



ARTIGO DE REVISÃO

Sepse neonatal: diagnóstico e tratamento*Neonatal sepsis: diagnosis and treatment*Ernani Miura¹, Rita de Cássia Silveira², Renato S. Procianoy³**Resumo**

Objetivo: Apresentar uma revisão da literatura a respeito de diagnóstico e tratamento de sepsse neonatal.

Métodos: Foram selecionados, através do Medline, os artigos mais significativos publicados na literatura sobre sepsse neonatal.

Resultados: A presente revisão analisa os diferentes métodos diagnósticos, clínicos e laboratoriais, assim como as diferentes modalidades de tratamento da sepsse neonatal.

Conclusão: Sepsse neonatal é uma doença grave que se não diagnosticada precocemente e tratada adequadamente evolui para o óbito.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1): S57-S62: sepsse, infecção, antibioticoterapia.

A infecção bacteriana continua sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade neonatal. Apesar da melhoria dos cuidados neonatais, a incidência de infecção aumentou para o grupo de recém-nascidos (RN) menores de 1.500 gramas, sendo que em 1994-1995 nos EUA atingiu uma taxa de 6%^{1,2}. A taxa de infecção é ainda mais acentuada naqueles que necessitam de prolongada hospitalização, sendo detectada em 11% a 25% dos casos em recente estudo realizado nos EUA^{3,4}. O diagnóstico precoce e o início da antibioticoterapia, com apropriado manejo dos problemas metabólicos e respiratórios, podem reduzir de forma significativa a morbi-mortalidade da sepsse neonatal. Para os recém-nascidos pré-termo (RNPT) de muito baixo peso, que sobrevivem às causas precoces mais frequentes de óbito, como prematuridade extrema, malformações congênitas e doença da membrana hialina, a sepsse de início tardio é a maior ameaça a sua sobrevivência. Isso tem resultado em crescente aumento de mortes atribuídas à infecção⁴. Além disso, a taxa de mortalidade

Abstract

Objective: Review the literature on diagnosis and treatment of neonatal sepsis.

Methods: The most important articles on neonatal sepsis were selected through MEDLINE.

Results: The present review analyzes the different methods of diagnosis, laboratory and clinical, as well as the different therapeutic managements of neonatal sepsis.

Conclusion: Neonatal sepsis is a severe disease that must be diagnosed early and properly treated in order to avoid lethal outcome.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1): S57-S62: sepsis, infection, antibiotic therapy.

da sepsse neonatal varia com o tipo de microorganismo (40% para gram-negativos, 28% para fungos), estado de imunocompetência do RN (humoral, fagocítico e celular) e complicações associadas¹⁻⁴.

Diagnóstico

O diagnóstico precoce e de certeza é difícil, principalmente nas situações de sepsse neonatal precoce, porque não há teste diagnóstico definitivo; além disso, a hemocultura e demais exames de culturas de líquidos biológicos e de secreções do organismo apresentam uma inaceitável baixa incidência de resultados positivos (baixa sensibilidade)⁵.

A sepsse neonatal precoce ocorre nos primeiros seis dias de vida, relacionada diretamente a fatores maternos gestacionais e periparto, o comprometimento é multissistêmico, e o germe, quando identificável, é do trato genital materno. A sepsse neonatal tardia, por sua vez, é relacionada à germe hospitalar, ocorrendo após seis dias de vida⁶.

Diagnóstico Clínico

À observação clínica, a despeito das limitações, permanece a forma mais prática para o diagnóstico precoce de graves infecções bacterianas⁷. Os sinais iniciais de sepsse em RNs podem ser mínimos ou inespecíficos, tanto que

1. Professor Adjunto de Pediatria da UFRGS. Doutor em Pediatria pela UFRGS.

2. Médica Neonatologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Mestre em Pediatria pela UFRGS.

3. Professor Titular de Pediatria da UFRGS. Chefe da Unidade de Neonatologia do HCPA. Coordenador do Curso de Pós-graduação em Pediatria da UFRGS.

neonatos assintomáticos mas com alto risco para desenvolvimento de infecção recebem antibioticoterapia empírica, mesmo sem evidência de germe em hemoculturas e demais exames de culturas⁵.

Bonadio e colaboradores⁷ determinaram os sinais clínicos mais evidentes de sepse em duzentas crianças com febre entre zero e oito semanas de vida. Alterações na atividade motora, perfusão periférica e desconforto respiratório foram os sinais que melhor identificaram infecção bacteriana grave.

Achados como recusa alimentar, hipoatividade, irritabilidade, ou simplesmente a impressão de que o RN “não parece bem” podem levar à suspeita de um quadro infeccioso. Existem apresentações clínicas mais evidentes, como dificuldade respiratória (taquipnéia, gemência, retrações torácicas, batimentos de asas nasais), apnéia, letargia, febre ou hipotermia, icterícia sem outra causa determinante, vômitos e diarreia, ou ainda manifestações cutâneas, incluindo petéquias, abscesso e escleredema⁶⁻⁸.

A fim de sistematizar esses achados clínicos e o diagnóstico de sepse neonatal, alguns autores, em seus estudos, estabeleceram critérios para o diagnóstico na ausência de germe em exames de culturas foi considerado sinal clínico de infecção a presença de um ou mais sinais de, pelo menos, três categorias referidas a seguir ou de sinais de duas dessas categorias associados a um ou mais fatores de risco materno⁹⁻¹²:

- Instabilidade térmica, sendo hipotermia a temperatura axilar inferior a 36,5°C e hipertermia a temperatura axilar superior a 37,5°C.

- Apnéia, bradipnéia, gemência, taquipnéia, retrações esternais e subcostais, batimentos de asas nasais e cianose. Para taquipnéia considerou-se a frequência respiratória superior a 60 mpm, e pausas respiratórias foram diagnosticadas quando a frequência respiratória era inferior a 30 mpm, com cessação instantânea da respiração.

- Hipotonia e convulsões.
- Irritabilidade e letargia.
- Sintomas gastrintestinais, como distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico e dificuldade de aceitação alimentar (inapetência).
- Icterícia idiopática.
- Palidez cutânea, pele fria e sudorética, hipotensão e tempo de enchimento capilar superior a três segundos.
- Sinais de sangramento, com quadro clínico sugestivo de coagulação intravascular disseminada.
- Avaliação subjetiva: RN que “não parece estar bem”.

Fatores de risco maternos são achados clínicos e laboratoriais da história materna e perinatal:

- Febre materna.
- Infecção do trato urinário suspeita ou comprovada: exceto nos casos tratados no início da gestação e resolvidos antes do início do trabalho de parto, a infecção urinária materna está associada com maior risco de infecção

neonatal, provavelmente por aumentar as chances de trabalho de parto prematuro e nascimentos prematuros, além da frequência maior de corioamnionite¹³.

- Infecções do trato genital, como corioamnionite, líquido amniótico fétido, leucorréia, herpes genital, papiloma vírus, febre periparto e hipertonia uterina.

- Gestação múltipla; o primeiro gêmeo é mais suscetível à sepse neonatal precoce, principalmente quando o agente etiológico é o estreptococo¹⁴.

Diversos estudos colaborativos concluíram que a incidência de sepse em RNs de mães com bolsa rota por tempo superior a 24 horas é de aproximadamente 1%¹⁴⁻¹⁶. Na presença de sinais e sintomas de corioamnionite, o risco de sepse comprovada eleva-se para 3% a 5%¹⁷. Infecção intra-amniótica clinicamente evidente, também denominada corioamnionite clínica, complica 1% a 10% das gestações, podendo resultar em morbidade materna e morbi-mortalidade perinatal mais elevadas¹⁸. O diagnóstico clínico de corioamnionite, no entanto, algumas vezes é difícil, com achados não específicos, devendo-se suspeitar dessa infecção na presença de febre materna, hipertonia uterina, líquido amniótico purulento ou com odor fétido, leucocitose materna ou ainda taquicardia fetal. O diagnóstico obtido por exame anatomopatológico de placenta é de fácil execução, mas seu resultado é raramente conhecido a tempo de influenciar no manejo clínico¹⁹. Na corioamnionite o risco de sepse é de 10% a 15% no RN a termo e de 35% a 50% no prematuro¹⁷.

Diagnóstico Laboratorial

Isolamento do microorganismo patogênico em qualquer líquido ou secreção do organismo é o padrão áureo e o método mais específico para o diagnóstico de sepse neonatal.

Hemocultura: embora considerada padrão áureo, a sensibilidade ainda é baixa, e a eficácia desse teste diagnóstico depende do meio de cultura utilizado e do microorganismo. Resultados falso-positivos podem ocorrer por contaminação do local de punção; a forma de evitá-los é uma coleta adequada e asséptica¹⁹. Pode-se distinguir um resultado positivo verdadeiro de um por contaminação puncionando-se dois sítios diferentes ao mesmo tempo, realizando cultura da pele no local de punção ou, ainda, repetindo o teste com intervalo de 12 a 24 horas¹⁹. Resultados falso-negativos ocorrem quando a mãe usa antibioticoterapia no periparto, aumentando em 12 vezes o risco de hemoculturas no RN resultarem negativas²⁰.

Exame de líquido: realiza-se bacteriológico, bacterioscópico, contagem de células e bioquímica do líquido em todo RN candidato a tratamento antimicrobiano para sepse neonatal²¹. É frequente a associação de meningite neonatal e sepse neonatal tardia e nem todos os RNs com meningite apresentam sintomas específicos. Além disso, 15% dos RNs com cultura de líquido positiva apresentam ausência de crescimento de germe na hemocultura²².

Urocultura: é útil no diagnóstico de infecção nosocomial (sepse tardia). Na sepse precoce é muito difícil a obtenção de cultura de urina positiva. A urina deve ser obtida por punção suprapúbica²¹.

Cultura de aspirado traqueal: embora a diferenciação entre colonização e infecção possa ser difícil quando se obtêm culturas de aspirado endotraqueal em neonatos cronicamente ventilados, as amostras de aspirado endotraqueal são úteis quando coletadas nas primeiras 12 horas de vida. Sherman e colaboradores demonstraram uma positividade de 44% no aspirado traqueal de RNs com pneumonia e hemocultura com ausência de germes²³.

Testes diagnósticos não específicos, coadjuvantes, têm sido empregados conjuntamente na prática clínica, na tentativa de identificar o RN infectado. São testes capazes de indicar infecção, mas não identificam o microorganismo causador da sepse:

Leucograma e índices leucocitários: a liberação dos leucócitos é dinâmica; mesmo em condições normais existe uma leucocitose nas primeiras 12 a 18 horas de vida. Considera-se como leucocitose quando o número total de leucócitos é superior a 25.000. Há inúmeras outras condições em que leucocitose está presente, como asfixia perinatal, febre materna, condições associadas ao estresse do trabalho de parto. Leucopenia (número inferior a 5.000 leucócitos) também está associada a asfixia, além de hipertensão materna, hemorragia peri-intraventricular e hemólise²⁴. Neutropenia (contagem de neutrófilos inferior a 1.000) é o mais fidedigno preditor de sepse neonatal. A relação de neutrófilos imaturos (metamielócitos + mielócitos + bastonados) e neutrófilos totais é conhecida como relação I/T, sendo considerada de valor preditivo para sepse quando seu índice for igual ou superior a 0,2 ($I/T \geq 0,2$). No entanto, esse teste tem acurácia diagnóstica relativa devido à alta incidência de resultados falso-negativos e não deve ser analisado isoladamente^{24,25}. A fim de aumentar o valor diagnóstico do leucograma, alguns autores têm tentado demonstrar que a presença de neutrófilos vacuolizados ou granulações tóxicas são prováveis indicadores de sepse²⁵.

Philip e colaboradores²⁴ avaliaram a acurácia diagnóstica de testes individuais e associados (dois ou mais testes positivos) na sepse neonatal precoce. Os cinco testes mais úteis foram relação $I/T \geq 0,2$; leucopenia; proteína C reativa (positiva > 0,8 mg/dl); velocidade de hemossedimentação (superior a 15mm na primeira hora); e haptoglobina (positiva > 25mg/dl). Na presença de resultados positivos em dois ou mais desses testes, a sensibilidade e a especificidade atingiram níveis mais satisfatórios (93% e 88%, respectivamente). Esses testes avaliados isoladamente apresentaram sensibilidade de 30% para PCR (proteína C reativa) e VHS (velocidade de hemossedimentação) e especificidade de 78% para a relação I/T. A combinação de leucopenia e relação $I/T \geq 0,2$ parece ser particularmente superior como método diagnóstico de sepse do que a proteína C reativa.

Proteína C-reativa: a elevação da PCR tem sido um marcador útil para sepse em muitos estudos, apesar de o valor preditivo negativo e a sensibilidade não serem suficientemente elevados para que a PCR, sozinha, se constitua no teste diagnóstico definitivo²¹. Mathers e Pohlhandt²⁶ encontraram sensibilidade de 16% com PCR acima de 1,0 mg/dl na admissão de um quadro inicial de sepse, mas aumentou para 92% após 24 horas.

Velocidade de Hemossedimentação: é um teste diagnóstico pouco sensível e específico. Resultados falso-positivos podem ocorrer com hemólise, e falso-negativos, com coagulação intravascular disseminada, em que há consumo de fibrinogênio que reduz a formação do empilhamento das hemácias (formação de *rouleaux*).

Outros reagentes de fase aguda - ceruloplasmina, haptoglobina, fibronectina plasmática e proteínas séricas amilóide A e a-1-ácido-glicoproteína - são reagentes de fase aguda de um processo inflamatório ou infeccioso cuja utilidade diagnóstica é limitada. A fibronectina plasmática geralmente cai durante o curso da sepse em neonatos, sendo um indicador razoável de infecção, mas oferece pouca acurácia diagnóstica se comparada com PCR, relação I/T e VHS, quando avaliadas isolada ou conjuntamente^{24,27,28}.

Recentemente, as citocinas têm sido estudadas como marcadores fidedignos de infecção neonatal, particularmente interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-1 β (IL-1 β)^{9,28,29}. As citocinas são proteínas semelhantes aos hormônios, sintetizadas e secretadas em resposta a estímulos inflamatórios por monócitos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos³⁰⁻³².

Interleucina-6: é o maior indutor da síntese proteica hepática, incluindo PCR, podendo ser detectada mais precocemente que a PCR durante uma infecção bacteriana³³. Age como um sinal na ativação de células T e induz secreção de anticorpos pelas células B e diferenciação de células T citotóxicas³³. A IL-6 é um marcador muito precoce no diagnóstico de sepse neonatal, elevando-se várias horas antes do aumento da PCR. A sensibilidade desses testes em conjunto pode atingir 100%³³.

Fator de necrose tumoral- α : é o principal mediador de choque séptico e lesão tecidual difusa, regulando a secreção de IL-1 β ³⁴⁻³⁶. O pico plasmático do TNF- α ocorre após uma hora de endotoxemia experimental, com concentrações próximas de zero em três horas. É de particular interesse no diagnóstico de sepse neonatal precoce quando utilizado em combinação com IL-6, podendo apresentar sensibilidade de até 98,5%³⁶.

Interleucina-1 β : é considerada pirogênio endógeno, atua na resposta febril do RN e tem sido descrita como marcador de sepse neonatal, embora sua eficácia diagnóstica seja inferior à IL-6 e TNF- α .

O valor diagnóstico de IL-6, TNF- α e IL-1 β é limitado pelo momento da coleta da amostra sanguínea, que deve ser o mais precoce possível a partir da suspeita de sepse neonatal, uma vez que a meia-vida dessas citocinas é muito

curta^{10,36}. Desta forma, é possível caracterizar a resposta inflamatória e o comportamento dos mediadores, principalmente IL-6 e TNF- α , cuja associação tem demonstrado ser o melhor marcador para sepse no período pós-natal imediato. Em estudo recente, a combinação de IL-6 e TNF- α forneceu sensibilidade de 98,5% e valor preditivo negativo de 90%, havendo, portanto, boas probabilidades de diagnóstico e de exclusão de infecção³⁶.

Tratamento

Avanços nos cuidados com o RN com sepse em unidades de terapia intensiva têm sido publicados. Surgiu uma variedade de terapêuticas suplementares que podem ser úteis em situações críticas, como no choque séptico, na neutropenia e na hipogamaglobulinemia, no sentido de melhorar os defeitos qualitativos e quantitativos da insuficiência imunológica neonatal. As modalidades mais importantes são transfusão de granulócitos³⁷, exsangüíneo-transfusão^{38,39}, altas doses de imunoglobulina endovenosa^{40,41} e, mais recentemente, a administração de citocinas, obtidas pela biologia molecular como anticorpos monoclonais anti-receptores IL-1 e TNF- α ⁴² e rhG-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos humano) e rhGM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócito-macrófago humano)⁴³⁻⁴⁶.

Antibioticoterapia

A seleção de antibióticos deve ser baseada na idade do paciente quando do início da sepse, origem do RN (domiciliar ou hospitalar), história materna, colonização conhecida, situações epidêmicas, entre outros. O tempo de tratamento deve ser baseado em encontro de bactérias e sua localização (sangue, urina, líquido, secreção brônquica), evolução clínica e repetição do exame microbiológico. É necessário, contudo, ter em mente as possíveis seqüelas, raras na sepse, porém freqüentes na enterocolite necrosante e na meningite⁴⁷.

O tempo de tratamento na sepse e na enterocolite necrosante é de 10-14 dias. Na meningite por gram-positivo e por *Streptococcus* do grupo B (GBS) é de 14 dias e por gram-negativo é de 21 dias, com acompanhamento neurológico. Na infecção do trato urinário trata-se por sete a 10 dias, com avaliação para anormalidades renais. Na osteomielite e na artrite, o tempo de tratamento é prolongado, acompanhado por ortopedista⁴⁷.

As infecções bacterianas obedecem à seguinte distribuição etiológica. Início precoce (menos de seis dias de vida): *GBS*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, entre outros. Início tardio de origem hospitalar (mais de seis dias até três meses de vida): *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, gram-negativo multi-resistente (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Xanthomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*,

Acinetobacter, etc), *Candida*. Início tardio domiciliar: *GBS*, gram-negativo, *Staphylococcus aureus* metilicilino-sensível, *herpes*⁴⁷.

Seleção empírica de antibióticos

Início precoce: Ampicilina (100-300 mg/kg/d) mais Gentamicina (5 mg/kg/d) ou Amicacina (20 mg/kg/d).

Início tardio hospitalar: Vancomicina (30-45 mg/kg/d) mais Cefotaxima (100 mg/kg/d). No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, associamos uma terceira droga, a Amicacina. Existem ainda alternativas de terceira linha para gram-negativo multi-resistente tipo *Pseudomonas* de origem hospitalar: Ceftazidima, Aztreonam, Imipenem-cilastina, Meropenem (menos neurotóxica que o Imipenem na meningite), Fluoroquinolonas (Ciprofloxacina); e para cocos gram-positivos multi-resistente tipo *S. coagulase-negativo*: Rifampicina, Teicoplanina e Fluoroquinolonas (Ofloxacina e Pefloxacina)^{49,50}.

Enterocolite necrosante: Vancomicina mais Metronidazol (15 mg/kg/d) mais Amicacina.

Início tardio domiciliar: Ampicilina mais Gentamicina (Amicacina), ou Vancomicina mais Cefotaxima (alta hospitalar recente).

Fungo: Anfotericina B (0,5 mg/kg/d), Fluocitosina (150 mg/kg/d) e Imidazólico (Fluconazol 6-12 mg/kg/d).

Antibioticoterapia específica

Uma vez identificado o germe no exame cultural, podemos selecionar os melhores antibióticos. É recomendado o uso da associação de dois antibióticos no tratamento inicial, especificamente, na sepse por gram-negativo multi-resistente, para evitar a aceleração de nova resistência^{47,48}.

Streptococcus agalactiae - Ampicilina (300 mg/kg/d) ou Penicilina G cristalina (400.000 U/kg/d) mais Gentamicina;

Staphylococcus coagulase negativo (epidermidis) e *aureus* metilicilina-resistente - Vancomicina mais Amicacina;

Staphylococcus aureus comunitário - Oxacilina (150 mg/kg/d);

Klebsiella, *Enterobacter*, *Serratia* hospitalar - Imipenem (50 mg/kg/d) ou Aztreonam (100mg/kg/d) mais Amicacina, Cefotaxima ou Ceftazidima;

Pseudomonas aeruginosa - Ceftazidima (100 mg/kg/d) mais Amicacina, Imipenem, Aztreonam ou fluoroquinolona;

Listeria monocytogenes - Ampicilina mais Gentamicina;

Candida, *Malassezia* - Anfotericina mais Fluocitosina ou Fluconazol;

Clamidia, *Ureaplasma* - Eritromicina;

Toxoplasma gondii - Pirimetamina (1 mg/kg/d) mais Sulfadiazina (100 mg/kg/d);

Herpes simplex - Aciclovir (30 mg/kg/d);

Anaeróbios - Metronidazol ou Clindamicina (20 mg/kg/d)⁴⁷⁻⁴⁹.

Medidas de suporte gerais

Todo o recém-nascido com quadro de sepse deve receber o tratamento em Terapia Intensiva. As medidas de suporte são tão importantes quanto o uso de antibioticoterapia⁴⁹. O paciente deve ser acompanhado com a monitoração da frequência cardíaca, frequência respiratória, apnéia, saturação da oxihemoglobina, tensão arterial, controle térmico, diurese, glicemia, infusão de soluções hidroeletrólíticas e suporte nutricional. Os casos graves de sepse estão associadas com meningite, insuficiência respiratória e choque, necessitando de ventilação assistida ou a administração de oxigênio, suporte cardiovascular; suporte hidroeletrólítico e metabólico, acesso venoso e possivelmente arterial, NPP, com a colocação de sonda nasogástrica se necessário, transfusão de sangue ou hemoderivados se necessário, anticonvulsivante e nutrição parenteral se necessário⁴⁷⁻⁴⁹.

Tratamento Adjunto

Imunoglobulina intravenosa

O estudo de meta-análise de Lacey e Ohlsson, revisando os estudos randomizados e controlados para RNPT, não demonstrou redução significativa na mortalidade por sepse e nem redução da incidência de infecção com o uso de imunoglobulina intravenosa⁵⁰. Os dados disponíveis até o presente momento não recomendam o uso de imunoglobulina intravenosa para a prevenção ou tratamento da sepse neonatal. Entretanto, um neonatologista pode indicar seu uso no tratamento de prematuro gravemente infectado com níveis de IgG abaixo de 350 mg%, ou seu uso profilático num prematuro de muito baixo peso e com infecções de repetição⁴¹. A dose de 500-1.000 mg/kg/dose é adequada, podendo ser repetida após duas semanas.

G-CSF (rhG-CSF: fator estimulador humano de colônias de granulócitos)

Por ser a neutropenia a deficiência funcional mais significativa encontrada nos RN que morrem por sepse, a administração do rhG-CSF é muito promissora. Até o presente momento, cerca de 150 RNPT com sepse neonatal e neutropenia foram tratados com o G-CSF; desses, pelo menos a metade dos casos foi relatada em estudos randomizados e controlados⁵¹. Os resultados mostram não haver redução da mortalidade por sepse⁵¹. Em estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo em 44 RNPT com sepse presumível, os resultados mais significativos provocados pela administração de rhG-CSF na dose de 10 µg/kg/d por três dias consecutivos foram leucocitose, neutrocitose, aumento da reserva medular de neutrófilos, aumento dos níveis séricos de G-CSF e redução na incidência de infecção hospitalar (9/22 vs. 2/22 p<0,03)^{45,46}. Schibler e colaboradores estudaram

recentemente 20 RNPT com sepse e neutropenia e não encontraram diferenças na contagem de neutrófilos e na reserva medular de neutrófilos⁵². Esses resultados são criticáveis devido ao pequeno número de pacientes estudados, cinco em cada grupo, e à punção muito precoce da medula, isto é, 24 horas após a administração da 1ª dose do rhG-CSF. A dose recomendada do rhG-CSF é de 10 µg/kg/dose IV por três a cinco dias.

Referências bibliográficas

1. Greenough A. Bacterial sepsis and meningitis. *Semin Neonatol* 1996;1:147-56.
2. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer C et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:72-80.
3. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infants*. 4ª ed. Philadelphia: Saunders; 1995. p.20-98.
4. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer C et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:63-71.
5. Hammerberg O, Bialkowska-Hobraska H, Gregson D, Potters H, Goupaul D, Reid D. Comparison of blood cultures with corresponding venipuncture site cultures of specimens from hospitalized premature neonates. *J Pediatr* 1992;120:120-4.
6. SSCM Consensus Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-9.
7. Bonadio WA, Hennes H, Smith D. Reability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatr Inf Dis J* 1993;12:11-9.
8. Simon C, Schorodeer H, Beyer C, Zerbst T. Neonatal sepsis in na Intensive Care Unit and results of treatment. *Infection* 1991;19:146-9.
9. Panero A, Pacifico L, Rossi N, Mancuso G, Stegagno M, Chiesa C. Interleukin-6 in neonates with early and late onset infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:370-7.
10. De Bont ESJM, Martens A, Raan JV, Samson G, Fetter WPF, Okken A, et al. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor a (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) in newborn with sepsis. *Acta Paediatr* 1994;83:696-9.
11. Meadow W, Rudinsky B. Inflammatory mediators and neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1995;22:519-36.
12. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallatti H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;129:574-80.
13. Naye RL. Causes of excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary tract infections. *New Engl J Med* 1979;300:819-24.
14. Ohlsson A, Myhr T. Intrapartum chemoprophylaxis of perinatal Group B Streptococcal infections: A critical review of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:910-7.

15. Pyati SP, Pildes RS, Ramamurphy RS, Jacobs N. Decreasing mortality in neonates with early-onset Group B Streptococcal infection: reality or artifact. *J Pediatr* 1981;98:625-7.
16. St Geme Jr JW, Murray DL, Carter J, Hobel CJ, Leake RD, Anthony BF et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. *J Pediatr* 1984;104:608-13.
17. Belody PH, Farkouh LJ, Gibbs RS. Intra-amniotic infection and premature rupture of the membranes. *Clinics in Perinatology* 1997;24:43-51.
18. Doering PL, Stewart RB. The extent and character of drug consumption during pregnancy. *JAMA* 1978;239:843-9.
19. Thuler LC. Diagnóstico microbiológico das bacteremias. *JBM* 1995; 69: 123-8.
20. Vieira RS, Procianoy RS, Dalle Mulle L, Prado CHA. Repercussão da antibioticoterapia materna intraparto no diagnóstico de sepse neonatal precoce. *J pediatr (Rio J.)* 1997; 73: 171-5.
21. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991;18:361-81.
22. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr* 1980; 96:1063-7.
23. Sherman MP, Goetzman BW, Ahlfors CE. Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia. *Pediatr* 1980; 65:258-62.
24. Philip AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980;65:1036-41.
25. Lloyd BW, Oto A. Normal values for mature and immature neutrophils in very preterm babies. *Arch Dis Child* 1982;57: 233-9.
26. Mathers NJ, Polhandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr* 1987;146:147-51.
27. Sharma A, Kutty CVK, Subharwal U, Rathi S, Mohan H. Diagnostic and prognostic role CRP and M-ESR in neonatal septicemia. *Indian Pediatr* 1993; 30:347-50.
28. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Mitchie HR, Stanford GG, Van Der Meer JWM, et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990; 161:79-84.
29. Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *New Engl J Med* 1988; 319: 397-401.
30. Zivot J, Hoffmann W. Pathogenic effects of endotoxin. *New Horizons* 1995; 3:267-75.
31. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJF. Increase plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74:1704-10.
32. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartman P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994;93:54-8.
33. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1-10.
34. Fenton MJ, Vermeuhlen MW, Clark BD, Webb AC, Auron PE. Human pro-IL-1 b gene expression in monocytic cells is regulated by two distinct pathways. *J Immunol* 1988; 140: 2267-72.
35. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Amer* 1997;44:179-86.
36. Silveira RC, Procianoy RS. Evaluation of interleukin-6, tumor necrosis factor- α and interleukin-1b for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr (no prelo)*.
37. Hill HR. Granulocyte transfusions in neonates. *Pediatr Rev* 1991; 12:298-302.
38. Vain NE, Mazlumian JR, Swarner OW, Cha CC. Role of exchange transfusion in the treatment of severe septicemia. *Pediatrics* 1980;66:693-697.
39. Mathur NB, Subramanian BKM, Sharma VK. Exchange transfusion in neutropenic septicemic neonates: effect on granulocyte functions. *Acta Paediatr* 1993; 82:939-43.
40. Weisman LE, Crues DF, Fischer GW. Standard versus hyperimmune intravenous immunoglobulin in preventing or treating neonatal bacterial infections. *Clin Perinatol* 1993;20:211-24.
41. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC, Poland RL, Bauer CB, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994; 330:1107-13.
42. Bone RC. Why sepsis trial fail. *JAMA* 1996;276:565-6.
43. Gillan ER, Christensen RD, Suen Y, Ellis R, van de Ven C, Cairo M. A randomized, placebo-controlled trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration in newborn infants with presumed sepsis: significant induction of peripheral and bone marrow neutrophilia. *Blood* 1994;84:1427-33.
44. Cairo MS, Christensen RD, Sender LS, Ellis R, Rosenthal J, van de Ven C, et al. Results of a phase I-II trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in very low birth weight neonates: Significant induction of circulatory neutrophils, monocytes, platelets, and bone marrow neutrophils. *Blood* 1995;86:2509-15.
45. Procianoy RS, Miura E, Miura CS, Miura M, Mello C, Bittar C. Effect of rhG-CSF treatment on neonatal cytokines levels and hematologic values in septic premature newborn infants: a double blind randomized study. *Ped Res* 1998;43:251A.
46. Procianoy RS, Miura E. A randomized trial of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (rhG-CSF) for neonatal sepsis treatment in premature newborn infants. *Ped Res* 1998;43:251 A.
47. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JK, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infants*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1995. p.835-90.
48. Machado ARL. Antimicrobianos e imunomoduladores. In: Miura E, Procianoy RS. *Neonatologia, Princípios e Prática*. 2^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p.388-96.
49. Miura E. Sepse bacteriana. In: Miura E, Procianoy RS. *Neonatologia, Princípios e Prática*. 2^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p.307-20
50. Lacy J, Ohlsson A. Administration of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infection in preterm infants: Meta-analysis. *Arch Dis Child* 1995;72:151-5.
51. Miura E. Uso do fator estimulador de colônias de granulócitos humanos -rhG-CSF- no tratamento da sepse neonatal precoce em recém-nascidos prematuros: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. [Tese] Porto Alegre. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1998.
52. Schibler KR, Osborne KA, Leung LY, Le TV, Baker SI, Thompson DD. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor administration to newborn infants with neutropenia and clinical signs of early-onset sepsis. *Pediatrics* 1998;102:6-13.

Endereço para correspondência:

Dr. Renato S. Procianoy

Rua Tobias da Silva 99 - conj. 302 - Porto Alegre, RS
CEP 90570-020 - Fone/Fax: (51) 222.7889