

ARTIGO ORIGINAL

## Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight<sup>☆</sup>

Cláudia R. Hentges<sup>a,b</sup>, Rita C. Silveira<sup>a,b,\*</sup>, Renato S. Procianoy<sup>a,b</sup>, Clarissa G. Carvalho<sup>a,b</sup>, Gabriela R. Filipouski<sup>a</sup>, Rubia N. Fuentefria<sup>a</sup>, Fernanda Marquezotti<sup>a</sup> e Ana C. Terrazan<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Serviço de Neonatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 5 de abril de 2013; aceito em 28 de maio de 2013

### KEYWORDS

Preterm;  
Very low birth weight;  
Neonatal sepsis;  
Mortality;  
Neurodevelopment

### Abstract

**Objective:** To establish the influence of late-onset sepsis on neurodevelopment of preterm infants with very low birth weight (VLBW), according to the etiologic agent. **Method:** This was a cohort of newborns with birth weight < 1,500 g and gestational age less than 32 weeks, admitted to the institutional intensive care unit (ICU) with up to 48 hours of life, and followed-up at the outpatient follow-up clinic for preterm infants with VLBW until 2 years of corrected age. Exclusion criteria: death within the first 72 hours of life, congenital malformations and genetic syndromes, children with congenital infection by the human immunodeficiency virus (HIV), congenital infection (STORCH), presence of early-onset sepsis and cases with more than one pathogen growth in blood cultures. Septic and non-septic infants were compared regarding neonatal outcomes and mortality. Neurodevelopment was assessed using the Bayley Scale (BSDI-II) at 18 to 24 months of corrected age.

**Results:** 411 preterm infants with VLBW were eligible; the mean gestational age was 29 ± 2.2 weeks and mean birth weight was 1,041 ± 281grams. Late-onset sepsis occurred in 94 preterm infants with VLBW (22.8%). VLBW infants with Gram-positive infection showed motor deficit when compared to the non-septic group, 68.8% vs. 29.3%, respectively (OR 6; 1.6-21.8, p = 0.006); the cognitive development was similar between the groups. The overall mortality rate from infection was 26.7%; considering the pathogens, the rates were 18.7% for coagulase-negative Staphylococcus, 21.8% for Gram-positive bacteria, and 50% for Gram-negative bacteria and fungi.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.10.002>

<sup>☆</sup>Como citar este artigo: Hentges CR, Silveira RC, Procianoy RS, Carvalho CG, Filipouski GR, Fuentefria RN, et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. J Pediatr (Rio J). 2014;90:50-7.

\*Autor para correspondência.

E-mail: drarita.c.s@gmail.com (R.C. Silveira).

**PALAVRAS-CHAVE**

Prematuros;  
Muito baixo peso  
ao nascer;  
Sepse neonatal;  
Mortalidade;  
Neuro-  
desenvolvimento

**Conclusion:** Neonatal sepsis has a significant influence on late neurodevelopment at 2 years of corrected age in preterm infants with VLBW, and Gram-positive infections are associated with motor deficit.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

### Associação de sepse neonatal tardia com atraso do neurodesenvolvimento nos primeiros dois anos de vida de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso

#### Resumo

**Objetivo:** Estabelecer a influência da sepse tardia no neurodesenvolvimento de prematuros de muito baixo peso (MBP) recém-nascidos (RNs) de acordo com o agente etiológico. **Métodos:** Coorte de RN com peso de nascimento < 1.500 g e idade gestacional < 32 semanas, internados na UTI da instituição dentro de 48 horas de vida, e atendidos no ambulatório de MBP para até dois anos de idade corrigida. Foram excluídos: a morte nas primeiras 72 h de vida, malformações congênitas e síndromes genéticas, filhos de mães HIV-positivas e infecção congênita, presença de sepse precoce, e os casos com mais de um microorganismo identificado em hemoculturas. RNs sépticos e não sépticos foram comparados quanto resultados neonatais, mortalidade e neurodesenvolvimento avaliados através das escalas Bayley (BSID-II) aos 18-24 meses de idade corrigida.

**Resultados:** Um total de 411 RNs prematuros de muito baixo peso eram elegíveis, com idade gestacional =  $29 \pm 2,2$  semanas e peso de nascimento =  $1.041 \pm 281$  g. Sepse tardia ocorreu em 94 casos (22,8%). MBP RN com infecção causada por microrganismos Gram-positivos apresentaram atraso motor, quando comparado com o grupo sem sépsis - 68,8% vs 29,3% (OR 6; 1,6-21,8,  $p = 0,006$ ), e atraso cognitivo, foi semelhante. Taxa de mortalidade global de infecção foi de 26,7%, e as taxas de mortalidade por grupo microorganismo foram: Staphylococcus coagulase negativa, 18,7%; Gram-positivos, 21,8%; Gram-negativas e fungos, 50%.

**Conclusão:** A sepse neonatal tem uma influência significativa no atraso no desenvolvimento neuropsicomotor aos dois anos de idade corrigida em prematuros de muito baixo peso RN e as infecções por germes gram-positivos estão associadas com atraso motor.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

## Introdução

A maior sobrevivência dos pré-termos de muito baixo peso (PTMBP), nas últimas décadas, não tem sido acompanhada de redução do número de morbidades graves na UTI neonatal e no seguimento ambulatorial após a alta. Além de morbidades menores, é significativo o atraso grave no neurodesenvolvimento e/ou paralisia cerebrais, com elevados custos econômicos e sociais, particularmente nos países menos desenvolvidos.<sup>1</sup>

A associação de sepse neonatal e maior risco de atraso no neurodesenvolvimento nessa população, principalmente dificuldades no aprendizado, cognição, paralisia cerebral e déficits auditivo e visual, tem sido objeto de interesse no primeiro mundo.<sup>1-3</sup>

As infecções bacterianas e fúngicas continuam sendo uma causa importante de mortalidade neonatal. Aproximadamente 21% dos PTMBP apresentam sepse tardia, com altas taxas de mortalidade, principalmente por germes gram-negativos.<sup>4</sup> No entanto, dados a respeito do seguimento ambulatorial em pré-termos com sepse tardia são pouco explorados. Dessa forma, nosso objetivo consiste em estabelecer a influência da sepse tardia, de acordo com o agente etiológico, sobre o neurodesenvolvimento e mortalidade de pré-termos de muito baixo peso.

## Metodologia

Estudo de coorte prospectivo conduzido de novembro de 2003 a maio de 2010 incluindo recém-nascidos PTMBP (peso de nascimento < 1.500 gramas e idade gestacional inferior a 32 semanas) admitidos na UTI da instituição até 48 horas de vida, e acompanhados no Ambulatório de Seguimento de Prematuros de Muito Baixo Peso. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o registro de número 10-0300. Os pais ou responsáveis pelos participantes do estudo assinaram Termo de Consentimento Livre e Informado.

Foram excluídos os óbitos nas primeiras 72 horas de vida, recém-nascidos portadores de malformações congênitas maiores, síndromes genéticas e erros inatos do metabolismo, filhos de mães HIV positivo, com infecção congênita do grupo STORCH, e recém-nascidos com sepse precoce, além daqueles em que houve crescimento de mais de um germe nas hemoculturas.

Uma vez incluídos no estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a presença ou não de sepse tardia. Sepse tardia foi definida pela presença de hemocultura positiva com mais de 72 horas de vida,<sup>5,6</sup> acompanhada de sinais clínicos (alterações no padrão respiratório, hipó/hipertermia, sintomas gastrointestinais

**Tabela 1** Características dos pré-termos de muito baixo peso de acordo com a presença de sepse tardia

	Sepse tardia (94)	Sem sepse tardia (317)	p
Peso Nascimento <sup>a</sup> (g)	1024 ± 228	1078 ± 282	0,058
Idade gestacional	29,06 ± 1,84	29,28 ± 2,21	0,38
Sexo masculino <sup>b</sup>	48,9% (46)	45,7% (145)	0,61
Corticoide pré-natal	62,7% (59)	60,2% (191)	0,93
APGAR 5 <sup>c</sup>	8 (7-9)	8 (7-9)	0,99
Tempo de oxigênio	6 (0-18,25)	2 (0-10)	0,005
Tempo de CPAP	5 (2-15)	2 (0-5)	< 0,001
Tempo de VM	6 (1-27)	4 (0-11)	0,02
Displasia broncopulmonar	36,2% (34)	16,7% (53)	< 0,001
Transfusão de hemácias	83% (78)	68,8% (218)	0,009
Hemorragia cerebral 3, 4	14% (13)	12,7% (38)	0,54
Leucomalácea	23,7% (22)	17% (51)	0,17
Crise convulsiva	44,7% (42)	22,7% (72)	< 0,001
ROP 3 e 4	5,3% (5)	1,89% (6)	0,13
Dias de internação	62 (43,5-81,5)	42 (30-56)	< 0,001
Óbito UTI neonatal	24,5% (23)	28,7% (91)	0,55
Óbito no seguimento	2,8% (2)	1,8% (4)	0,63
Cognitivo	85,9 (± 10,8)	86,1 (± 11,59)	0,79
Motor	89,8 (± 13,3)	91,65 (± 14,02)	0,28

CPAP, Continuous Positive Airway Pressure; ROP, retinopatia da prematuridade; VM, ventilação mecânica.

<sup>a</sup> Teste t para amostras independentes.

<sup>b</sup> Teste de  $\chi^2$ .

<sup>c</sup> Teste de Mann-Whitney.

ou circulatórios). As hemoculturas de todo o período de internação foram revisadas, sendo que os pacientes do grupo não séptico tinham hemoculturas negativas. Foram excluídas hemoculturas positivas para germes considerados contaminantes, incluindo *Bacillus sp*, *Micrococcus sp* e *Bacteroides sp*, de acordo com os critérios da ANVISA.<sup>7</sup> Nos casos de hemocultura positiva para *Staphilococcus coagulase negativa* (SCN), somente foram considerados como sepse aqueles recém-nascidos cujo quadro clínico e laboratorial fosse compatível com sepse (leucocitose e/ou leucopenia e/ou proteína C-reativa aumentada).<sup>8</sup>

Os seguintes dados foram coletados e comparados entre os dois grupos: uso de corticoide antenatal, pré-eclâmpsia, sexo, idade gestacional (IG) - determinada pela IG obstétrica, nos casos ultrassonografia obstétrica nas primeiras 12 semanas de gestação ou IG pediátrica; obtida pelo método de Ballard.<sup>9</sup> Peso ao nascer, classificação quanto ao peso e idade gestacional - pequenos para idade gestacional (PIG), adequados para idade gestacional (AIG) e grandes para idade gestacional (GIG), de acordo com a curva de Alexander,<sup>10</sup> tipo de parto, escore de APGAR de 5 minutos, escore SNAPPE II, tempo de internação, hemorragia peri-intraventricular e leucomalácea periventricular. Nos casos de hemorragia peri-intraventricular, o diagnóstico foi realizado através de ultrassonografia craniana, e apenas os casos com graus 3 e 4 da classificação Papile foram considerados para análise estatística, em decorrência de sua associação com distúrbios do desenvolvimento.<sup>11</sup> Necessidade de suporte ventilatório, Doença da Membrana Hialina (DMH), Displasia Broncopulmonar (DBP) definida como dependência de oxigenioterapia com 28 dias de vida,<sup>12</sup> Persistência do Canal Arterial (PCA) diagnosticada através de ecocardiograma, retinopatia da prematuridade grave, de acordo com a classificação internacional graus 3

e 4 (ROP 3 e 4), neutropenia, transfusão de concentrado de hemácias e crises convulsivas também foram analisadas.

No seguimento ambulatorial, o neurodesenvolvimento aos 18 e 24 meses de idade corrigida foi avaliado pelas escalas BSDI-II- *Bayley Scales of Infant and Toddler Developmental II*. Por ocasião da avaliação, a psicóloga foi mascarada aos grupos aos quais cada criança pertencia. As aplicações realizaram-se no ambulatório de seguimento, no mesmo dia da consulta de rotina das crianças. Os escores das escalas cognitiva/mental (MDI, *Mental Developmental Index*) e motora (PDI, *Psicomotor Developmental Index*) foram considerados como: normal, para resultado maior ou igual de 85; atraso moderado, entre 70-84; e atraso grave, quando o resultado foi menor ou igual a 69.<sup>13</sup> Foram considerados com atraso grave no neurodesenvolvimento PTMBP com cegueira, surdez e paralisia cerebral, nos quais não é adequada a aplicação das Escala Bayley (Mental-MDI e Motora-PDI).

A ocorrência de óbito durante a internação neonatal e no seguimento ambulatorial, diagnóstico de atraso no neurodesenvolvimento de forma geral, e de acordo com os germes identificados nas hemoculturas após 72 horas de vida, foram os principais desfechos avaliados.

## Análise estatística

A estimativa de tamanho da amostra foi baseada na incidência de eventos neurológicos encontrada no grupo com sepse clínica de um importante estudo multicêntrico,<sup>14</sup> que avaliou recém-nascidos de muito baixo peso estratificados em diversas categorias de infecção, chegando a tamanho amostral de 124 recém-nascidos no grupo sem sepse e 31 pacientes com sepse neonatal, com finalidade de detectar um risco duas

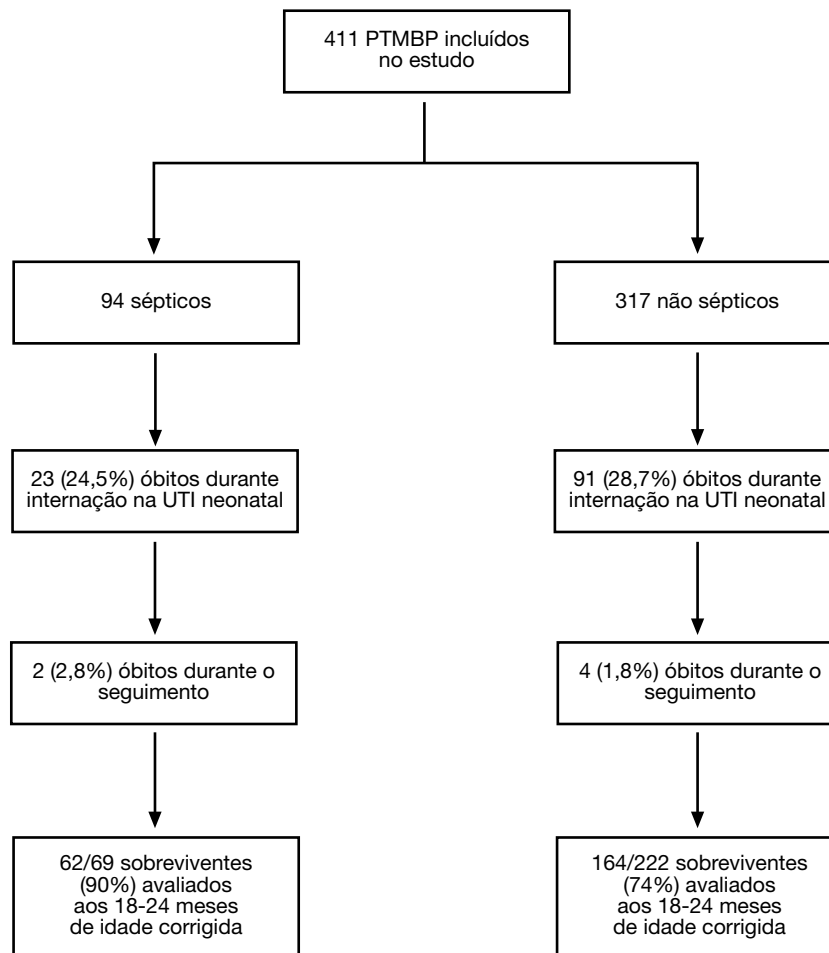


Figura 1 Fluxograma da coorte de pré-terms de muito baixo peso.

vezes maior de desfechos neurológicos no grupo com sepse neonatal em relação ao grupo sem exposição ao fator de risco, considerando um alfa 0,05 e poder de 80%.

Na análise multivariada, as variáveis para controle escolhidas foram aquelas que apresentaram diferença estatística ou ligeiramente superior a 0,05 na análise univariada, quando comparados os grupos com desfecho neurológico e sem desfecho. Foi realizada regressão logística para cada grupo de desfechos neurológicos, considerando cada grupo de sépticos por germe.

O programa estatístico empregado foi o SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 18.0. Foram realizados Qui-quadrado, teste *t*, Mann-Whitney e regressão logística, considerando-se como significativo  $p < 0,05$ .

## Resultados

Foram admitidos, consecutivamente, 411 PTMBP. A idade gestacional foi de  $29 \pm 2,2$  semanas, e o peso de nascimento,  $1.041 \pm 281$  gramas, com predominância do gênero feminino (53,5%). Sepse tardia esteve presente em 94 PTMBP, uma incidência de 22,8%. PTMBP com sepse tardia foram os mais doentes: necessitaram de um maior

tempo de suporte ventilatório, maior tempo de internação, maior incidência de displasia broncopulmonar, crises convulsivas e transfusão de concentrado de hemácias (tabela 1).

A taxa de óbito na UTI Neonatal dos pacientes incluídos no estudo foi de 28% ( $n = 114$ ), e no ambulatório, 1,5% ( $n = 6$ ). A avaliação do neurodesenvolvimento pelas escalas Bayley II foi realizada em 213 pacientes, 90% da coorte de recém-nascidos sépticos e 74% daqueles não sépticos (fig. 1). Dentre os pacientes, 13 apresentaram atraso muito grave que impedia a execução das tarefas durante a aplicação: três devido à cegueira, três pela surdez e sete pela paralisia cerebral. Para fins de análise, eles foram incluídos no grupo com atraso grave.

Apresentaram atraso no desenvolvimento motor 78 crianças (30%), sendo 22 (9,7%) do grupo não séptico. Alterações de tônus muscular foram identificadas em 24 crianças. A hipertonia foi a disfunção mais frequente entre os casos (17 foram avaliadas como hipertônicas e sete como hipotônicas), afetando principalmente os MMSS e/ou os MMII, ou ainda um hemicorpo. Em 10 crianças avaliadas, foram identificados quatro casos de hemiparesia espástica à esquerda, quatro de quadriparesia espástica e dois de diparesia espástica.

**Tabela 2** Neurodesenvolvimento no seguimento de PTMBP de acordo com o agente infeccioso

	SCN (n = 36)	Não sépticos (n = 155)	p
PDI <sup>a</sup>	93 ± 12,49 <sup>b</sup>	91,65 ± 14,02	0,6
MDI	87,45 ± 10,75	86,11 ± 11,59	0,5
	Gram-positivos (n = 13)	Não sépticos (n = 155)	
PDI	83,54 ± 13,67	91,65 ± 14,02	0,047
MDI	84,85 ± 12,02	86,11 ± 11,59	0,7
	Gram-neg. e fungos (n = 9)	Não sépticos (n = 155)	
PDI	85,67 ± 16,52	91,65 ± 14,02	0,22
MDI	80,89 ± 10,27	86,11 ± 11,59	0,18
	SCN (n = 36)	Não sépticos (n = 164)	
Atraso cognitivo	17 (47,2%) <sup>c</sup>	76 (46,3%)	1
Atraso motor	6 (16,7%)	48 (29,3%)	0,18
	Gram-positivos (n = 16)	Não sépticos (n = 164)	
Atraso cognitivo	12 (75%)	76 (46,3%)	0,054
Atraso motor	11 (68,8%)	48 (29,3%)	0,003
	Gram-neg. e fungos (n = 10)	Não sépticos (n = 164)	
Atraso cognitivo	5 (50%)	76 (46,3%)	1
Atraso motor	4 (40%)	48 (29,3%)	0,71

MDI, Mental Development Index; PDI, Physical Development Index; SCN, *staphylococcus coagulase negative*.

<sup>a</sup> Bayley Scales of Infant and Toddler Developmental II.

<sup>b</sup> Teste *t* para amostras independentes.

<sup>c</sup> Frequências absolutas e relativas, teste de  $\chi^2$ .

Dentre os PTMBP com maior comprometimento motor, identificaram-se déficits em marcos fundamentais do desenvolvimento motor amplo, como na sustentação da cabeça e do tronco, já que duas crianças não adquiriram controle cervical e duas não obtiveram a aquisição da posição sentada de forma independente aos 24 meses. Outra importante limitação funcional na motricidade ampla se refere à marcha independente, a qual não foi adquirida por 12 crianças aos 24 meses, sendo que, em 8 destas, isso era possível apenas com o uso de apoio (ajuda de terceiros e/ou andador). Entre as que caminhavam de forma independente, observou-se padrão atípico em 10 casos, sendo três com marcha ceifante, três com marcha instável e com aumento no polígono de sustentação, duas com pés valgus, uma com marcha digitígrada e uma em padrão de tesoura.

Os micro-organismos encontrados foram: *S. coagulase* negativo (44 - 46,8%), *S. aureus* (22 - 23,4%), *Candida* (1 - 12%), *Klebsiella* (6 - 6,4%), *Enterobacter* (2 - 2%), *Pseudomonas* (2 - 2%), *Streptococcus agalactiae* (2 - 2%), *E. coli* (1 - 1%), *Enterococcus* (1 - 1%), *Streptococcus viridans* (1 - 1%), *Acinetobacter* (1 - 1%), *Cepacea* (1 - 1%) e *S. epidermidis* (1 - 1%). Para fins de análise, os pacientes foram agrupados em “sepse por germe gram-positivo”, “sepse por germe *staphylococcus coagulase* negativo” e “sepse por germe gram-negativo e fungos”.

Infecção por germes gram-negativos e fungos apresentou pior resultado quando analisado o desfecho óbito ou

atraso motor grave: 10,7% dos pacientes com o desfecho apresentavam sepse pelo germe vs 4,5% dos pacientes sem esse desfecho ( $p = 0,046$ ). No entanto, essa diferença não se manteve na análise multivariada (OR 3,76; 0,77-18,30;  $p = 0,1$ ), predominando como fator de risco a menor idade gestacional e a duração da internação. Infecção por germes gram-positivos apresentou atraso motor entre os PTMBP sobreviventes - 68,8% vs 29,3%; já a cognição foi similar (tabela 2). Esse resultado manteve-se na análise multivariada, havendo associação entre atraso motor e sepse por gram-positivos (tabela 3) OR 6; 1,6-21,8;  $p = 0,006$ ; ajustado para tipo de parto, pré-eclâmpsia materna, uso de corticoide pré-natal, transfusão CHAD, leucomalácia, ROP, SNAPPE II, tempo de internação e idade gestacional, fatores conhecidamente associados a atraso.

No desfecho mortalidade geral secundária a infecção ocorreram 26,7% de óbitos. Avaliando-se a taxa de mortalidade por germe individualmente, houve 18,7% no grupo SCN; 21,8% no grupo gram positivos; 50% no grupo gram negativo e fungos.

## Discussão

Reforçamos o achado de que sepse neonatal tardia está associada com atraso no neurodesenvolvimento nos primeiros dois anos de vida em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso. Estudos anteriores já sugeriam que

**Tabela 3** Neurodesenvolvimento aos dois anos de idade corrigida por grupo de patógenos em neonatos com sepse - análise multivariada<sup>a</sup>

	Outros Gram-positivos				Stafilo Coagulase-Neg				Gram-negativos e fungos			
	OR bruto (IC)	p	OR ajustado (IC)	p	OR bruto (IC)	p	OR ajustado (IC)	p	OR bruto (IC)	p	OR ajustado (IC)	p
Atraso motor grave	3,6 (1,02-12)	0,046	4,1 (0,88-19)	0,071	0,6 (0,1-2,7)	0,5	0,6 (0,1-4,1)	0,68	4,2 (0,9-18)	0,051	1,3 (0,2-8)	0,74
Atraso motor moderado e grave	4,8 (1,5-14,8)	0,006	6 (1,6-21)	0,006	0,4 (0,1-1,1)	0,076	0,5 (0,1-1,6)	0,24	1,6 (0,4- 5,9)	0,47	0,8 (0,1-3,9)	0,8
Atraso cognitivo grave	2 (0,5-7,8)	0,30	1,9 (0,4-8,9)	0,39	0,5 (0,1 - 2,2)	0,35	0,9 (0,1-5,6)	0,99	2 (0,4-10)	0,39	1,5 (0,2-10,2)	0,67
Atraso cognitivo moderado e grave	3,1 (0,9- 10,4)	0,055	3,9 (0,96-16)	0,06	0,9 (0,4- 2)	0,94	0,9 (0,3-2,4)	0,91	1,1 (0,3- 4,1)	0,82	0,3 (0,03-3)	0,33

CHAD, Concentrado de hemácias de adultos; SNAPPE, Score for Neonatal Acute Physiology- Perinatal Extension-II.

<sup>a</sup> Regressão logística com ajuste para tipo de parto, pré-eclâmpsia materna, uso de corticoide pré-natal, transfusão de CHAD, leucomalácea, ROP, tempo de internação, SNAPPE II, IG.



neonatos com quadro de sepse seriam mais propensos a ter paralisia cerebral, menores escores cognitivos e motores e déficit visual.<sup>14</sup> Neste estudo salientamos o envolvimento particular da infecção por germes gram-positivos, com risco seis vezes maior para atraso motor nessa população.

Hipóteses têm sido formuladas para justificar o atraso no neurodesenvolvimento em recém-nascidos com sepse, especialmente a precoce. As teorias mais aceitas associam a resposta inflamatória sistêmica, com ativação de citocinas e radicais livres, com subsequente dano à substância branca, provavelmente devido à astrogliose e perda de pré-oligodendrócitos.<sup>8</sup> Já a associação da sepse tardia a desfechos desfavoráveis no neurodesenvolvimento pode ser explicada como resultado dessa resposta inflamatória sistêmica, aumentando a presença de comorbidades associadas com piores desfechos (hipotensão, coagulação intravascular disseminada, doença pulmonar crônica, hemorragia peri-intraventricular severa) e morte.<sup>2</sup>

Sepse tardia foi diagnosticada em 22,8% de nossos PTMBP, semelhante a estudos prévios,<sup>2,15</sup> assim como o predomínio de agentes gram-positivos (70,2%) e germe mais comum, o SCN (46,8% de todos os casos de sepse, 66,6% das infecções por gram-positivos) também é muito próximo de grande estudo conduzido pelo NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*), no qual 70% das infecções foram causadas por germes gram-positivos e o SCN foi responsável por 48% das infecções, e 68% daquelas causadas por gram-positivos.<sup>16</sup>

Dentre os PTMBP com sepse tardia acompanhados até os 24 meses de idade corrigida, 6,1% apresentavam atraso grave no neurodesenvolvimento, e 3,2%, paralisia cerebral. As taxas de mortalidade por sepse e por germe (26,7% geral, 18,7% no grupo SCN; 21,8% no grupo gram-positivos, 50% no grupo gram-negativos e fungos) estão em concordância com o estudo de Stoll e colaboradores,<sup>16</sup> no qual a taxa de mortalidade geral por sepse foi 18%, SCN 9%, outros gram-positivos 11,2%, gram-negativos 36% e fungos 32%, demonstrando que podemos utilizar indicadores de infecção de grandes centros internacionais.

A infecção por SCN como fator de risco para atraso no neurodesenvolvimento apresenta dados conflitantes.<sup>8,15</sup> Em nosso estudo, não encontramos diferença nos escores motor e cognitivo para recém-nascidos que haviam apresentado sepse tardia por SCN, à semelhança de estudo prévio.<sup>8</sup> Em função disso, tivemos a preocupação de avaliar os recém-nascidos sépticos por gram-positivos, excluindo-se o SCN, e, nessa situação, evidenciamos atraso motor significativo, mesmo após controlar para variáveis como hemorragia peri-intraventricular e leucomalácia. Schlapbach et al.<sup>15</sup> encontraram risco de atraso no neurodesenvolvimento duas vezes maior na presença de sepse por outros gram-positivos.

Nossa taxa de mortalidade por germes gram-negativos e fungos foi de 50%. Estudos prévios também apresentaram elevada mortalidade associada à infecção por gram-negativo ou fungo.<sup>2,17,18</sup> A infecção fúngica se associa à paralisia cerebral moderada a grave, maior propensão à cegueira e surdez e atraso no neurodesenvolvimento com 18 meses,<sup>18</sup> sendo que 60% dos sobreviventes ao episódio de infecção fúngica têm atraso no neurodesenvolvimento.<sup>19</sup> No entanto, em nosso estudo, a maior incidência de atraso motor grave nesse grupo específico não se manteve após a análise

se multivariada, possivelmente devido ao pequeno número de pacientes com sepse fúngica comprovada (apenas 11 pré-termos). Futuros estudos direcionados a esse objetivo deverão ser desenhados.

A nossa preocupação em determinar a repercussão do germe no neurodesenvolvimento foi limitada ao número de hemoculturas positivas e variedade de germes encontrados. O volume de sangue obtido para as hemoculturas é rotineiramente pequeno, o que interfere na sensibilidade das mesmas, especialmente na sepse precoce.<sup>20</sup> Uma limitação de nosso estudo é não ter uma avaliação da intensidade da reação inflamatória em cada um dos recém-nascidos infectados, para fazer uma correlação com atraso do neurodesenvolvimento, já que em estudo prévio foram observados elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias e comprometimento do neurodesenvolvimento.<sup>21</sup> Entretanto, um aspecto extremamente relevante de nosso estudo foi a avaliação do neurodesenvolvimento, excluindo-se aqueles PTMBP com sepse precoce e focando nos desfechos da sepse tardia. A sepse precoce é muito relacionada com corioamnionite materna, e esta com leucomalácia periventricular, causa bem descrita de paralisia cerebral e déficit cognitivo.<sup>8,22</sup>

Em nossa coorte de pré-termos de muito baixo peso, a sepse tardia esteve associada a atraso no neurodesenvolvimento, sendo que os pré-termos com sepse por gram-positivos tiveram maior incidência de atraso motor. O manejo na UTI neonatal e no seguimento deve antecipar medidas terapêuticas, e o seguimento após a alta hospitalar deverá identificar precocemente os déficits e garantir intervenção adequada.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao mestre e estatístico Luciano Santos Pinto Guimarães pelo auxílio nas análises dos dados, e pelo auxílio na assistência no seguimento dos pacientes às medicas pediatras e neonatologistas: Ana Claudia W. Benjamin e Rosanna Nejedlo.

## Referências

1. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012;379:445-52.
2. Adam-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopment outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:290-7.
3. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, et al. Using a Count of Neonatal Morbidities to Predict Poor Outcome in Extremely Low Birth Weight Infants: Added Role of Neonatal Infection. *Pediatrics*. 2009;123:313-8.
4. Ballot DE, Nana T, Sriruttan C, Cooper PA. Bacterial Bloodstream Infections in Neonates in a Developing Country. *International Scholarly Research Network, ISRN. Pediatrics*. 2012;Article ID 508512, 1-6.

5. Downey LC, Smith PB, Benjamin DK. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev.* 2012;86:57-12.
6. Lim WH, Lien R, Huang Y, Chiang M, Fu R, Chu S, et al. Prevalence and Pathogen Distribution of Neonatal Sepsis Among Very-Low-Birth-Weight Infants. *Pediatr Neonatol.* 2012;53:228-34.
7. Alcântara AP, Sousa FC, Carneiro IC, Meneses J, Miranda MM, Cechinel RB, et al. Critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde: Neonatologia. Manual da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010; 1-76 [acessado em 5 Mar 2013]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Servicos+de+Saude/Assunto+de+Interesse/Aulas+Cursos+Cartazes+Publicacoes+e+Seminarios/Controle+de+Infeccao+em+Servicos+de+Saude/Manuais>
8. Hemels MA, Nijman J, Leemans A, van Kooij BJ, van den Hoogen A, Benders MJ, et al. Cerebral white matter and neurodevelopment of preterm infants after coagulase-negative staphylococcal sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:678-84.
9. Ballard JL, Khoury JC, Weding K, Wang L, Eilers-Walsman BL. New Ballard score expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr (Rio J).* 1991;119:417-23.
10. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States National reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87:163-8.
11. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. *Pediatrics.* 2012; 129:1019-26.
12. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001; 163:1723-9.
13. Vohr BR, Stephens BE, Higgins RD. Are outcome of extremely preterm infants improving? Impact of Bayley assessment on outcomes. *J Pediatr (Rio J).* 2012;161:222-8.
14. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA.* 2004; 292:2357-65.
15. Schlapbach JL, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a swiss national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2011;128:e348-57.
16. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics.* 2002; 110:285-91.
17. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O' Brien K. Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:499-504.
18. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight Infants: Risk Factors, Mortality Rates, and Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months. *Pediatrics.* 2006; 117:84-92.
19. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics.* 2010; 126:e865-73.
20. Schelonka R, Chai M, Yoder B, Hensley D, Ascher D. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr (Rio J).* 1996;129:275-8.
21. Silveira RC, Procianny RS. High plasma cytokine levels, white matter injury and neurodevelopment of high risk preterm infants: assessment at two years. *Early Hum Dev.* 2011; 87:433-7.
22. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA.* 2000;284:1417-24.