para sua sobrevivência os quais podem causar lesões à sua pele. Essas lesões podem servir de porta de entrada a micro-organismos presentes no ambiente e na pele do RN, colocando-o em risco de desenvolver sepse associadas a bactérias e fungos (CUNHA; PROCIANOY, 2005).

Os germes mais comumente identificados na sepse neonatal tardia são os encontrados no ambiente hospitalar ou bactérias da comunidade, prevalecendo organismos Gram-positivos como *Staphylococcus aureus*, os *Staphylococcus coagulase* negativo, os enterococcus. A maioria dos casos de infecções no neonato (50%) tem como patógeno o *Staphylococcus coagulase* negativo. Tal organismo e seus sub-tipos mais conhecidos (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis* e *Staphylococcus warneri*) são os principais agentes da infecção nosocomial em prematuros de muito baixo peso (STOLL et al., 2002; HERRMANN et al., 2008). O *S. coagulase* negativo está associado a entre 22 e 55% das infecções em RNMBP (LIM, LIEN, HUANG, 2012; DIDIER et al., 2012). Entre as várias espécies de *S. coagulase* negativo, apenas algumas estão associadas a infecções em humanos. Geralmente, as infecções por *S. coagulase* negativo são secundárias a *S. epidermidis*. Atualmente diversas espécies de *S. coagulase* negativo têm sido descritas como causadoras de infecções,

principalmente em pacientes imunocomprometidos, como por exemplo em RN pré-termo e pacientes hospitalizados submetidos a procedimentos invasivos (CUNHA; PROCIANOY, 2005).

O *Staphylococcus aureus* é um micro-organismo comum em infecções nosocomiais, pois está presente no ambiente das UTIN (LIM; LIEN; HUANG, 2012). *S. aureus* está associado a de 4 a 8% das infecções em RNMBP (SHANE et al., 2012; STOLL et al., 2002). Em um estudo brasileiro multicêntrico que avaliou as infecções nosocomiais em UTIN durante 10 anos, *S. aureus* esteve presente em 13,4% das hemoculturas dos RN (COUTO; CARVALHO; PEDROSA et al., 2007). *S. aureus* resistente a Meticilina/Oxacilina foi isolado em 28% das infecções por *Staphylococcus* e não houve diferença significativa entre *S. aureus* resistente a Meticilina/Oxacilina e *S. aureus* suscetível a Meticilina/Oxacilina no que diz respeito à morbimortalidade e ao tempo de permanência hospitalar. Além disso, 25% dos RN infectados por *S. aureus* resistente a Meticilina/Oxacilina morrem, e não há diferença estatística na taxa de óbitos entre os infectados por *S. aureus* resistente a Meticilina/Oxacilina e *S. aureus* suscetível a Meticilina/Oxacilina (SHANE et al., 2012).

Os Gram-negativos prevalentes na sepse neonatal tardia são: *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*. As enterobactérias são as mais encontradas nas UTIN. As infecções sistêmicas por germes gram-negativos causam entre 20 e 30% das infecções tardias, tendo uma taxa de mortalidade ao redor de 30 e 50% (HERRMANN et al., 2008). A manifestação dos sintomas ocorre de forma insidiosa, com apneias, piora do padrão ventilatório, letargia, instabilidade térmica e íleo séptico. A capacidade de formar biofilme, uma camada extracelular de proteínas e polissacarídeos que permite adesão a cateteres intravasculares é o principal mecanismo patogênico. Entretanto, a maior dificuldade ainda é estabelecer quando realmente é infecção invasiva e quando é contaminação. Não existe um marcador que seja sensível e específico para fazer esta diferenciação (SILVEIRA et al., 2010).

A sepse fúngica é mais comum no prematuro extremo grave em suporte de ventilação mecânica, com nutrição parenteral prolongada, com hiperglicemia, e no pré-termo submetido a múltiplos esquemas de antibioticoterapia. Geralmente surge num estágio mais tardio, após sepse

bacteriana (HERRMANN et al., 2008). A sepse por *Candida albicans* e *Candida parapsilosis* está relacionada à presença de cateteres vasculares. O uso profilático de fluconazol nos prematuros extremos – peso de nascimento inferior a 1.000g e idade gestacional inferior a 27 semanas – tem sido uma opção preventiva de mortalidade (SILVEIRA et al., 2010).

3.4 Prevenção de sepse neonatal tardia

Algumas espécies de bactérias e fungos podem persistir em UTIN por meses e até décadas e podem ser transmitidos a outros pacientes pelas mãos dos profissionais (EDWARDS, 2002). A maioria das infecções relacionadas à assistência de saúde na UTIN resulta dos procedimentos necessários para preservar a vida desses RN. Desse modo, não é possível reduzir a taxa de infecções relacionadas à assistência de saúde apenas limitando o número de procedimentos. Além disso, não é mais aceitável considerar as infecções relacionadas à assistência de saúde como consequência de cuidados intensivos neonatais. Ao contrário, cabe à equipe médica e de saúde, a fim de minimizar os riscos de infecção, realizar procedimentos invasivos só quando necessário e da forma mais segura possível. É possível acreditar que as estratégias de prevenção das UTI adulto e pediátrica sejam igualmente eficazes nas UTIN (POLIN et al., 2012).

A transmissão de infecções nosocomiais pelas mãos está bem documentada em muitas revisões e diretrizes (AIELLO; LARSON, 2002; GARNER; FAVERO, 1986; LARSON, 1995). Profissionais de saúde reconhecem sua importância, porém superestimam seu cumprimento (HARRIS et al., 2000; EDWARDS, 2002). Pesquisa realizada em diversas UTIN nos EUA mostrou redução de bacteremia por *S. coagulase* negativo em RN hospitalizados. Dentre as práticas recomendadas, enfatizou-se a lavagem de mãos, porque evita a transmissão de micro-organismos que causam infecção nosocomial (KILBRIDE et al., 2003; CUNHA; PROCIANOY, 2005).

Outra prática importante na prevenção de infecção é a nutrição (LAVOIE, 2009). Uma nutrição de qualidade melhora a função imune e ajuda o RN a resistir à infecção (EDWARDS, 2002). No entanto, as práticas de cuidados de nutrição podem estar relacionadas ao risco de infecção hospitalar.

A incidência de sepse neonatal tardia está correlacionada com o tempo em que o RN pré-termo fica em NPO, com o retardo da nutrição enteral e com o prolongamento de uso de cateteres para uso de nutrição parenteral total (NPT) (LAVOIE, 2009; EDWARDS, 2002).

Embora alguns estudos associem infecção relacionada a CVC ao uso da NPT e lipídios em RN (PERLMAN; SAIMAN; LARSON, 2007), em adultos essa infecção está associada à manipulação do cateter venoso e é fator independente do uso da NPT (BEGHETTO et al., 2005). A infecção relacionada a cateter é uma das infecções relacionadas à assistência de saúde mais comum nas UTIN (POLIN et al., 2012). As causas são multifatoriais e podem ser resultado da migração de micro-organismos da pele no local de inserção do cateter com eventual colonização da ponta do cateter. Acredita-se que a contaminação das conexões do cateter também contribua para a colonização intraluminal de cateteres, particularmente os de longa permanência (POLIN et al., 2012; GUIDELINE, 1996a,b). A técnica de passagem do CVC deve ser asséptica, e a equipe deve ser bem treinada para o procedimento, assim como o cuidado contínuo com as conexões, manipulação, soluções e curativos também devem utilizar técnica asséptica (EDWARDS, 2002)

Dessa forma, torna-se fundamental o estabelecimento de estratégias para redução da sepse tardia, as quais devem ser continuamente revistas, no sentido de diminuição da colonização (FREITAS et al., 2012). Visando à prevenção de morbimortalidade, verifica-se que pequenas mudanças nas rotinas podem ter grande impacto na redução da infecção, reduzindo as taxas de infecção neonatal (NEWBY, 2008; EDWARDS, 2002; POLIN et al., 2012; GUIDELINE, 1996a,b).

3.5 Complicações da sepse neonatal

Sepse neonatal com conseqüente choque séptico é causa de elevada morbidade e mortalidade infantil precoce (WYNN et al., 2010; STOLL et al., 1996). Os RN pré-termos que tiveram sepse neonatal têm maior risco de atraso no neurodesenvolvimento, principalmente dificuldades no aprendizado, cognição, paralisia cerebral e déficits auditivo e visual aos dois anos de idade corrigida. Micro-organismos gram-positivos estão associados a atraso cognitivo

e motor em RNMBP (HENTGES et al., 2014). A resposta inflamatória sistêmica ativa citocinas e radicais livres com subsequente dano à substância branca. Isso pode explicar a associação entre sepse neonatal e atraso no neurodesenvolvimento (HEMELS et al., 2012). Essa resposta inflamatória sistêmica aumenta a presença de comorbidades associadas com piores desfechos – hipotensão, coagulação intravascular disseminada, doença pulmonar crônica, hemorragia peri-intraventricular severa e morte (ADAM-CHAPMAN; STOLL, 2006).

Os recém-nascidos que apresentam quadro clínico de sepse grave sofrem todas as consequências do estado de hiper-inflamação que leva ao choque séptico (SILVEIRA; GIACOMINI; PROCIANOY, 2010). Quando há choque séptico, pode ocorrer coagulação intravascular disseminada, resultante da geração sustentada de trombina, que causa trombose micro-vascular com disfunção orgânica final e paradoxalmente diátese hemorrágica devido ao consumo de fatores da coagulação (SILVEIRA; GIACOMINI; PROCIANOY, 2010). Os recém-nascidos e as crianças menores apresentam risco aumentado de sangramentos em função dos baixos níveis circulantes de fatores pró-coagulantes vitamina K-dependentes – fatores II, VII, IX e X. Apresentam, ainda, plaquetas que tendem a ser pouco responsivas a agonistas fisiológicos (ISRAELS et al., 2003; KUHLE; MALE; MITCHELL, 2003). Estas diferenças explicam, pelo menos parcialmente, os quadros mais graves de coagulação intravascular disseminada, maior mortalidade e pouca resposta terapêutica a moduladores da coagulação no recém-nascido (WYNN et al., 2010; WEIDLICH et al., 2009; STOLL et al., 2004). Choque séptico neonatal é um desfecho grave que eleva as taxas de morbimortalidade, mas algumas estratégias promissoras têm sido avaliadas. Além disso, as instituições devem adotar medidas antecipatórias, de prevenção e tratamento precoce da sepse neonatal para que seja possível reverter rapidamente suas consequências.

4 MÉTODO

Esse trabalho é parte descritiva dos resultados do primeiro ano de coleta de dados de um projeto de pesquisa intitulado *Fatores associados à sepse neonatal tardia em pré-termos com peso inferior a 1.500g em um hospital universitário*, cuja coleta de dados prevê duração de três anos.

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e prospectivo. O estudo descritivo pesquisa a distribuição de frequência das doenças e dos agravos à saúde, em função das variáveis ligadas ao tempo, espaço, ambiente, populacionais e das pessoas, possibilitando o detalhamento do perfil epidemiológico, com vistas ao aprimoramento das ações de assistência e prevenção da doença, de promoção da saúde e também do refinamento das hipóteses causais (ROUQUAYROL, 2003).

4.2.1 População em estudo

A população do estudo foi composta por todos recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1.500g internados na UTIN do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

4.2.2 População da pesquisa

Recém-nascidos pré-termo nascidos com peso inferior a 1.500 g no Centro Obstétrico do HCPA e internados na UTIN no período de 01/01/2013 a 31/12/2013.

4.3 Amostra e amostragem

4.3.1 Critérios de inclusão

- Recém-nascidos nascidos no Centro Obstétrico do HCPA;

- Com peso ao nascimento inferior a 1.500g,
- Internados na UTIN logo após o nascimento;
- Que tivessem mais de 24h de vida.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo:

- Pré-termos com malformação congênita;
- Filhos de mães com soropositividade para o vírus da imunodeficiência humana (HIV+);
- Filhos de mães com alguma das seguintes infecções: sífilis, toxoplasmose, hepatite, rubéola, varicela, durante a gestação;
- Filho de mãe com bolsa rota ≥ 18 h antes do parto, com febre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, com infecção ovular, infecção urinária ou outra infecção bacteriana passível de transmissão ao feto;
- Filho de mãe em tratamento com quimioterapia;
- Pré-termo ou com suspeita de infecção no momento do nascimento.

4.3.3 Recrutamento

Todos os recém-nascidos que preencheram os critérios de elegibilidade internados na UTIN do hospital do estudo foram incluídos na pesquisa. A inscrição no estudo ocorreu nos primeiros dias de vida para que os dados fossem coletados prospectivamente a partir do nascimento.

4.3.4 Variáveis do estudo

- Data de nascimento, sexo, data da alta, peso ao nascer, altura, intubação em sala de parto, apgar, IG pediátrica, patologias, utilização de CVC, de ventilação mecânica, e de alimentação enteral e parenteral.
- Resultado da hemocultura, tipo de micro-organismo e sepse neonatal tardia.

4.3.5. Local do estudo

O estudo foi conduzido na UTIN do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A UTIN está localizada no 11º andar, ala norte do hospital, e possui 20 leitos de terapia intensiva neonatal de nível III.

4.4. Coleta de dados e logística

Embora, na prática clínica, utilizem-se diversos critérios clínicos para definição de sepse clínica, para fins dessa pesquisa adotou-se indicativo de sepse tardia com comprovação laboratorial de hemocultura positiva. Dessa forma, seguiu-se os critérios referenciados na literatura (STOLL et al. 2002), seguindo o “padrão ouro” para diagnóstico de hemocultura positiva obtida após 72 horas de vida.

A inclusão do pré-termo no estudo ocorreu a partir de 24 horas de vida, período em que se avaliou as condições clínicas e sua elegibilidade para pesquisa. Após foi solicitada autorização dos pais para participação do RN na pesquisa e os investigadores, utilizando-se de formulário padronizado, observaram e registraram prospectivamente os dados do prontuário eletrônico e em papel relacionados à pesquisa, conforme instrumento de coleta de dados (APÊNDICE A). Foram coletados dados desde o primeiro dia de vida do RN até a data da alta hospitalar da criança. Posteriormente, esses dados do instrumento foram digitados no banco de dados em Excel.

Para a variável do instrumento, considerou-se o uso de ventilação mecânica (VM), o uso de tubo endotraqueal em respirador com pressão de suporte ou pressão controlada. O uso de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP nasal) considera-se o uso de pronga nasal – em que ocorre a assistência inspiratória ao paciente por uma pressão maior do que a pressão atmosférica aplicada durante todo o ciclo ventilatório, sem aumento de pressão durante a fase inspiratória (CARVALHO et al., 2009). O uso de cateter venoso central (CVC) incluiu a utilização de cateter central de inserção periférica (PICC), cateter arterial umbilical (CAU) ou cateter venoso umbilical (CVU).

Considerou-se procedimento de reanimação neonatal a necessidade de o RN receber atendimento de suporte ventilatório, de oxigenioterapia e/ou

massagem cardíaca na sala de parto, logo após o nascimento (ALMEIDA; GUINSBURG, 2013).

4.5 Análise dos dados

4.5.1 Análise estatística

Foi realizada análise descritiva dos dados, com número absoluto e o percentual para as variáveis categóricas, enquanto que, para as variáveis quantitativas, foram calculadas a média, o desvio padrão, a mediana e o intervalo-interquartil, conforme distribuição das variáveis. Para a análise dos dados utilizou-se o programa PASW *Statistics (Predictive Analytics SoftWare)* versão 18.0.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto *Fatores associados à sepse neonatal tardia em pré-termos com peso inferior a 1.500g em um hospital universitário*, do qual esse estudo deriva, foi encaminhado à Comissão de Pesquisa (COMPESQ) da Escola de Enfermagem da UFRGS e ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA e aprovado sob o número 12-0361 (ANEXO A). Os princípios éticos foram respeitados, protegendo os direitos dos participantes da pesquisa, em atenção às determinações dos órgãos que legislam sobre a pesquisa com seres humanos no país, estabelecidas pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

A mãe, o pai ou responsável legal do recém-nascido foi esclarecido sobre os objetivos da pesquisa e, após, assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para confirmar o aceite de participação do seu filho no projeto. O TCLE tem duas vias, ficando uma com a mãe ou o pai do neonato e a outra com o pesquisador responsável pela coleta dos dados (APÊNDICE B).

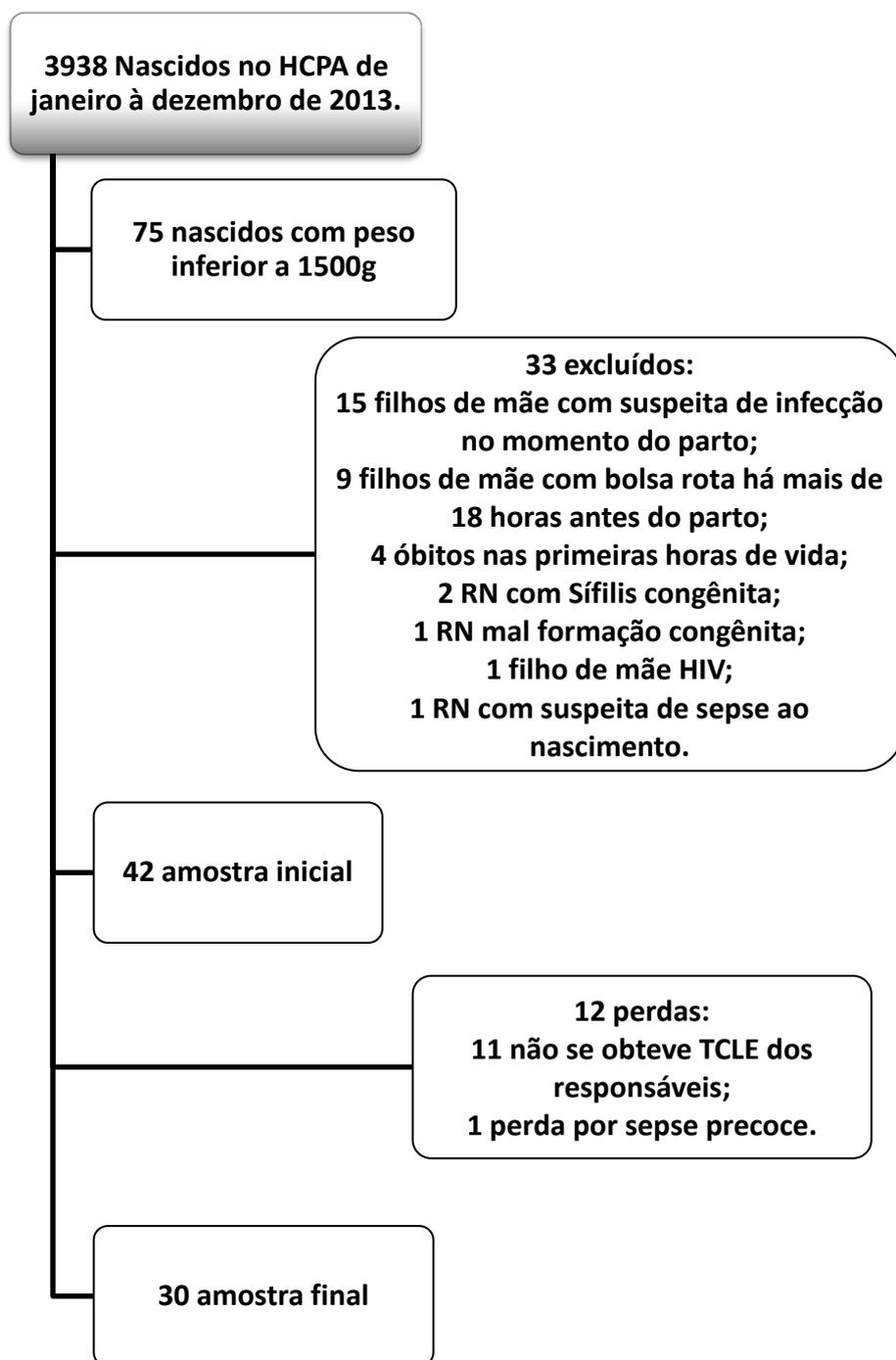
Devido à coleta de dados do prontuário do recém-nascido, foi utilizado o Termo de Utilização de Dados de Prontuário, assinado pelos pesquisadores (ANEXO B). Consta a comprovação de participação da pesquisadora no projeto (ANEXO C).

6 RESULTADOS

No ano de 2013 nasceram 3.938 crianças no HCPA. Dessas, 75 nasceram com peso inferior a 1.500g. Trinta e três (33) foram excluídas: 15 filhos de mãe com suspeita de infecção no momento do parto, nove filhos de mães que tiveram bolsa rota com mais de 18 horas antes do parto, quatro por motivo de óbito nas primeiras horas de vida, dois RN com sífilis congênita, um RN com mal formação congênita, um filho de mãe HIV e um RN com suspeita de sepse ao nascimento.

Foram elegíveis 42 pré-termos para o estudo, porém houve 12 perdas, em onze casos não se obteve a assinatura do TCLE dos pais/responsáveis pelo neonato e, um RN apresentou sepse nas primeiras 72 horas de vida, constatado pelo resultado da hemocultura (Figura 1).

Figura 1- Fluxograma dos pacientes incluídos



Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

Foram incluídos 30 recém-nascidos pré-termo no período de janeiro a dezembro de 2013. Não houve nenhum óbito na amostra durante a hospitalização (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos RN (n=30)

Características	n (%)
Sexo (Feminino)	22 (73)
Gemelar	8 (27)
Tipo de parto (cesárea)	23 (78)
Manobras de reanimação	20 (67)
Relação peso/ Idade Gestacional	
• AIG	15 (50)
• PIG	15 (50)
Peso ao nascer	1118,5 ± 241,5*
Escore de Apgar	
• 1º minuto	5 ± 2*
• 5º minuto	7 ± 1*
Idade Gestacional Pediátrica (semanas)	28 ± 2*
Sepse tardia com hemocultura positiva	14 (47)
Internação na UTIN (dias)	45±29*
Dias de vida na alta	62 ± 27*

Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

*Dados expressos em média ± desvio padrão. AIG: Adequado a idade gestacional; PIG Pequeno para a idade gestacional; UTIN: Unidade de terapia intensiva Neonatal.

Em relação à adaptação extra-uterina, a maioria dos RN necessitou de manobras de reanimação neonatal na sala de parto, sendo que cinco (17%) dos RN necessitaram de intubação endotraqueal na sala de parto. Quanto ao desenvolvimento de outras patologias ou complicações, cinco RN (17%) tiveram Síndrome da Angústia Respiratória do Recém-nascido (SARRN). Displasia bronco-pulmonar atingiu cinco (17%). Enterocolite necrosante ocorreu em um (3,3%) caso.

Os pré-termos que utilizaram suporte ventilatório, ou seja, utilização de ventilação mecânica (VM) ou CPAP nasal o fizeram nas primeiras 24 horas de vida (Tabela 2).

Tabela 2 - Uso de suporte ventilatório (n=30)

Características	n (%)
Uso de VM (TET) < 24 h de vida	15 (50)
Uso de CPAP (nasal p/ pronga) < 24 horas de vida	14 (74)
Não usou VM nem CPAP nasal	1 (5)
Uso de VM (dias)	7 (5-27)*
Uso de CPAP nasal (dias)	5 (2-11)*

Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

*Dados expressos em mediana e intervalo interquartil. VM: Ventilação mecânica; TET: Tubo endotraqueal;

A maioria (96,6%) dos neonatos utilizou cateter venoso central (CVC), sendo o PICC o cateter com maior prevalência. Os cateteres foram inseridos no primeiro dia de vida dos RN, sendo tempo de permanência e os tipos de CVC descritos abaixo (Tabela 3).

Tabela 3 - Uso de cateter venoso central quanto ao tipo (n=30)

Características	n (%)
Uso de CVC (total de dias)	27 ± 16*
Uso de CVC simultâneos (dias)	4 (1-7)*
Uso de CVC simultâneos	14 (47)
• PICC + Cateter arterial umbilical	6 (20)
• PICC + Cateter venoso umbilical	2 (6,7)
• PICC + CAU + CVU	5 (17)
• CAU + CVU	1 (3,3)
Usou PICC exclusivo	16 (53)

Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

*Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. CVC: Cateter venoso central; PICC: *Peripherally inserted central catheter*; CAU: Cateter arterial umbilical; CVU: Cateter venoso umbilical.

Dos 30 sujeitos da pesquisa, 28 utilizaram NPT e dois utilizaram via parenteral por soro glicosado, após seguirem com dieta por sonda orogástrica/ou oroentérica (SOG/ SOE)(Tabela 4).

Tabela 4 - Uso de alimentação enteral e parenteral (n=30)

Características	n (%)
Uso de NPT (pacientes)	28 (93)
Uso de NPT (dias)	15 (9,5-22,2)*
Tempo de NPO (dias)	3 (1,0-5,5)*
Uso de dieta por SOG/ SOE (pacientes)	30 (100)
Uso de dieta por SOG/ SOE (dias)	42 ± 22

Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

*Dados expressos em média ± desvio padrão, mediana e intervalo interquartil. NPO: *Nil Per Os* (do latim: nada por via oral) NPT: Nutrição parenteral total; SOG: Sonda orogástrica; SOE: Sonda oroentérica.

O diagnóstico de sepse tardia teve confirmação bacteriológica por meio do resultado da hemocultura positiva. Dentre os RN estudados, constatou-se hemocultura positiva em 14 neonatos (47%) dos casos. O micro-organismo que mais prevaleceu foi o *S. coagulase* negativo (Tabela 5).

Tabela 5 - Tipos de micro-organismos encontrados nos RN com sepse tardia confirmada (n=14)

Micro-organismos	n (%)
• <i>S. coagulase</i> negativo	12 (86)
• <i>S. coagulase</i> negativo e <i>Enterococcus</i> sp.	1 (7)
• <i>Candida parapsilosis</i>	1 (7)

Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

Dados expressos em n (%). S.: *Staphilococcus*

7 DISCUSSÃO

Sepse tardia é uma causa importante de morbimortalidade (STOLL et al., 1996). No presente estudo não houve nenhum óbito durante o primeiro ano de coleta de dados. A estimativa de seguimento dos RN com peso inferior a 1.500g no projeto de pesquisa original é de 36 meses. A taxa de mortalidade da amostra do estudo original será descrita ao término da pesquisa que prevê a inclusão de 136 RN. Stoll et al. (2002), que acompanhou 6215 crianças, verificaram que o percentual de óbitos nos RN que desenvolveram sepse tardia foi de 18%, *versus* 7% nos RN que não desenvolveram sepse. Esse estudo também verificou que os RN com sepse por Gram-negativos tiveram mais óbitos por infecção que aquelas atribuídas a fungos e Gram-positivos.

O estudo evidenciou que, dentre os 30 RN investigados, 14 (47%) apresentaram diagnóstico de sepse neonatal tardia comprovado por exame de hemocultura positiva. Um estudo multicêntrico brasileiro que descreveu a epidemiologia das infecções relacionadas aos cuidados de saúde (PESSOA-SILVA et al., 2004) mostrou que entre os RNEBP o percentual de sepse tardia foi 63% e nos RNMBP foi 48,6%. No estudo de Stoll et al. (2010), que descreveu os dados do Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humana dos EUA quando relacionados à idade gestacional, ficou demonstrado que o risco para sepse tardia aumenta quanto menor a idade gestacional, sendo 20% em RN nascidos de 28 semanas e 58% nos RN nascidos de 22 semanas de idade gestacional. Em contraponto, Stoll et al. (2002) em outro, multicêntrico, encontraram uma prevalência de sepse tardia de 21%, sendo menor que a apresentada em nosso estudo.

Em relação ao uso de ventilação mecânica (VM), 15 (50%) pré-termos utilizaram VM no primeiro dia de vida, e 14 (74%) CPAP nasal. O uso de VM está associado ao maior risco de sepse tardia (STOLL et al., 2002; FREITAS et al., 2012; PERLMAN et al., 2007). Estudo realizado em duas UTIN em Nova York (PERLMAN et al., 2007) mostrou que os RN que desenvolveram sepse estavam mais expostos a procedimentos invasivos, dentre eles o uso de VM e CPAP nasal.

Em nosso estudo, os RN utilizaram VM em mediana de 7 (5-27) dias. O tempo de VM é um fator de risco para sepse tardia (STOLL et al., 2002; PERLMAN et al., 2007; PESSOA-SILVA et al., 2004; FREITAS et al., 2012). Stoll et al. (2002) verificaram que o risco de sepse tardia aumentava quanto maior o número de dias de uso: 50% dos RN em VM por 28 dias ou mais desenvolveram sepse tardia, *versus* apenas 9% daqueles que utilizaram VM por 7 dias ou menos. Além disso, o estudo da Stoll et al. (2002) mostrou que os RN que desenvolveram sepse tardia ficaram mais tempo em VM que os que não desenvolveram sepse.

Quatorze recém-nascidos (74%) utilizaram somente CPAP nasal nas primeiras 24 horas de vida. Estudo desenvolvido na Noruega (RØNNESTAD et al., 2005) mostrou que os RN que utilizaram CPAP nasal nas primeiras 24 horas de vida tiveram mais septicemia do que aqueles que utilizaram VM no mesmo período, sendo considerado um preditor para sepse. A causa dessa associação, segundo Rønnestad et al. (2005), é nosocomial: a partir do terceiro dia de vida as vias aéreas superiores dos RN são colonizadas por *S. coagulase negativo* e *S. aureus*, enquanto as vias aéreas inferiores foram consideradas estéreis nos RN intubados. O fluxo intenso de gases, a manipulação das prongas e aspiração da nasofaringe provocam dano às imaturas membranas mucosas, quebrando as barreiras de defesa e abrindo caminho para infecção bacteriana nosocomial. Isso explicaria tal associação e sugere que as instituições e profissionais permaneçam alerta para esse fator de risco (RØNNESTAD et al., 2005).

No presente estudo, a prevalência de uso de CVC pelos pré-termos foi de 96,6%, e os RN utilizaram cateteres venosos por média de 27 ± 16 dias. Em estudo caso-controle realizado em Nova York (GRAHAM et al., 2006), que investigou os fatores de risco para sepse tardia por Gram-negativos, verificou-se que o grupo caso tinha maior número de indivíduos que utilizaram CVC (95,8%) e os utilizaram por mais dias: 15,5 (0-128) dias *versus* 9 (0-105) do grupo controle. Perlman et al. (2007) também obtiveram achados semelhantes: a presença de CVC foi considerada um preditor significativo para sepse neonatal tardia, sendo o uso de CVC pelo grupo caso de 88% *versus* 34,8% no grupo controle, e o tempo de permanência de 16 ± 14 dias no grupo caso *versus* 4 ± 9 dias no grupo controle. Perlman et al. constataram que os

RN que utilizaram CVC tiveram 9,3 vezes o risco aumentado para desenvolver sepse neonatal tardia que aqueles RN sem cateter. O maior número de dias de uso de CVC associado à sepse neonatal tardia também foi demonstrado em estudo brasileiro, com altas taxas de infecção em RN com CVC (PESSOA-SILVA et al., 2004). Outros estudos também encontraram associação entre uso de CVC e sepse neonatal tardia (PERLMAN et al., 2007), inclusive sepse por fungos (SAIMAN et al., 2000; FEJA et al., 2005).

Em relação à nutrição, 28 (93%) RN utilizaram nutrição parenteral total (NPT). A mediana de uso de NPT foi de 15 (9,5-22,2) dias. Stoll et al. (2002) verificaram que os RN que utilizaram NPT desenvolveram mais sepse tardia e que esse risco aumenta quanto maior o número de dias de uso de NPT por CVC. A mediana de tempo de NPO até receber a primeira dieta enteral foi de 3 (1,0-5,5) dias. Estudo realizado no Canadá, cujo objetivo foi examinar a associação entre nutrição enteral precoce e sepse tardia por *S. coagulase negativo* (LAVOIE, 2009), verificou que os RNMBP que receberam nutrição enteral precocemente, antes de 24 horas de vida, também ficaram conseqüentemente menos dias em NPT. Provavelmente por conta da redução de dias de NPT e redução dos riscos associados à necessidade de uso de cateteres venosos, o número de casos de sepse tardia por *S. coagulase Negativo* foi significativamente menor nos RN que receberam nutrição enteral precoce (LAVOIE, 2009).

Nesse estudo, evidenciou-se 14 RN com hemocultura positiva, prevalecendo o *S. coagulase negativo* em 12 pacientes, o que representa 86% de hemocultura positiva com *S. coagulase negativo* na amostra com sepse neonatal tardia. Em estudo realizado na Turquia, cujo objetivo foi determinar quais os micro-organismos causadores de sepse neonatal, *S. coagulase negativo* prevaleceu com 50,8% dos casos de sepse neonatal (OZKAN et al., 2014). Stoll et al. (2002) encontraram os seguintes resultados em seu estudo: 70% das infecções foram causadas por gram-positivos, sendo 47,9% *S. coagulase negativo* e 3,3% *Enterococcus sp*, 17,6% foram causadas por gram-negativos e 12,2% por fungos, sendo *Candida parapsilosis* presente em 4,1% dos casos. Outros estudos também evidenciam a alta prevalência de infecções por *S. coagulase negativo* (LIM et al., 2012; PESSOA-SILVA et al., 2004). Lim et al. (2012), em estudo desenvolvido em Taiwan, encontrou prevalência de

52,5% dos casos de sepse neonatal causados por *S. coagulase* negativo, entretanto a mortalidade associada à sepse por *S. coagulase* negativo foi de 2,4%. Embora o *S. coagulase* negativo não esteja associado a infecções mais graves e a maior mortalidade, é um dos micro-organismos mais resistentes aos antibióticos utilizados rotineiramente em UTIN (PESSOA-SILVA et al., 2004; OZKAN et al., 2014).

As limitações do estudo envolvem questões relativas à população de pesquisa. A população de RN com peso inferior a 1.500g, mesmo numa UTIN, o número de nascimentos e a sobrevivência são reduzidos. Esta é uma das razões que dificultam a inclusão e o seguimento desses pacientes. Desta forma, o presente estudo teve algumas limitações por se desenvolver em período de um ano, o que inviabilizou a realização de testes estatísticos para análise de associação dos fatores de risco com o desfecho sepse neonatal tardia.

8 CONCLUSÕES

A incidência de sepse neonatal tardia em RN com peso inferior a 1.500g representa uma preocupação constante dos profissionais devido a vulnerabilidade desses pré-termos por necessitarem de tecnologias de intensivismo. Devido à imaturidade imunológica dessa população, os procedimentos invasivos necessários na UTIN são fatores de risco para desenvolvimento da sepse tardia.

A enfermagem possui papel relevante na assistência aos pré-termos internados em UTIN, devendo estar atento aos fatores de risco nos quais essa população está exposta. Promovendo prevenção de infecção e favorecendo o cuidado individualizado ao RN.

Estudos futuros são necessários para investigar RN pré-termos com peso inferior a 1.500g, buscando os fatores de riscos associados à sepse neonatal tardia. Sugere-se a necessidade de elaboração de protocolos assistenciais que promovam a prevenção da infecção nosocomial com seguimento do impacto dos procedimentos invasivos.

REFERÊNCIAS

- ADAM-CHAPMAN, I.; STOLL, B. J. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. **Current Opinion in Infectious Diseases**, Philadelphia, v. 19, no. 3, p. 290-297, 2006.
- AIELLO, A. E.; LARSON, E. L. What is the evidence for a causal link between hygiene and infections? **Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 2, no. 2, p. 103-110, 2002.
- ALMEIDA, M. F. B.; GUINSBURG, R. **Reanimação neonatal em sala de parto**: documento científico do Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2013. Disponível em: <<http://www.sbp.com.br/pdfs/PRN-SBP-ReanimaçãoNeonatalFinal-2011-25mar11.pdf>>. Acesso em: 23 maio 2014.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE. Definition of term pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, Chicago, v. 122, no. 5, p. 1139-1140, 2013. Disponível em: <http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2013/11000/Committee_Opinion_No_579___Definition_of_Term.39.aspx>. Acesso em: 08 jul. 2014.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. **Critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde**. Brasília, 2013. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/junho/Modulo%202%20-%20Crit%C3%A9rios%20Diagnosticos%20IRA%20Saude.pdf>>
- APISARNTHANARAK, A. et al. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. **Pediatrics**, Evanston, v. 112, no. 6, pt. 1, p. 1283-1289, 2003.
- BALTIMORE, R. S. Neonatal Nosocomial Infections. **Seminars in Perinatology**, Philadelphia, v. 22, no. 1, p. 25-32, 1998.
- BALTIMORE, R. S. et al. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. **Pediatrics**, Evanston, v. 108, no. 5, p. 1094-1098, 2001.
- BEGHETTO, M. G. et al. Parenteral nutrition as a risk factor for central venous catheter-related infection. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Thousand Oaks, v. 29, no. 5, p. 367-373, 2005.
- BELL, M. J. et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 187, no. 1, p. 1-7, 1978.

BRANDTZAEG, P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. **Journal of Pediatrics**, Philadelphia, v. 156, no. 2 suppl., p. S8-S15, 2010.

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. Intervenções comuns, icterícia e infecções.** Brasília, 2011.v. 2.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do comitê de prevenção do óbito infantil e fetal.** 2. ed. Brasília, 2009. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_obito_infantil_fetal_2ed.pdf>. Acesso em: 08 jul. 2014.

CALDAS, J. P. S. et al. Acurácia diagnóstica do leucograma, proteína C-reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa na sepse neonatal tardia. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, p. 536-542, 2008.

CAMACHO-GONZALEZ, A.; SPEARMAN, P. W.; STOLL, B. J. Evaluation of neonatal sepsis. **Pediatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 60, no. 2, p. 367-389, 2013.

CAMELO JÚNIOR, J. S.; REGO, M. A. C.; MARTINEZ, F. E. O Microprematuro. In: ALVES FILHO, N. et al. **Perinatologia básica.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 417-422.

CARR, R. Neutrophil production and function in newborn infants. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 110, no. 1, p. 18-28, 2000.

CARR, R.; HUIZINGA, T. W. Low soluble FcRIII receptor demonstrates reduced neutrophil reserves in preterm neonates. **Archive of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, London, v. 83, no. 2, p. F160, 2000.

CARVALHO, W. B. (Coord.) **Consenso ventilação pulmonar mecânica em pediatria/neonatal.** São Paulo: Associação Brasileira de Medicina Intensiva, 2009. Disponível em: <<http://www.sbp.com.br/pdfs/CONSENSO-VENTILACAO-PULMONAR-MECANICA-EM-PEDIATRIA-VNIPP.pdf>>. São Paulo. Acesso em: 04 jun. 2014.

CECCON, M. E. J. R. Novas perspectivas na sepse neonatal. **Pediatria**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 198-202, 2008. Disponível em: <<http://pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/1265.pdf>>. Acesso em: 08 jul. 2014.

CORDERO, L. et al. Surveillance of ventilator-associated pneumonia in very-low-birth-weight infants. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 30, no. 1, p. 32-39, 2002.

COUTO, R. C. et al. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 35, no. 3, p. 183-189, 2007.

CUNHA, M. L. C.; PROCIANOY, R. S. Effect of bathing on skin flora of preterm newborns. **Journal of Perinatology**, New York, v. 25, no. 6, p. 375-379, 2005.

DIDIER, C. et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 171, no. 4, p. 681-687, 2012.

EDWARDS, W. H. Preventing nosocomial bloodstream infection in very low birth weight infants. **Seminars in Neonatology**, Amsterdam, v. 7, no. 4, p. 325-333, 2002.

FEJA, K. N. et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. **Journal of Pediatrics**, Philadelphia, v. 147, no. 2, p. 156-161, 2005.

FONSECA, E. S. V. B. (Coord.) Complicações maternas e obstétricas: prevenção, diagnóstico e conduta. In: _____. **Manual de perinatologia**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2013. p. 45-106. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/11/Manual_Prematuridade_1485x21cm_baixa-web.pdf> Acesso em: 28 abr. 2014.

FREITAS, B. A. C. et al. Sepsis tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal: análise de três anos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 78-85, 2012.

GARCIA, A. M. et al. T cell immunity in neonates. **Immunology Research**, New York, v. 22, no. 2/3, p. 177-190, 2000.

GARNER, J. S.; FAVERO, M.S. CDC guidelines for the prevention and control of nosocomial infections. Guideline for handwashing and hospital environmental control, 1985. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 14, no. 3, p. 110-129, 1986.

GOLDENBERG, R. et al. Epidemiology and causes of preterm birth. **Lancet**, New York, v. 371, no. 9606, p. 75-84, 2008. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60074-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)60074-4/fulltext)>. Acesso em: 07 jul. 2014.

GOLDSTEIN, B.; GIROIR, B.; RANDOLPH, A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatric Critical Care Medicine**, Baltimore, v. 6, no. 1, p. 2-8, 2005.

GRAHAM, P. L. et al. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia, v. 25, no. 2, p. 113-117, 2006.

GUIDELINE for prevention of intravascular device-related infections. Part I: intravascular device-related infections: an overview. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 24, no. 4, p. 262-277, 1996a.

GUIDELINE for prevention of intravascular device-related infections. Part II: recommendations for the prevention of nosocomial intravascular device-related infections. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 24, no. 4, p. 277-293, 1996b.

HAQUE, K. N. Definitions of bloodstream infection in the newborn. **Pediatric Critical Care Medicine**, Baltimore, v. 6, no. 3, Suppl., p. S45-S49, 2005.

HARRIS, A. D. et al. A survey on handwashing practices and opinions of healthcare workers. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 45, no. 4, p. 318-321, 2000.

HEMELS, M. A. et al. Cerebral white matter and neurodevelopment of preterm infants after coagulase-negative staphylococcal sepsis. **Pediatric Critical Care Medicine**, Baltimore, v. 13, no. 6, p. 678-684, 2012.

HENTGES, C. R. et al. Associação de sepse neonatal tardia com atraso do neurodesenvolvimento nos primeiros dois anos de vida de recém-nascidos pré-terms de muito baixo peso. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 1, p. 50-57, 2014.

HERRMANN, D. M. M. L.; AMARAL, L. M. B.; ALMEIDA, C. S. Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Sepse Neonatal Tardia em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Pediatria**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 228-236, 2008.

HOWSON, E. C. P.; KINNEY, M. V.; LAWN, J. E. (Eds.) **Born too soon: the global action report on preterm birth**. Geneva: WHO, 2012. Disponível em: <<http://www.savethechildren.ca/document.doc?id=194>>. Acesso em: 08 jul. 2014.

ISRAELS, S. J.; RAND, M. L.; MICHELSON, A. D. Neonatal platelet function. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, New York, v. 29, no. 4, p. 363-372, 2003.

ROXO JÚNIOR, P.; FERREIRA, R. Imunidade inata no recém-nascido pré-termo e efeitos sobre o risco de infecção. In: PROCIANOY, R.S.; LEONE, C. R. (Org.). **PRORN: Programa de atualização em neonatologia**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011, v. 8, p. 53-72.

KAUFMAN, D.; FAIRCHILD, K. D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 17, no. 3, p. 638-680, 2004.

KILBRIDE, H. W. et al. Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infections. **Pediatrics**, Evanston, v. 111, no. 4, pt. 2, p. e519-e533, 2003.

KODROFF, M. B.; HARTENBERG, M. A.; GOLDSCHMIDT, R. A. Ultrasonographic diagnosis of gangrenous bowel in neonatal necrotizing enterocolitis. **Pediatric Radiology**, Berlin, v. 14, no. 3, p. 168-170, 1984.

- KOHL, S.; SIGOUROUDINIA, M.; ENGLEMAN, E. G. Adhesion defects of antibody-mediated target cell binding of neonatal natural killer cells. **Pediatric Research**, New York, v. 46, no. 6, p. 755-759, 1999.
- KOLLMANN, T. R. et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. **Journal of Immunology**, Bethesda, v. 183, no. 11, p. 7150-7160, 2009.
- KUHLE, S.; MALE, C.; MITCHELL, L. Developmental hemostasis: pro-and anticoagulant systems during childhood. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, New York, v. 29, no. 4, p. 329-338, 2003.
- KUMAR, S. et al. Recognition of bacterial infection by innate immune sensors. **Critical Reviews in Microbiology**, London, v. 39, no. 3, p. 229-246, 2013.
- LANDRE-PEIGNE, C. et al. Efficacy of an infection control programme in reducing nosocomial bloodstream infections in a Senegalese neonatal unit. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 79, no. 2, p. 161-165, 2011.
- LARSON, E.L. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 23, no. 4, 1995. p. 251-269.
- LAVOIE, P. M. Earlier initiation of enteral nutrition is associated with lower risk of late-onset bacteremia only in most mature very low birth weight infants. **Journal of Perinatology**, New York, v. 29, no. 6, p. 448-454, 2009.
- LEVY, M. M. et al. 2001 SCCM/ ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 29, no. 4, p. 530-538, 2003.
- LEVY, O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 7, no. 5, p. 379-390, 2007.
- LIM, W. H. et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. **Pediatrics & Neonatology**, Singapore, v. 53, no. 4, p. 228-234, 2012.
- MALEK, A. Ex vivo human placenta models: transport of immunoglobulin G and its subclasses. **Vaccine**, Amsterdam, v. 21, no. 24, p. 3362-3364, 2003.
- MEDLOCK, S. et al. Prediction of mortality in very premature infants: a systematic review of prediction models. **Plos One**, San Francisco, v. 6, no. 9, e23441, 2011. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0023441>>. Acesso em: 07 jul. 2014.
- MEHALL, J. R. et al. Prospective study of the incidence and complications of bacterial contamination of enteral feeding in neonates. **Journal of Pediatric Surgery**, Philadelphia, v. 37, no. 8, p. 1177-1182, 2002.

MEIRELES, L. A.; VIEIRA, A. A.; COSTA, C. R. Avaliação do diagnóstico da sepse neonatal: uso de parâmetros laboratoriais e clínicos como fatores diagnósticos. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 33-39, 2011.

MUSSI-PINHATA, M. M.; REGO, M. A. C. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 81, n. 1, supl. 1, p. S59-S68, 2005.

NEWBY, J. Nosocomial infection in neonates: inevitable or preventable? **Journal Perinatal & Neonatal Nursing**, Philadelphia, v. 22, no. 3, p. 221-227, 2008.

OZKAN, H. et al. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: Coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. **Pediatrics International**, Carlton South, v. 56, no. 1, p. 60-66, 2014.

PALMEIRA, P. et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. **Clinical & Developmental Immunology**, Cairo, 2012.[13 p.], Article ID 985646,doi:10.1155/2012/985646.Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/jir/2012/985646/>>. Acesso em: 08 jul. 2014.

PERLMAN, S. E.; SAIMAN, L.; LARSON, E. L. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 35, no. 3, p. 177-182, 2007.

PESSOA-SILVA, C. L. et al. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Chicago, v. 25, no. 9, p. 772-777, 2004.

POLIN, R. A. et al. Strategies for prevention of health care-associated Infections in the NICU. **Pediatrics**, Evanston, v. 129, no. 4, p. e1085-e1093, 2012.

ROMANELLI, R. M. et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 2, p. 189-196, 2013.

RONCAROLO, M. G. Immuno responses of cord blood cells. **Bone Marrow Transplant**, London, v. 22, suppl. 1, p. S55, 1998.

ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. **Epidemiologia e saúde**. 6. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.

RØNNESTAD, A. et al. Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. **Pediatrics**, Evanston, v. 115, no. 3, p. e262– e268, 2005.

ROXO JÚNIOR, P.; FERREIRA, R. Imunidade inata no recém-nascido pré-termo e efeitos sobre o risco de infecção. In: PROCIANOY, R.S.; LEONE, C. R. (Org.). **PRORN: Programa de atualização em neonatologia**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011, v. 8, p. 53-72.

SAIMAN, L. et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia, v. 19, no. 4, p. 319-324, 2000.

SCHELONKA, R. L. et al. T cell cytokines and the risk of blood stream infection in extremely low birth weight infants. **Cytokine**, San Diego, v. 53, no. 2, p. 249-255, 2011.

SHANE, A. L. et al. Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants. **Pediatrics**, Evanston, v. 129, no. 4, p. e914–922, 2012.

SILVEIRA, R. C.; GIACOMINI, C.; PROCIANOY, R. S. Sepsis e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 280-290, 2010.

STOLL, B. J. 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. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 129, no. 1, p. 63-71, 1996.

STOLL, B. J. et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 292, no. 19, p. 2357-2365, 2004.

STOLL, B. J. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, Evanston, v. 126, no. 3, p. 443-456, 2010.

STOLL, B.J. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, Evanston, v. 110, no. 2, ago. p. 285-291, 2002.

TAM, A. L.; CAMBEROS, A.; APPLEBAUM, H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. **Journal of Pediatric Surgery**, Philadelphia, v. 37, no. 12, p. 1688-1691, 2002.

VAN DEN BERG, J. P. et al. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. **Early Human Development**, Amsterdam, v. 87, no. 2, p. 67-72, 2011.

WEIDLICH, K. et al. Changes in microcirculation as early markers for infection in preterm infants: an observational prospective study. **Pediatric Research**, New York, v. 66, no. 4, p. 461-465, 2009.

WYNN J. et al. The host response to sepsis and developmental impact.
Pediatrics, Evanston, v. 125, no. 5, p. 1031-1041, 2010.

APÊNDICE A - Instrumento de coleta de dados

NUMERO	DATA DE INCLUSÃO
1 IDENTIFICAÇÃO	
1 a Recém Nascido	
Nome da criança:	prontuário:
Data de Nascimento: / /201_	Hora: __h __min Sexo M() F()
Data alta hospitalar:	
Idade Cronológica na alta:	
2. Historia Do Parto Atual:	
Idade gestacional obstétrica:	DUM () ECO() de
Tipo de parto: vaginal()c/ analgesia () fórceps ()episiotomia()	
cesáreo () motivo:	
3. CONDIÇÕES DO NASCIMENTO:	
Cor da pele:	manobras de reanimação: sim () não ()
Tônus:	fr:
Intubação em sala de parto: sim () não ()	
Peso ao nascer:	Estatura: PC: PT: CA:
apgar: 1º min:	5º min: 10ºmin:
IG pediátrica:	()AIG ()PIG ()GIG
4. QUANTO À INTERNAÇÃO DO RN:	
Motivo da internação:	
Tempo total de permanência na unidade neonatal:	
Tempo de internação em terapia intensiva: __ dias	
DIAGNÓSTICOS DO RN DURANTE A HOSPITALIZAÇÃO	
Displasia Broncopulmonar: ()NÃO ()SIM	
Sepse neonatal: ()NÃO ()SIM	
Síndrome da Angústia Respiratória do RN: ()NÃO ()SIM	
Enterocolite Necrozante: ()NÃO ()SIM	
Outra patologia: ()NÃO ()SIM	
Qual patologia?	
5. USO DE O2:	
SIM () NÃO ()	
Tipo:	
Ventilação mecânica ()	Data Início: Término:
CPAP nasal (pronga) ()	Data Início: Término:
6. USO DE CVC	
SIM () NÃO ()	
Tipo de CVC: PICC () CVC cirúrgico () Cateter Venoso Umbilical ()	

Cateter Arterial Umbilical ()

Data de início do uso de cada CVC:

Data de término do uso de cada CVC:

Motivo da retirada de cada CVC :

HMC: ()NÃO ()SIM Data:

7. DADOS NUTRICIONAIS

Alimentação Parenteral ()NÃO ()SIM

Alimentação Enteral ()NÃO ()SIM

Alimentação por SOG: Início: Término: Motivo:

Alimentação VO: Início: Término: Motivo:

APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido

Prezado senhor(a):

Estamos realizando uma pesquisa com a finalidade de compreender o desenvolvimento de sepse neonatal tardia em pré-termos com peso inferior a 1500g. Esperamos, que os resultados deste trabalho possam auxiliar no cuidado com bebês prematuros.

Gostaríamos de convidar seu filho(a) para participar deste estudo. A autorização de participação do bebê envolve somente o acesso aos registros do prontuário. Ressaltamos que será assegurado o caráter confidencial das informações, a possibilidade de interromper a participação de seu filho na pesquisa a qualquer momento e que os dados coletados serão utilizados unicamente para fins científicos. Sua participação não acarretará em nenhum custo e, sim, na contribuição para o avanço dos estudos para a promoção de saúde na infância.

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar, sendo livre para recusar-se a participação de filho(a), retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A participação é voluntária, e a recusa em participar não irá acarretar qualquer prejuízo no tratamento do seu filho(a). Os pesquisadores asseguram a confidencialidade de sua identidade e de seu filho(a). Os resultados da pesquisa serão publicados de forma anônima e permanecerão confidenciais. Uma cópia deste documento lhe será entregue.

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE: fui informado(a) dos objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada, e esclareci as minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e retirar a participação de meu filho(a), se assim o desejar. Também fui certificado(a) de que todos os dados desta pesquisa serão mantidos em sigilo. Em caso de dúvida, poderei entrar em contato telefônico com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – CEP/HCPA, pelo telefone: (051)33597640, e/ou com a pesquisadora responsável pela pesquisa: Maria Luzia da Cunha, pelos telefones: (051) 33598598 ou 33085369. Declaro

que concordo com a participação de meu filho(a) nesta pesquisa. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome do Participante

Assinatura do Participante

Porto Alegre, _____ de _____ de 201__.

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Porto Alegre, _____ de _____ de 201__.

ANEXO A - Termo de compromisso para utilização de dados institucionais

Título do projeto

Fatores associados a sepse neonatal tardia em pré-termos com peso inferior a 1500g em um hospital universitário.	Cadastro no GPPG 12-0361
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar as informações coletadas em bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que essas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas em atividades acadêmicas e científicas no contexto do projeto de pesquisa aprovado.

Porto Alegre, 01 de janeiro de 2013.

Nome dos pesquisadores	Assinatura
Stella Marys Rigatti Silva	

ANEXO B - Carta de aprovação do projeto

**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 120361

Data da Versão do Projeto:

Pesquisadores:

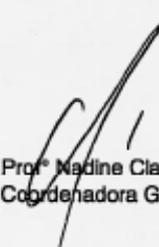
MARIA LUZIA CHOLLOPETZ DA CUNHA
GIORDANA DE CÁSSIA PINHEIRO DA MOTTA
JULIANA MACHADO SCHARDOSIM
ANDRIA MACHADO DA SILVA
CRISTIANE RAUPP NUNES

Título: Fatores associados à sepse neonatal tardia em pré-termos com peso inferior a 1500g em um hospital universitário

Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 01 de novembro de 2012.



Prof. Nadine Clausell
Coordenadora GPPG

ANEXO C - Comprovação de participação da pesquisadora no projeto

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROJETOS POR PARTICIPANTE

STELLA MARYS RIGATTI SILVA

Projeto	Título	Entrega	Resposta	Situação
120361	Fatores associados à sepse neonatal tardia em pré-termos com peso inferior a 1500g em um hospital universitário	19/09/2012	10/12/2012	APROVADO

Pesquisador Responsável: MARIA LUZIA CHOLLOPETZ DA CUNHA