

Adjuvant use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis: a systematic review with a meta-analysis

O uso adjuvante da imunoglobulina endovenosa no tratamento da sepse neonatal: uma revisão sistemática com metanálise

Andréia C. B. F. Franco¹, Ariel C. Torrico¹, Fábio T. Moreira¹,
Fernando P. Sá², Helena V. D'Elia¹, Wanderley M. Bernardo³

Resumo

Objetivo: Avaliar se a imunoglobulina endovenosa reduz a mortalidade e o tempo de internação no tratamento da sepse neonatal.

Fonte dos dados: A base de dados utilizada foi a MEDLINE. Os descritores, procurados por meio da ferramenta Medical Subject Headings, foram combinados na seguinte estratégia de busca: [(sepsis OR shock, septic OR infection) AND immunoglobulins, intravenous] AND infant, newborn. Apenas ensaios clínicos randomizados de boa qualidade e que avaliaram o efeito da imunoglobulina endovenosa adjuvante no tratamento da sepse neonatal foram selecionados.

Síntese dos dados: Foram selecionados sete estudos para análise. Todos os estudos avaliaram a taxa de mortalidade, totalizando 3.756 pacientes. O efeito global desse desfecho revela que não há diferenças significativas entre os grupos avaliados. Apenas cinco estudos avaliaram o tempo médio de internação, contabilizando 3.672 pacientes. Embora o resultado final apresente uma redução estatisticamente significativa de 1,24 dias no tempo de internação no grupo da imunoglobulina endovenosa, essa diferença é clinicamente desprezível, e o alto custo não justifica o seu uso rotineiro na prática médica. Esses dados contradizem a revisão de Ohlsson et al., atualizada em 2010, que demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, tanto no desfecho de mortalidade quanto no tempo médio de internação.

Conclusões: Este estudo conclui que não há diferença significativa na taxa de mortalidade no uso adjuvante da imunoglobulina endovenosa no tratamento da sepse neonatal e que a diferença no tempo de internação é clinicamente desprezível.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(5):377-83: Imunoglobulina endovenosa, sepse neonatal, choque séptico, sepse, infecção, recém-nascido.

Abstract

Objective: To evaluate whether intravenous immunoglobulin reduces mortality and length of hospital stay in the treatment of neonatal sepsis.

Sources: The MEDLINE database was searched. The keywords were combined using the following search strategy: [(sepsis OR shock, septic OR infection) AND immunoglobulins, intravenous] AND infant, newborn. Only randomized clinical trials (RCTs) showing good methodological quality and assessing the effect of adjuvant intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis were selected for inclusion and data analysis.

Summary of the findings: Seven RCTs were selected. All of them evaluated the mortality rate, including 3,756 patients. The global effect of this outcome showed no statistically significant difference between the groups. Only five studies evaluated the mean length of hospital stay, including 3,672 patients. Although there is a statistically significant reduction of 1.24 days in the length of hospital stay with the use of intravenous immunoglobulin, such difference is clinically irrelevant and its high cost does not warrant its routine use in medical practice. The data reported in the present review contradict the review by Ohlsson et al., which was updated in 2010 and showed significant benefit with the use of intravenous immunoglobulin on both outcomes.

Conclusions: We concluded that the use of adjuvant intravenous immunoglobulin shows no benefit regarding mortality, whereas the reduction in the length of hospital stay is irrelevant.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(5):377-83: Intravenous immunoglobulin, neonatal sepsis, septic shock, sepsis, infection, newborn infant.

1. Acadêmico, Ciências Médicas, Centro Universitário Lusíada (UNILUS), Santos, SP.
2. Professor, Pediatria, UNILUS, Santos, SP. Membro, Núcleo de Pesquisa de Pediatria, UNILUS, Santos, SP.
3. Doutor, Cirurgia Torácica, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Professor, Medicina Baseada em Evidências, UNILUS, Santos, SP. Coordenador, Projeto Diretrizes (Associação Médica Brasileira - Conselho Federal de Medicina).

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Franco AC, Torrico AC, Moreira FT, Sá FP, D'Elia HV, Bernardo WM. Adjuvant use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis: a systematic review with a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(5):377-83.

Artigo submetido em 17.05.12, aceito em 06.06.12.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2218>

Introdução

As infecções no período neonatal têm características peculiares que não são observadas em nenhum outro período da vida^{1,2}. O recém-nascido, especialmente o prematuro, apresenta fragilidade na barreira física e imaturidade da função imunológica, tornando-se suscetível às bactérias invasoras (que normalmente seriam apenas colonizadoras)^{1,2}. A sepse é uma das condições infecciosas mais comuns no período neonatal³. Esta é uma síndrome clínica caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica na presença – ou como resultado – de uma infecção suspeita ou confirmada⁴.

A mortalidade infantil ainda permanece elevada no Brasil, com uma taxa de 17,6 em 2008, segundo dados do Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS). A maior parte dessas mortes está concentrada no período neonatal, com uma taxa de 10,3 em 2008, tendo a sepse como uma causa importante de mortalidade nesse período. Apesar dos avanços na terapêutica e cuidados de terapia intensiva, a incidência mundial de sepse neonatal permanece com índices altos, de um a oito casos/1.000 nascidos vivos, associada a uma letalidade variável de 10 a 50%⁵.

A imunoglobulina endovenosa (IgEV) é uma opção que tem sido considerada como adjuvante no tratamento da sepse neonatal⁶⁻⁸. O conhecimento das características do desenvolvimento do sistema imunológico fetal e das deficiências dos mecanismos de defesa para proteção contra os patógenos neonatais forneceu argumentos teóricos para o uso de IgEV^{9,10}. Esta tem como objetivo fornecer anticorpos específicos da classe IgG para se ligarem a receptores da superfície celular, promoverem a opsonização e a atividade citotóxica dependente de anticorpos, ativarem o complemento e aumentarem a quimiotaxia de neutrófilos⁸.

Embora tenha sido demonstrado que o uso da IgEV seja seguro, sua eficácia permanece questionável¹¹.

Assim, o objetivo dessa revisão sistemática é avaliar se o uso adjuvante da IgEV reduz a mortalidade e o tempo de internação no tratamento de sepse neonatal.

Métodos

Foi realizada uma busca na base de dados MEDLINE, através da biblioteca virtual pubmed.gov. Cada descritor de interesse foi procurado usando a ferramenta Medical Subject Headings. Os descritores utilizados foram: *sepsis; shock, septic; infection; immunoglobulin, intravenous; e infant, newborn*, os quais foram combinados na seguinte estratégia de busca: [(*sepsis OR shock, septic OR infection*) AND *immunoglobulins, intravenous*] AND *infant, newborn*. Para refinar a busca, foi utilizado o filtro metodológico Therapy/Narrow.

Cada artigo recuperado foi analisado pelo título e resumo, e os artigos elegíveis foram selecionados para leitura do texto completo. Os critérios de inclusão dos estudos foram: consistir em um ensaio clínico randomizado; comparar o uso da IgEV à antibioticoterapia padrão; estar escrito na língua portuguesa, inglesa ou espanhola; e ter

sido realizado em pacientes com idade inferior a 28 dias. Os critérios de exclusão foram: perdas de seguimento maiores que 20%; uso da IgEV na profilaxia de pacientes com risco aumentado para sepse; e incluir pacientes com idade superior a 28 dias.

O texto completo dos estudos selecionados foi lido e analisado criticamente. Apenas estudos com pontuação maior ou igual a 3 no escore elaborado por Jadad et al.¹² foram incluídos na seleção final e análise dos dados.

Foram analisados os seguintes desfechos: mortalidade e tempo de internação. As variáveis dicotômicas foram analisadas utilizando a diferença do risco absoluto (RA), com seu intervalo de confiança de 95% (IC95%) e o número necessário para tratar (NNT) ou número necessário para causar dano (NNH) através do *software* Catmaker. As variáveis contínuas foram analisadas utilizando a diferença entre médias, com seu IC95%. Para realizar a metanálise, foi utilizado o *software* Review Manager 5.1.1.

Resultados

A revisão da literatura foi encerrada em fevereiro de 2012. Foram encontrados 53 estudos, dos quais nove¹³⁻²¹ foram selecionados para leitura do texto completo. Outros dois estudos foram selecionados para leitura do texto completo através de busca manual^{22,23}.

Dentre os 11 estudos selecionados primariamente, quatro artigos não foram incluídos na análise dos dados: um estudo¹⁸ não tinha seu texto integral disponível na sede da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), e três foram excluídos¹⁹⁻²¹. Os motivos de exclusão dos trabalhos foram: a baixa qualidade metodológica (Jadad et al. < 3)^{19,20} e o fato de um dos estudos incluir pacientes com idade até 5 anos²¹ (Figura 1).

As características principais dos sete estudos incluídos estão descritas nas Tabelas 1 e 2.

Mortalidade

Todos os estudos incluídos disponibilizaram dados sobre a mortalidade; ao todo, 3.756 pacientes foram analisados nesse desfecho.

Apenas o estudo de Haque et al.²³ apresentou resultado estatisticamente significativo – a favor da IgEV –, com redução do RA de 0,17 (IC95% 0,01-0,03) e NNT = 6.

O teste de heterogeneidade (I^2) demonstra homogeneidade entre os estudos, exceto pelo estudo de Haque et al.²³, pois este foi o único que apresentou um efeito estatisticamente significativo a favor da IgEV (Figura 2). Removendo esse estudo da metanálise, a heterogeneidade é reduzida de 35 a 0%.

A combinação dos efeitos de todos os estudos, exceto o de Haque et al.²³, revela que não há diferenças estatisticamente significativas (Figura 3). A diferença entre o RA da intervenção e o RA da comparação é de 0,00 (IC95% -0,03-0,02), com NNT igual a 1.000.

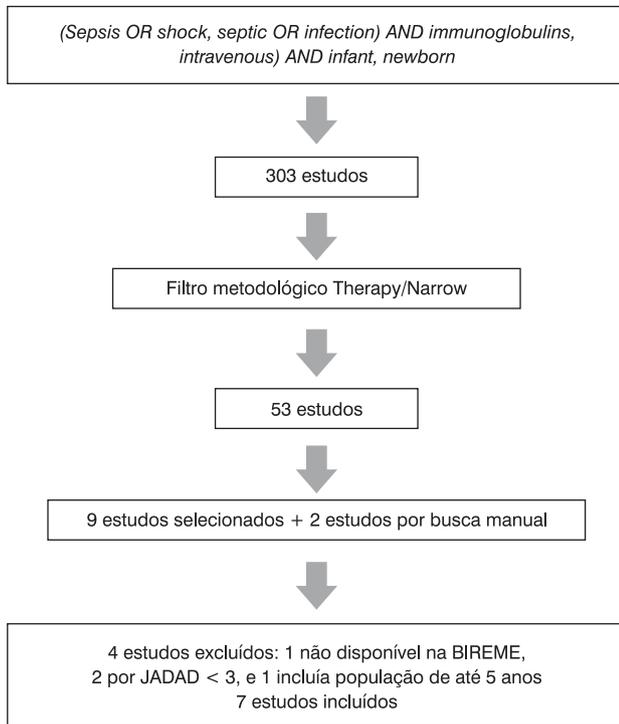


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos

Tempo médio de internação

Apenas cinco estudos^{13-16,22} disponibilizaram informações sobre o tempo médio de internação. Nesse desfecho, foram analisados 3.672 pacientes.

Apenas dois estudos demonstraram diferença estatisticamente significativa entre as médias de tempo de internação dos dois grupos. No estudo de Mancilla-R et al.¹⁶, o grupo da IgEV apresentou em média 10,50 dias (IC95% 5,10-15,90) a menos de internação; e no estudo de Ahmed et al.²², o grupo da IgEV apresentou em média 3,77 dias (IC95% 0,94-6,60) a menos de internação.

O I² demonstra homogeneidade entre os estudos, exceto pelo estudo de Mancilla-R et al.¹⁶, pois esse foi o único que apresentou um efeito maior a favor da IgEV em relação aos demais (Figura 4). Removendo esse estudo da metanálise, a heterogeneidade é reduzida de 75 para 38%.

Embora os outros três estudos¹³⁻¹⁵ não apresentem diferença estatisticamente significativa no tempo médio de internação, o efeito global demonstra redução significativa de 1,24 dias (IC95% 0,17-2,30) no grupo da IgEV (Figura 5).

Discussão

Esta revisão não demonstrou diferenças significativas no principal desfecho, mortalidade, e demonstrou uma redução significativa de 1,24 dias no tempo médio de internação no grupo IgEV. No primeiro desfecho, apenas o estudo de Haque et al.²³ foi heterogêneo em relação aos demais, e no segundo desfecho, apenas o estudo de Mancilla-R et al.¹⁶.

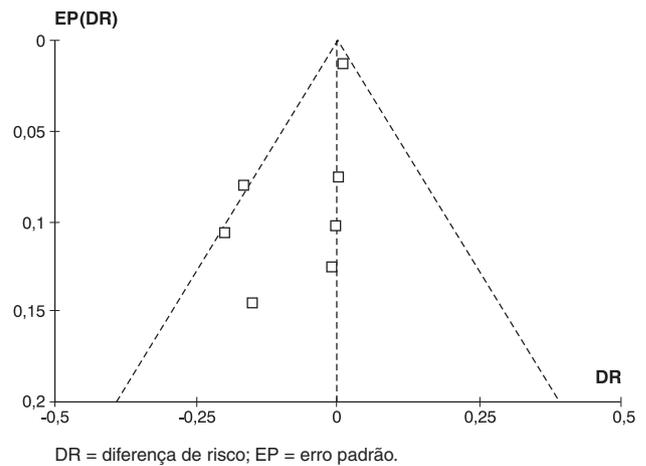


Figura 2 - Gráfico do funil (Funnel Plot): análise demonstrando heterogeneidade entre o estudo de Haque et al.²³ e os demais (o estudo heterogêneo se encontra fora da área do funil)

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos

Trabalho	População	Amostra	Jadad
Brocklehurst et al. ¹³	Sepse comprovada ou clínica com peso < 1.500 g ou cultura positiva ou necessidade de suporte ventilatório	3.493	5
Ahmed et al. ²²	Sepse clínica, IG < 33 semanas	60	3
Shenoi et al. ¹⁴	Sepse clínica precoce	58	3
Mancilla-R et al. ¹⁶	Sepse comprovada	37	4
Weisman et al. ¹⁵	Sepse precoce comprovada, peso entre 500 e 2.000 g, IG < 34 semanas	31	3
Christensen et al. ¹⁷	Sepse clínica precoce	24	3
Haque et al. ²³	Sepse clínica, IG 28-37 semanas	60	4

IG = idade gestacional.

O I^2 demonstra e quantifica o quão heterogêneo os efeitos encontrados nos estudos são entre si. Os estudos que se encontram dentro do gráfico do funil são homogêneos; já os estudos que se encontram fora do funil são heterogêneos, portanto não podem ser comparados, e por isso são retirados da análise global. Quando ocorre alta heterogeneidade entre os efeitos dos estudos, o passo seguinte consiste em uma

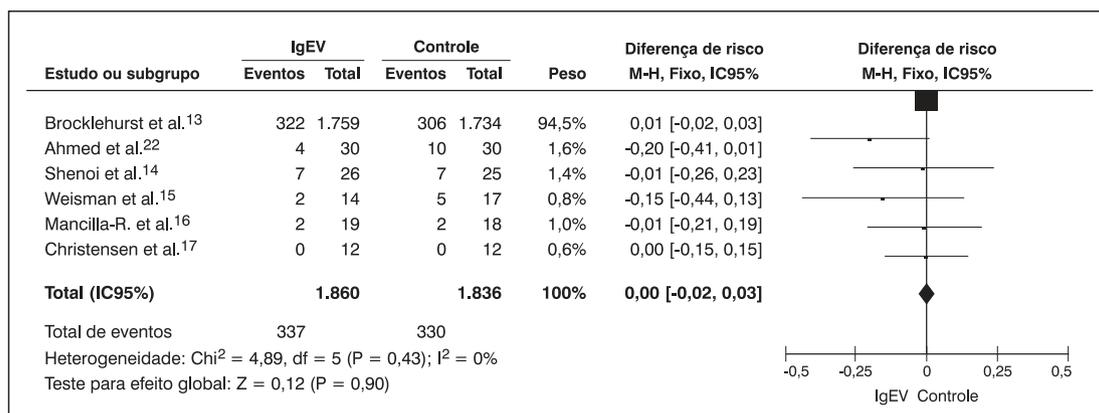
análise de sensibilidade, que pode ser realizada de diversas formas. Diante desse cenário, escolhemos por refazer a metanálise, excluindo os estudos heterogêneos.

Esta revisão incluiu sete artigos^{13-17,22,23}. O artigo mais recente, de Brocklehurst et al.¹³, é um estudo multicêntrico, envolvendo nove países. Dos estudos incluídos, este é o de maior peso. Possui uma população de 3.493 pacientes, uma

Tabela 2 - Características dos esquemas terapêuticos

Trabalho	Intervenção	Comparação	Terapêutica associada
Brocklehurst et al. ¹³	IgEV Duas doses de 500 mg/kg	Duas doses de albumina a 0,2%	Não relatou
Ahmed et al. ²²	IgEV 500 mg/kg por 3 dias consecutivos	-	Não relatou
Shenoi et al. ¹⁴	IgEV 1 g/kg por 3 dias consecutivos	Soro fisiológico 0,15% Dextrose 10% por 3 dias consecutivos	Não relatou
Mancilla-R et al. ¹⁶	IgEV Uma dose de 500 mg	Solução de maltose a 10% Uma dose	Ampicilina + amicacina
Weisman et al. ¹⁵	IgEV Uma dose de 500 mg/kg	Albumina com sacarose a 5% Uma dose de 5 mg/kg	Não relatou
Christensen et al. ¹⁷	5% IgEV em solução 10% de maltose Uma dose de 750 mg/kg	Albumina 0,1% + maltose 10% Uma dose de 15 mL/kg	Gentamicina + ampicilina Transfusão de hemácias nos três primeiros dias de vida Albumina, se necessário
Haque et al. ²³	IgEV enriquecida com IgM 5 mL/kg/dia por 4 dias	Dextrose 10% 5 mL/dia	Ampicilina (100 mg/kg/24 h) + gentamicina (3 mg/kg/24 h em RN > 1 kg ou 5 mg/kg/24 h em RN < 1 kg)

IgEV = imunoglobulina endovenosa; RN = recém-nascidos.



95%CI = Intervalo de confiança de 95%; IgEV = imunoglobulina endovenosa; M-H = Mantel-Haenszel.

Figura 3 - Metanálise dos estudos selecionados. Resultado global expresso em diferença de risco absoluto, demonstrando uma diferença de 0,00 (intervalo de confiança 95%: -0,03 a 0,02) e número necessário para tratar = 1.000

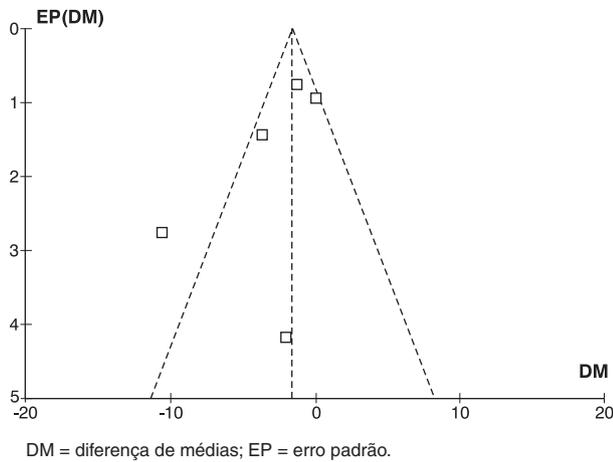


Figura 4 - Gráfico do Funil (Funnel Plot): análise demonstrando heterogeneidade entre o estudo de Mancilla-R et al.¹⁶ e os demais (o estudo heterogêneo se encontra fora da área do funil)

amostra muito maior do que a dos outros estudos incluídos, os quais contêm amostras variando de 24 a 60 pacientes, no máximo. Esse estudo foi o único com pontuação 5 no escore de Jadad et al.¹².

O estudo de Ahmed et al.²² foi realizado em Bangladesh e não foi encontrado na busca principal dos artigos, sendo recuperado através da busca manual. Os autores sabiam da existência desse artigo porque ele foi incluído na última revisão sistemática¹¹ publicada sobre o mesmo assunto. Esse estudo não descreveu qual foi a terapêutica utilizado no grupo controle e recebeu pontuação 3 no escore de Jadad et al.¹² por falta de cegamento.

O estudo de Sheno et al.¹⁴ foi realizado em três unidades terciárias de cuidado intensivo neonatal, na cidade de Bangalore, Índia. Incluiu pacientes com sepse provável, a partir de suspeita clínica, e recebeu pontuação 3 no escore de Jadad et al.¹². Entre os centros, não houve diferenças significativas em relação à mortalidade e ao tempo de internação. Esse ensaio clínico foi encerrado precocemente devido à retirada do apoio

financeiro da companhia farmacêutica (Sandoz, Índia) que forneceu a droga de estudo com custo subsidiado.

O estudo de Mancilla-R et al.¹⁶, realizado no México, é randomizado, porém não descreve como foi realizada a randomização. Possui uma pontuação 4 no escore de Jadad et al.¹². Esse estudo foi o único heterogêneo em relação aos demais no desfecho tempo médio de internação e, portanto, foi retirado desta análise global.

O estudo de Weisman et al.¹⁵ é um estudo multicêntrico que envolveu dois braços de pesquisa: o uso de IgEV para prevenção de sepse neonatal e o uso de IgEV no tratamento de sepse neonatal, sendo que os resultados sobre prevenção foram ignorados nesta revisão. Sua amostra foi de apenas 31 pacientes, e como placebo, foi utilizada uma solução de albumina com frascos idênticos aos da droga de estudo.

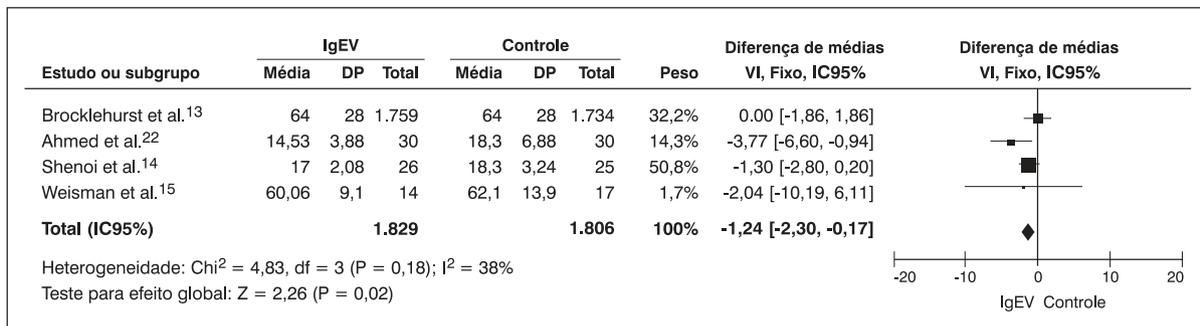
O estudo de Christensen et al.¹⁷ é um estudo multicêntrico, sem cegamento, com pontuação 3 no escore de Jadad et al.¹². Esse é o estudo com menor amostra (24 pacientes).

O estudo de Haque et al.²³, realizado na Arábia Saudita, também não foi encontrado na busca principal dos artigos, sendo recuperado através da busca manual, pelo mesmo motivo citado anteriormente. Por não descrever a randomização, possui nota 4 no escore de Jadad et al.¹². Esse estudo foi heterogêneo em relação aos demais no desfecho mortalidade, sendo retirado desta análise global.

Dos estudos incluídos, apenas os estudos de Brocklehurst et al.¹³, Sheno et al.¹⁴ e Weisman et al.¹⁵ calcularam o tamanho da amostra no desenho de estudo.

Em relação à população dos estudos, os estudos de Mancilla-R et al.¹⁶ e Weisman et al.¹⁵ incluíram somente pacientes com sepse comprovada por culturas; três estudos^{14,15,17} incluíram somente sepse precoce; e os estudos de Weisman et al.¹⁵ e Ahmed et al.²² incluíram somente prematuros (Tabela 1).

Os esquemas terapêuticos da IgEV variaram entre todos os estudos, assim como o esquema do grupo controle. Apenas os estudos de Mancilla-R et al.¹⁶, Christensen et al.¹⁷ e Haque et al.²³ citaram os esquemas terapêuticos adjuvantes (Tabela 2).



DP = desvio padrão; IC95% = intervalo de confiança de 95%; IgEV = imunoglobulina endovenosa; VI = variância inversa.

Figura 5 - Metanálise dos estudos selecionados. Resultado global expresso em diferença de médias, demonstrando um tempo médio de internação de 1,24 dias (intervalo de confiança 95%: 0,17 a 2,30) menor no grupo imunoglobulina endovenosa

A revisão publicada por Ohlsson et al.¹⁰, atualizada em 2010, que também avaliou o uso terapêutico da IgEV na sepse neonatal, analisou 10 estudos^{14-19,22-25}. O estudo de Brocklehurst et al.¹³, incluído em nossa revisão e que possuiu a maior amostra e a melhor qualidade metodológica, não foi avaliado na revisão de Ohlsson et al.¹¹, por ter sido publicado posteriormente. Outros quatro estudos foram incluídos na revisão de Ohlsson et al.¹¹ e não foram avaliados nesta revisão: o estudo de Chen et al.¹⁹, por possuir pontuação < 3 no escore de Jadad et al.¹²; o estudo de Erdem et al.¹⁸, por não ter seu texto disponível na BIREME; o estudo de Samatha et al.²⁴, por não ter sido encontrado em nenhuma base indexada; e o estudo de Sidiropoulos et al.²⁵, por estar escrito em alemão.

A revisão de Ohlsson et al.¹¹ forneceu algumas informações sobre esses três estudos^{18,24,25} não incluídos nesta revisão e não avaliados com seu texto completo, demonstrando não se tratarem de estudos consistentes e com boa qualidade metodológica: os estudos de Erdem et al.¹⁸ e de Sidiropoulos et al.²⁵, por exemplo, não são randomizados; o estudo de Samatha et al.²⁴ não é duplo-cego; os três estudos^{18,24,25} não usam placebo e possuem uma amostra pequena, de no máximo 84 pacientes.

A inclusão desses três estudos (Erdem et al.¹⁸, Samatha et al.²⁴ e Sidiropoulos et al.²⁵), bem como dos estudos excluídos por Jadad et al. < 3¹⁹⁻²¹, diminuiria a qualidade metodológica desta revisão, já que os autores se preocuparam em avaliar apenas estudos com boa qualidade metodológica e que, provavelmente, não alterariam o resultado global, por se tratarem de estudos de baixo peso. Além disso, esta revisão inclui o estudo de Brocklehurst et al.¹³, publicado em setembro de 2011, que possui uma amostra muito maior e com qualidade metodológica superior aos estudos publicados e analisados anteriormente, ressaltando a qualidade e validade desta revisão.

A análise dos dados da revisão de Ohlsson et al.¹¹ demonstrou redução estatisticamente significativa do risco relativo da mortalidade com o uso da IgEV em 58% (IC95% 38-89%) e 55% (IC95% 31-98%) nos estudos que incluíram pacientes com sepse clínica e sepse confirmada, respectivamente.

Em relação ao tempo de internação, a revisão de Ohlsson et al.¹¹ também demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A IgEV reduziu o tempo de internação em 3,77 dias (IC95% 0,94-6,60) nos estudos que incluíram RN pré-termo com sepse confirmada e em 2,99 dias (IC95% 0,32-5,67) nos que incluíram principalmente RN a termo com sepse clínica.

Até aquele momento, esta consistia a melhor evidência disponível na literatura. No entanto, os autores concluíram que apesar de os resultados serem estatisticamente significativos, a baixa qualidade metodológica dos estudos poderia comprometer a sua validade. Portanto, outros estudos com amostras maiores e de boa qualidade seriam necessários para sustentar o uso rotineiro da IgEV.

Analisando os resultados encontrados nessa revisão, pode ser observado que a inclusão do estudo de Brocklehurst et al.¹³ altera o resultado global da metanálise em relação aos resultados encontrados na revisão de Ohlsson et al.¹¹,

pois este estudo é o de maior peso, e seus resultados não demonstram diferenças significativas.

Esta revisão demonstra que o desfecho principal (redução da taxa de mortalidade) não apresentou diferenças entre os grupos controle e intervenção. Além disso, demonstra que embora o resultado final apresente uma redução estatisticamente significativa no tempo de internação no grupo da IgEV, essa diferença é clinicamente desprezível, e o alto custo não justifica o seu uso rotineiro na prática médica.

Conclusão

Esta revisão sistemática demonstra que não há diferença significativa na mortalidade com o uso adjuvante da IgEV no tratamento da sepse neonatal. Apesar de apresentar resultado estatisticamente menor no grupo da IgEV, o tempo de internação apresenta benefício clinicamente desprezível.

Referências

- Ceccon ME. Novas perspectivas na sepse neonatal. *Pediatria (São Paulo)*. 2008;30:198-202.
- Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 25-138.
- Campos DP, Silva MV, Machado JR, Castellano LR, Rodrigues V, Barata CH. Early-onset neonatal sepsis: cord blood cytokine levels at diagnosis and during treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:509-14.
- Herrmann DM, Amaral LM, Almeida SC. Fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal tardia em uma Unidade de Terapia Intensiva. *Pediatria (São Paulo)*. 2008;30:228-36.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkrantz 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.
- Ferrieri P. Neonatal susceptibility and immunity to major bacterial pathogens. *Rev Infect Dis*. 1990;12:5394-400.
- Mussi-Pinhata MM, Rego MA. [Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:S59-68.
- Ceccon ME, Diniz EM, Vaz FA, Ramos JL. Immunity of the fetus and the newborn infant. *Pediatria (São Paulo)*. 1997;19:9-23.
- Baker CJ, Melish ME, Hall RT, Casto DT, Vasan U, Givner LB. [Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates](#). The Multicenter Group for the Study of Immune Globulin in Neonates. *N Engl J Med*. 1992;327:213-9.
- Lacy JB, Ohlsson A. [Administration of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infection in preterm infants: meta-analyses](#). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;72:F151-5.
- Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD001239.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszcak E, Darlow B, et al. [Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin](#). *N Engl J Med*. 2011;365:1201-11.

14. Shenoï A, Nagesh NK, Maiya PP, Bhat SR, Subba Rao SD. [Multicenter randomized placebo controlled trial of therapy with intravenous immunoglobulin in decreasing mortality due to neonatal sepsis](#). Indian Pediatr. 1999;36:1113-8.
15. Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, Rubio TT, Frank CG, Heiman HS, et al. Intravenous immune globulin therapy for early-onset sepsis in premature neonates. J Pediatr. 1992;121:434-43.
16. Mancilla-Ramírez J, González-Yunes R, Castellanos-Cruz C, García-Roca P, Santos-Preciado JI. [Intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal septicemia](#). Bol Med Hosp Infant Mex. 1992;49:4-11.
17. Christensen RD, Brown MS, Hall DC, Lassiter HA, Hill HR. Effect on neutrophil kinetics and serum opsonic capacity of intravenous administration of immune globulin to neonates with clinical signs of early-onset sepsis. J Pediatr. 1991;118:606-14.
18. Erdem G, Yurdakök M, Tekinalp G, Ersoy F. [The use of IgM-enriched intravenous immunoglobulin for the treatment of neonatal sepsis in preterm infants](#). Turk J Pediatr. 1993;35:277-81.
19. Chen JY. [Intravenous immunoglobulin in the treatment of full-term and premature newborns with sepsis](#). J Formos Med Assoc. 1996;95:839-44.
20. Gökalp AS, Toksoy HB, Türkay S, Bakici MZ, Kaya R. [Intravenous immunoglobulin in the treatment of Salmonella typhimurium infections in preterm neonates](#). Clin Pediatr (Phila). 1994;33:349-52.
21. Halperin SA, Vaudry W, Boucher FD, Mackintosh K, Waggener TB, Smith B, et al. [Is pertussis immune globulin efficacious for the treatment of hospitalized infants with pertussis? No answer yet](#). Pediatr Infect Dis J. 2007;26:79-81.
22. Ahmed SS, Chowdhury MA, Hoque MM, Begum D, Ahmed AS. Role of intravenous immunoglobulin (IVIG) as an adjuvant in the treatment of neonatal sepsis in preterm babies. J Bangladesh Coll Phys Surg. 2006;24:97-104.
23. Haque KN, Zaidi MH, Bahakim H. [IgM-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis](#). Am J Dis Child. 1988;142:1293-6.
24. Samatha S, Jalalu MP, Hegde RK, Vishwanath D, Maiya PP. Role of IgM enriched intravenous immunoglobulin as an adjuvant to antibiotics in neonatal sepsis. Karnataka Pediatric Journal. 1997;11:1-6.
25. Sidiropoulos D, Böhme U, von Muralt G, Morell A, Barandun S. [Immunoglobulin substitution in the treatment of neonatal septicemia](#). Schweiz Med Wochenschr. 1981;111:1649-55.

Correspondência:
Fábio Tanzillo Moreira
Av. Presidente Wilson 68 / 703
CEP 11065-200 - Santos, SP
E-mail: ftanzillomoreira@yahoo.com.br