

Sépsis Neonatal em Recém-Nascidos de Muito Baixo Peso e/ou Idade Gestacional Inferior a 32 Semanas e Neurodesenvolvimento aos 24 Meses

Neonatal Sepsis in Very Low Birth Weight Preterms and/or with Gestational Age <32 weeks and Neurodevelopment at 24 Months of Age

Cristina Resende¹, Guiomar Oliveira^{2,3}

1. Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra, Portugal

2. Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo do Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança e Centro de Investigação e Formação clínica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

3. Clínica Universitária de Pediatria e Instituto de Imagem Biomédica e Ciências da Vida, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Acta Pediatr Port 2015;46:181-9

Resumo

Introdução: A infeção neonatal está associada a um risco acrescido de sequelas no neurodesenvolvimento pela lesão citotóxica / isquémica da substância branca que acarreta. Este estudo avalia a associação entre a sépsis neonatal e o diagnóstico de leucomalácia periventricular quística e deficiências no neurodesenvolvimento aos 24 meses de idade.

Métodos: Estudo observacional analítico de coorte de recém-nascidos de muito baixo peso e/ou idade gestacional inferior a 32 semanas, nascidos entre 2006 e 2011. Foi considerado um caso de sépsis quando à clínica compatível se associavam critérios laboratoriais definidos, com ou sem isolamento de microrganismo. O neurodesenvolvimento foi avaliado aos 24 meses através da escala Schedule of Growing Skills. Considerou-se défice grave se a criança apresentasse paralisia cerebral, quociente de desenvolvimento global inferior a 70, cegueira ou surdez profunda.

Resultados: Nos 367 recém-nascidos estudados, os com sépsis apresentaram valores inferiores para o peso de nascimento (988 ± 247 g versus 1274 ± 329 g) e idade gestacional ($27,8 \pm 2$ semanas versus $29,7 \pm 2,1$ semanas). Foi diagnosticada leucomalácia periventricular quística em 12 recém-nascidos, 11,4% com sépsis versus 1,4% sem sépsis. Aos 24 meses, foram avaliadas 315 crianças e foi detetado défice grave em 23% das que tinham antecedentes de sépsis e em 9% das que não tinham antecedentes de sépsis.

Discussão: A sépsis neonatal associou-se à presença de leucomalácia periventricular quística e a défices graves no neurodesenvolvimento aos 24 meses de idade.

Palavras-chave: Sépsis; Recém-Nascido Prematuro; Recém-Nascido de Muito Baixo Peso; Desempenho Psicomotor; Deficiências do Desenvolvimento

Abstract

Introduction: Neonatal infection is associated with an increased risk of neurodevelopmental sequelae because of ensuing cytotoxic ischemic white matter injury. This study assesses the association between neonatal sepsis and cystic periventricular leukomalacia (cPVL) and deficiencies in neurodevelopment at 24 months of age.

Methods: This was an analytic study of a cohort of very low birth weight (VLBW) preterms with a gestational age (GA) <32 weeks, born between 2006 and 2011. Sepsis was defined as a compatible clinical picture associated with specific laboratory criteria, with or without positive blood culture. Neurodevelopment was assessed at 24 months of age using the Schedule of Growing Skills and a severe deficit was defined as any of the following adverse outcomes: cerebral palsy, general developmental quotient <70, blindness or profound deafness.

Results: Of the 367 newborns studied, those with sepsis had lower birth weight and GA, with a mean of 988

± 247 g and 27.8 ± 2 weeks versus 1274 ± 329 g and 29.7 ± 2.1 weeks. cPVL was diagnosed in 11 newborns, 8/73 (11.3%) with sepsis versus 4/294 (1.4%) without sepsis. At 24 months of age, we assessed 315 children and detected severe deficits in 14 out of 60 (23%) with sepsis, and in 22 out of 255 (9%) without sepsis.

Discussion: Neonatal sepsis was associated with cPVL and adverse neurodevelopment at 24 months of age.

Keywords: Developmental Disabilities; Infant, Premature; Very Low Birth Weight; Motor Skills Disorders; Sepsis

Introdução

A sépsis neonatal continua a ser responsável por elevadas taxas de morbilidade e mortalidade nos grandes prematuros e recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP).¹⁻⁹ Os RNMBP (peso ao nascimento inferior a 1500 g) e/

ou grandes prematuros (idade gestacional inferior a 32 semanas) apresentam um risco acrescido de sequelas do neurodesenvolvimento, encontrando-se descrita a ocorrência de paralisia cerebral em 5-10% e de défice intelectual em 25-50% daqueles recém-nascidos.^{10,11,15}

Há vários anos que é reconhecida a associação entre corioamnionite e resposta inflamatória fetal, quer à lesão da substância branca periventricular, quer a sequelas no neurodesenvolvimento. Mais recentemente, têm surgido publicações que associam a sépsis neonatal, quer precoce quer tardia, assim como a enterocolite necrosante (EN) à lesão da substância branca^{10,11,15-24} e a alterações a longo prazo no neurodesenvolvimento.^{6,7,9,25-31}

Demonstrou-se por ressonância magnética cerebral às 40 semanas de idade pós-menstrual (IPM) que os prematuros com idade gestacional (IG) inferior a 30 semanas, com sépsis e/ou EN apresentavam significativamente mais lesões na substância branca quando comparados com os que não tiveram sépsis nem EN.³²

A infeção pode causar lesão cerebral de forma direta ou através da cascata inflamatória que desencadeia.

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi verificar a existência de associação entre sépsis neonatal quer com leucomalácia periventricular quística (LPVQ), quer com alterações no neurodesenvolvimento aos 24 meses de idade em RNMBP.

Métodos

Estudo retrospectivo de uma coorte de recém-nascidos (RN) grandes prematuros e/ou RNMBP internados numa maternidade de apoio perinatal diferenciado durante um período de seis anos (2006 a 2011).

Foram usados os critérios de infeção definidos pelo Programa Nacional de Controlo de Infeções (PNCI). Considerou-se como caso de sépsis clínica na presença de dois ou mais dos seguintes critérios: Temperatura axilar superior a 38°C ou inferior a 36,5°C, instabilidade térmica, episódios de apneia (pausas respiratórias superiores a 20 segundos), episódios de bradicardia (frequência cardíaca inferior a 80 bpm), taquicardia sem febre (frequência cardíaca superior a 200 bpm), tempo de preenchimento capilar superior a dois segundos, acidose metabólica sem outras razões com excesso de bases inferior a -12 mEq/L em gasometria venosa, hiperglicemia sem justificação (glicemia capilar superior a 140 mg/dL), necessidade acrescida de oxigénio, necessidade de reintubação ou de aumento dos parâmetros de ventilação, hipotonia, hiporreatividade, intolerância alimentar, associados a parâmetros laboratoriais positivos de infeção (proteína C reativa superior a 2 mg/

dL, ou leucocitose (superior a 30000/ μ L), leucopenia (inferior a 5000/ μ L), neutropenia (inferior a 1500/ μ L), trombocitopenia (inferior a 100000/ μ L). A infeção foi classificada como precoce se os sinais clínicos tiveram início nas primeiras 72 horas de vida e como tardia se ocorreram após as 72 horas de vida.

Os RN foram considerados leves para a idade gestacional (LIG) se o peso ao nascimento (PN) para a IG foi inferior ao percentil 10 das tabelas de Lubchenco.³³ A gravidade da doença inicial foi avaliada pelo Clinical Risk Index for Babies (CRIB).³⁴

A displasia broncopulmonar (DBP) foi definida pela persistência de oxigenoterapia às 36 semanas de IPM.³⁵

A EN foi classificada segundo o sistema modificado de Bell.³⁶ Todos os RN fizeram ecografia transfontanelares, segundo o Consenso de Neuroimagem da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria de 2010³⁷: Primeiro exame até o terceiro dia vida, ao sétimo, 14º e 28º dias vida, posteriormente semanalmente (ou quinzenalmente, de acordo com os achados nas ecografias anteriores) e às 40 semanas de IPM. A hemorragia intraperiventricular (HIPV) foi classificada segundo a definição e classificação de Volpe,³⁸ a leucomalácia periventricular segundo a classificação de De Vries.³⁹ A retinopatia da prematuridade (ROP) foi classificada de acordo com a classificação internacional.⁴⁰ O diagnóstico de paralisia cerebral (PC) foi estabelecido de acordo com a classificação internacional.⁴¹ A persistência de canal arterial hemodinamicamente significativo (CAHS) foi definida pelos critérios do Consenso Nacional da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria.⁴² Foi considerada hipotensão arterial um valor da pressão arterial média inferior à idade gestacional em semanas, em duas ou mais determinações intervaladas de pelo menos 30 minutos.⁴³

A escolaridade materna foi considerada de nível básico se apresentava o primeiro ou segundo ciclo, intermédia entre o terceiro ciclo e o ensino secundário e superior nos casos com bacharelato, licenciatura, mestrado ou doutoramento. A avaliação do desenvolvimento psicomotor foi efetuada através da escala Schedule of Growing Skills Scale II (SGS),⁴⁴ aos 24 meses de idade corrigida, por educadoras de infância treinadas nesta observação. Este teste permite avaliar as competências de desenvolvimento infantil e detetar com uma sensibilidade e especificidade de 80% alterações nas áreas locomotora, manipulativa, visual, audição e linguagem, fala e linguagem, interação social e autonomia pessoal. O resultado relativamente à área cognitiva pode ser calculado a partir da soma de itens relevantes de outras áreas. Considerou-se a existência de alterações graves quando o quociente global de desenvolvimento (QGD) foi inferior a 70 (valores

normais 100 ± 15), ou se estava presente PC, cegueira ou surdez com necessidade de prótese auditiva.

Foi realizada a análise descritiva dos dados para conhecer as características das crianças com e sem sépsis. Foi avaliada a associação univariável da ocorrência de sépsis com vários fatores. Foi feita a análise bivariada usando o teste de T de Student para comparação entre médias (variáveis contínuas) e o teste de qui-quadrado / teste de Fisher para comparação entre variáveis categóricas quando indicado pelas regras de Cochran. Calcularam-se as *odds ratios* (OR) e os respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%, tendo sido ajustados para IG e PN. Foi explorada também a associação univariável da ocorrência de déficit grave no neurodesenvolvimento aos 24 meses com vários fatores (reanimação neonatal, *outborns*, LPVQ, HIPV ≥ 3 , ventilação mecânica convencional, DBP, baixa escolaridade materna, antibioterapia com fármacos ototóxicos nomeadamente vancomicina, gentamicina e amicacina com duração superior a cinco dias e sépsis neonatal). Foi utilizada regressão logística (método *enter*) de todas as variáveis que na análise univariável tinham $p < 0,05$. Foram excluídos os RN com malformações congénitas, pelo risco de apresentarem alterações do neurodesenvolvimento subjacentes.

A análise estatística foi efetuada com o programa SPSS® for Windows, versão 17. Foi considerada significância estatística se $p < 0,05$.

Resultados

No período de estudo, e após exclusão dos RN com malformações congénitas, foram internados na UCIN 367 RN com IG inferior a 32 semanas e/ou PN inferior a 1500 gramas. Registaram-se 73 casos de sépsis. A frequência de sépsis precoce foi de 10/367 (2,7%) e a de sépsis tardia 65/367 (17,7%). Faleceram 25 RN, com uma letalidade por sépsis de 9/73 (12%) (dois RN no grupo de sépsis faleceram por outra causa).

Foi possível o isolamento do microrganismo em 48 dos 73 casos de sépsis, (4/10 na sépsis precoce e 44/65 na tardia). Os microrganismos isolados na sépsis precoce foram a *Escherichia coli* (3/4; 75%) e o *Streptococcus agalactiae* (1/4; 25%) e na sépsis tardia os estafilococos coagulase negativos (26/44; 59%), a *Escherichia coli* (5/44; 11%), o *Staphylococcus aureus* (3/44; 7%) e *Candida spp* (3/44; 7%) foram os mais frequentemente isolados (Tabela 1).

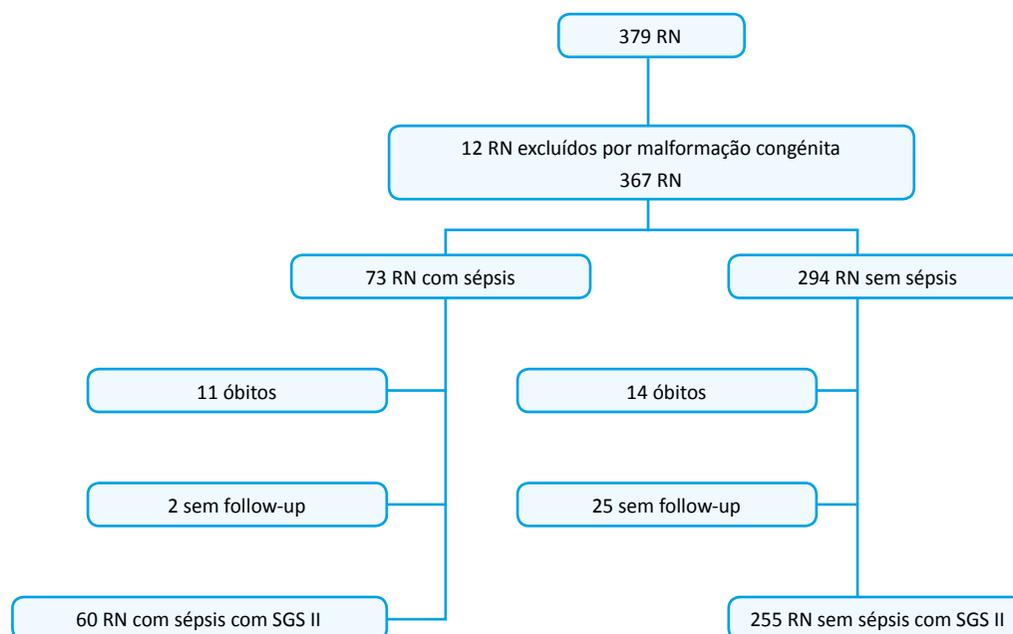
As características dos recém-nascidos com e sem sépsis, assim como a sua morbidade e mortalidade estão apresentadas na Tabela 2. De salientar que foi diagnosticada LPVQ em 12 RN, 8/73 (11,3%) com sépsis versus 4/294 (1,4%) sem sépsis (OR ajustada à IG e PN 8,3; IC 95% 2,1-31; $p = 0,002$).

Foi realizada observação médica e avaliação do desenvolvimento psicomotor pela escala de SGS II aos 24 meses em 315 crianças, sendo que 60 delas tinham tido sépsis. Em 27 crianças desconhece-se o seguimento uma vez que abandonaram a consulta (Fig. 1)

Tabela 1. Microrganismos isolados nas sépsis precoce e tardia

Microrganismo	Sépsis precoce n (%)	Óbitos n (%)	Sépsis tardia n (%)	Óbitos n (%)
Gram positivos	1 (25%)	0	34 (77%)	2 (6%)
CoNS	0	0	26 (59%)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	3 (7%)	0
<i>Enterococcus spp</i>	0	0	3 (7%)	1 (33%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (25%)	0	2 (5%)	1 (33%)
Gram negativos	3 (75%)	2 (67%)	7 (16%)	4 (57%)
<i>Escherichia coli</i>	3 (75%)	2 (67%)	5 (11%)	3 (60%)
<i>Pseudomonas</i>	0	0	1 (2%)	0
<i>Enterobacter</i>	0	0	1 (2%)	1 (100%)
<i>Candida spp</i>	0	0	3 (7%)	1 (33%)
<i>Candida parapsilosis</i>	0	0	1 (2%)	0
<i>Candida albicans</i>	0	0	1 (2%)	0
<i>Candida sake</i>	0	0	1 (2%)	1 (33%)
TOTAL	4	2 (50%)	44	7 (16%)

CoNS - estafilococos coagulase-negativos.



RN - recém-nascido; SGS - Schedule of Growing Skills

Figura 1. Amostra em estudo.

Detetaram-se défices graves do neurodesenvolvimento em 14/60 (23%) crianças avaliadas com antecedentes de sépsis e em 22/255 (9%) sem antecedentes de sépsis (OR ajustada à IG e PN 3,0; IC 95% 1,3-7,1; $p = 0,009$) (Tabela 3). Os fatores de risco associados a défice grave do neurodesenvolvimento estão referidos na Tabela 4. Após análise de regressão logística, mantêm-se como fatores independentes para défice grave aos 24 meses a presença de LPVQ (OR ajustada 34,1; IC 95% 5,1-227,7; $p < 0,001$), a baixa escolaridade materna (OR ajustada 4,8; IC 95% 1,7-12,9; $p = 0,02$), o local do parto (*outborns*) (OR ajustada 5,2; IC 95% 1,2-21,9; $p = 0,031$) e a DBP (OR ajustada 6,7; IC 95% 1,1-42,9; $p = 0,043$).

Discussão

As taxas de sépsis precoce e tardia deste estudo foram semelhantes às reportadas na literatura.¹⁻⁵ Tal como noutros estudos, os microrganismos Gram negativos e a *Candida spp* associaram-se a maior mortalidade.^{1,2,4,7-9} No estudo apresentado, e de acordo com estudos uni e multicêntricos, valores baixos de PN e de IG associaram-se a maior risco de infeção nosocomial,²⁻⁴ pois quanto mais imaturos os RN, maior a necessidade de recurso a procedimentos invasivos (cateterismo venoso central e periférico, nutrição parentérica, ventilação mecânica, exposição a antibioterapia de largo espetro), que aliados à imaturidade do sistema imunológico e das funções

de barreira da pele, mucosas e trato gastrointestinal facilitam a colonização e invasão por microrganismos potencialmente patogénicos. A associação entre a sépsis neonatal e o aumento da mortalidade e morbilidade neonatal é amplamente conhecido.¹⁻⁹ Neste estudo e após ajuste para IG e PN, verificou-se, tal como noutros estudos,^{6,8,17} que a sépsis se associou a maior ocorrência de LPVQ, maior duração de ventilação mecânica²⁻⁴ e pior evolução com óbito / défice grave.^{6,7,9,25-31} A associação entre sépsis e LPVQ já foi demonstrada em diversas publicações.^{10,11,15-24} A lesão da substância branca pode ser atribuída à lesão das células precursoras dos oligodendrócitos que são sensíveis aos radicais livres, citocinas inflamatórias geradas durante o período de isquemia e reperfusão.¹⁴⁻²⁴ No entanto, neste estudo não foi possível avaliar a presença de leucomalácia difusa, não quística, pois não foi realizada ressonância magnética cerebral, exame de eleição para o seu diagnóstico.⁴⁵ A associação entre sépsis e ventilação mecânica pode ser explicada, por um lado pela presença de um dispositivo invasivo, fator de risco para infeção e, por outro lado, por traduzir a necessidade de ventilação que alguns RN apresentam no contexto da sépsis.

A sépsis associou-se a uma frequência mais elevada de défices graves do neurodesenvolvimento aos 24 meses, resultado semelhante aos reportados em estudos anteriores.^{6-9,25-31}

Ao contrário de outros estudos não foi verificada associação com significado estatístico entre a sépsis e a PC,^{6,8,9,12,25,26} possivelmente devido ao tamanho da amostra.

Tabela 2. Características dos recém-nascidos com e sem sépsis (n = 367)

	Com sépsis (n = 73)	Sem sépsis (n = 294)	p	OR (IC)	ORa
Sexo masculino, n (%)	38 (50)	162 (55)	ns		
Gemelaridade, n (%)	18 (29)	84 (29)	ns		
Cesariana, n (%)	50 (68)	190 (64)	ns		
PN < 1000 g, n (%)	29 (47)	51 (18)	< 0,001	3,9 (2,1-7)	
PN (média ± DP)	988 ± 247	1274 ± 329	< 0,001		
IG < 28 S, n (%)	22 (35)	32 (11)	< 0,001	4,2 (2,2-7,9)	
IG (média ± DP)	27,8 ± 2	29,7 ± 2,1	< 0,001		
Reanimação neonatal, n (%)	53 (73)	127 (43)	< 0,001	3,4 (1,9-6)	1,7 (0,9-3,3)
CRIB > 4	30 (41)	41 (14)	< 0,001	4,3 (2,4-7,6)	1,1 (0,5-2,4)
CRIB (média ± DP)	4,4 ± 0,4	1,4 ± 2	< 0,001		
LIG, n (%)	18 (25)	73 (25)	ns		
VMC > 24 horas, n (%)	44 (60)	50 (17)	< 0,001	7,4 (4,2-12)	3,8 (2-7,4)
Dias de ventilação (média ± DP)	7,2 ± 12,2	1,1 ± 3,7	< 0,001		
DBP, n (%)	8 (11)	4 (1)	0,004	9,1 (2,6-31)	2,2 (0,5-9)
PCAHS, n (%)	17 (23)	22 (7)	0,004	3,7 (1,8-7,4)	1,3 (0,6-3)
Hipotensão, n (%)	18 (25)	27 (9)	0,001	3,2 (1,6-6,2)	1,6 (0,7-3,4)
EN, n (%)	8 (11)	4 (1)	0,004	9,1 (2,6-31)	2,0 (0,6-8)
LPVQ, n (%)	8 (11)	4 (1)	< 0,001	9,1 (2,6-31)	8,3 (2,1-31)
HIPV ≥ 3, n (%)	11 (15)	13 (4)	0,003	3,8 (1,6-8,9)	2,2 (0,8-6,1)
ROP ≥ 3, n (%)	3 (4)	4 (1)	ns		
Dias de internamento (média ± DP)	44,5 ± 28	22 ± 18	< 0,001		
Óbitos, n (%)	11 (15)	14 (5)	0,004	3,5 (1,5-8,1)	1,1 (0,3-2,8)
Défice grave / óbito, n (%)	25 (35)	35 (13)	< 0,001	3,6 (2-6,7)	2,1 (1,1-4,3)

CRIB - Clinical Risk Index for Babies; DBP - displasia broncopulmonar; DP - desvio padrão; EN - enterocolite necrosante; HIPV - hemorragia intra e periventricular; IC - intervalo de confiança; IG - idade gestacional; LIG - leve para a idade gestacional; LPVQ - leucomalácia periventricular quística; ns - não significativo; PCAHS - persistência de canal arterial hemodinamicamente significativo; PN - peso ao nascimento; ROP - retinopatia da prematuridade; VMC - ventilação mecânica convencional; OR - odds ratio; ORa - odds ratio ajustada à idade gestacional e peso ao nascimento.

No estudo presente, a área da fala e linguagem foi a mais afetada; contudo, é conhecido que na população geral o atraso isolado da linguagem pode ser considerado uma variante do normal, atingindo cerca de 10-15% das crianças.⁴⁶ Por outro lado, o desenvolvimento da linguagem ocorre em paralelo com o desenvolvimento cognitivo e pode ser um primeiro sinal de alarme,⁴⁷ pelo que se salienta a importância de estudos longitudinais. Tem sido sugerido que para além da lesão cerebral secundária à resposta inflamatória que a sépsis desencadeia, outras comorbilidades podem agravar o prognóstico, nomeadamente a DBP e a hipotensão.⁸ Neste estudo apenas se verificou associação entre a sépsis e a LPVQ. Na avaliação que foi feita dos fatores de risco para défice grave no neurodesenvolvimento, identificaram-se como fatores de risco independentes a LPVQ, o baixo nível de escolaridade materna, a DBP e o transporte pós-natal

para uma maternidade de apoio diferenciado, tal com já encontrado noutros estudos.⁴⁸⁻⁵⁰

O baixo nível educacional na mãe associa-se a pior desempenho cognitivo, quer nos RN de termo, quer nos pré-termo.⁵⁰ Os RN submetidos a transporte pós-natal para uma unidade de apoio perinatal diferenciado apresentaram maior risco de não terem efetuado corticoterapia pré-natal, bem como de lesão cerebral associada ao transporte e, conseqüentemente, de apresentar mais sequelas no neurodesenvolvimento.^{50,51}

Tal como noutros estudos verificou-se como fator de risco para défice grave a DBP.⁵⁰ As crianças com DBP estão expostas a episódios de hipóxia, hipercapnia e acidose respiratória, que podem provocar hipoperfusão cerebral e, conseqüentemente, favorecer o desenvolvimento de lesões cerebrais e alterações do desenvolvimento neuropsicomotor.

Tabela 3. Neurodesenvolvimento aos 24 meses (n = 315)

	RN com sépsis (n = 60)	RN sem sépsis (n = 255)	P	OR (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Paralisia cerebral, n (%)	6 (10)	12 (5)	ns		
QGD, média ± DP	90,8 (± 14)	95,8 (± 11,9)	0,009		
QGD < 70, n (%)	7 (12)	10 (4)	0,026	3,2 (1,2-8,8)	3 (0,9-9,7)
Locomoção < 2 DP, n (%)	2 (3)	9 (3,5)	ns		
Manipulação < 2 DP, n (%)	4 (7)	5 (2)	ns		
Visão < 2 DP, n (%)	3 (5)	8 (3)	ns		
Audição e linguagem < 2 DP, n (%)	7 (12)	9 (3,5)	0,018	3,6 (1,4-10,1)	3,2 (0,9-10)
Fala e linguagem < 2 DP, n (%)	9 (15)	12 (5)	0,008	3,5 (1,4-8,9)	2,8 (1,01-7,9)
Interação social < 2 DP, n (%)	1 (2)	5 (2)	ns		
Autonomia < 2 DP, n (%)	2 (3)	6 (2)	ns		
Cognição < 2 DP, n (%)	3 (5)	10 (4)	ns		
Surdez com implante, n (%)	3 (5)	1 (0,4)	0,023	13,3 (1,3-133)	8 (0,6-103)
Cegueira, n (%)	0 (0)	1 (0,4)	ns		
Défice grave, n (%)	14 (23)	22 (9)	0,002	3,2 (1,5-6,9)	3 (1,3-7,1)

DP - desvio padrão; IC - intervalo de confiança; ns - não significativo; OR - odds ratio; ORa - odds ratio ajustada à idade gestacional e peso ao nascimento; QGD - quociente global de desenvolvimento

Tabela 4. Fatores de risco associados a défice grave do neurodesenvolvimento (n = 315)

	Défice grave (n = 36)	Sem défice (n = 279)	P	OR (IC 95%)	ORa (IC 95%)
IG, semanas media (± DP)	29 (± 2,3)	29,6 (± 2,1)	ns		
PN, g media (± DP)	1183 (± 384)	1236 (± 306)	ns		
Corticoide pré-natal, n (%)	27 (75%)	248 (89%)	0,018	2,6 (1,1-6,1)	ns
Outborn n (%)	9 (25%)	33 (12%)	0,029	2,4 (1,08-5,7)	5,2 (1,2-21,8)
Género masculino, n (%)	23 (64%)	149 (53%)	ns		
CRIB ≥ 5, n (%)	10 (29%)	33 (13,5%)	0,019	2,5 (1,1-5,7)	ns
Gemelaridade, n (%)	14 (39%)	74 (26%)	ns		
Cesariana, n (%)	23 (64%)	188 (67%)	ns		
LIG, n (%)	11 (31%)	67 (24%)	ns		
Reanimação neonatal, n (%)	17 (47)	80 (29)	0,034	2,2 (1,1-4,4)	ns
VMC, n (%)	20 (56)	105 (38)	0,047	2,0 (1,03-4,1)	ns
DBP, n (%)	4 (12)	6 (2)	0,018	5,7 (1,5-21,5)	6,7 (1,1-42,9)
Sépsis neonatal, n (%)	14 (39)	46 (16)	0,001	3,2 (1,5-6,7)	ns
ROP > 3, n (%)	2 (6%)	4 (1,5)	ns		
HIPV > 3, n (%)	6 (17%)	8 (3%)	0,002	6,7 (2,2-20,8)	ns
LQPV, n (%)	10 (28%)	2 (1%)	< 0,0001	53,2 (11,0-256,2)	34,1(5,1-227,7)
Antibioterapia > 5 dias, n (%)	24 (67%)	152 (54%)	ns		
Mãe com escolaridade básica, n (%)	12 (33)	33 (13)	0,001	3,3 (1,5-7,4)	4,8 (1,7-12,9)

CRIB - Clinical Risk Index for Babies; DBP - displasia broncopulmonar; IC - intervalo de confiança; DP - desvio padrão; HIPV - hemorragia intra e periventricular; IG - idade gestacional; LIG - leve para a idade gestacional; LPVQ - leucomalácia periventricular quística; ns - não significativo; PN - peso ao nascimento; ROP - retinopatia da prematuridade; VMC - ventilação mecânica convencional; OR - odds ratio; ORa - odds ratio após regressão logística das variáveis com significado estatístico na análise univariável.

Neste estudo, a sépsis neonatal não foi identificada como fator de risco independente para défice grave no neurodesenvolvimento aos 24 meses, facto que se julga ser devido à associação existente entre a sépsis e a LPVQ, pois no modelo de regressão logística se for retirada a LPVQ a sépsis mantém o significado estatístico.

De referir como limitações deste estudo o facto de se tratar de uma análise retrospectiva, em que não foram avaliadas alterações placentárias (nomeadamente corioamnionite / infeção intrauterina) nem ecográficas (alterações de fluxos nas artérias uterinas e cerebral média), a escala utilizada para avaliação do neurodesenvolvimento e a idade da avaliação do desenvolvimento. Com efeito, é sabido que sinais mais específicos, como défices da atenção, da memória, da função executiva, do comportamento e da aprendizagem académica poderão apenas ser evidentes na idade escolar.

Os autores sugerem a realização de um estudo multicêntrico, em que seja possível, com um maior número de casos, demonstrar a associação entre a sépsis neonatal, as lesões da substância branca e os défices graves do neurodesenvolvimento. Seria também de interesse avaliar o impacto no neurodesenvolvimento das infeções neonatais distribuídas por microrganismos. Alguns estudos associam a sépsis por Gram negativos e fungos a maior risco de sequelas no neurodesenvolvimento.^{6,7,9,10,29-31}

Resumindo, a sépsis neonatal associou-se a maior ocorrência de LPVQ e a um maior risco de evolução desfavorável (morte / défice grave) nos RNMBP estudados.

A prevenção da sépsis neonatal deve ser um motivo de preocupação diário, devendo ser implementadas / intensificadas todas as medidas de forma a reduzir a incidência de sépsis nesta população tão vulnerável de recém-nascidos.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Cristina Resende
mcrisrina.resende@gmail.com

Recebido: 04/10/2014

Aceite: 26/02/2015

Referências

1. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW neonates: Studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003;4:293-301.
2. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late onset sepsis in VLBW neonates: The experience of the NICHD. *Pediatrics* 2002;110: 285-91.
3. Downey LC, Smith PB, Benjamin DK Jr. Risk factors and prevention of late onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev* 2010;86:7-12.
4. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very low birth weight infants from a large group of neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2012;88:569-74.
5. Stoll BJ, Hansen N, Higgins R, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635-39.
6. Stoll BJ, Hansen N, 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.
7. Hentges CR, Silveira RC, Procianny RS, Carvalho CG, Filipowski GR, Fuentesfria RN, et al. Association of late onset sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr* 2014;90:50-7.
8. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19: 290-7.
9. Schlapbach LJ, 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.
10. Volpe J. Postnatal sepsis, necrotizing enterocolitis, and the critical role of systemic inflammation in white matter injury in premature infants. *J Pediatr* 2008;153:160-3.
11. Volpe J. Brain injury in premature infants a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8:110-24.
12. Wheeler M, Rennie JM. Perinatal infection is an important

- risk factor for cerebral palsy in very low birth weight infants. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:364-7.
13. Vigilância nacional da paralisia cerebral aos 5 Anos. Crianças nascidas entre 2001 e 2003 [consultado em 25 outubro 2014]. Disponível em http://www.neuropediatria.pt/pdf/Relatorio_PVNPC5A_2001-2003_obra_completa_v2.pdf
 14. Arpino C, D'Argencio L, Ticconi C, Di Paolo A, Stellan V, Lopez L, et al. Brain damage in preterm infants: etiological pathways. *Ann Ist Super Sanita* 2005;41:229-37.
 15. Khwaja O, Volpe P. Pathogenesis of cerebral with mater injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F153-61.
 16. Polin R. Systemic infection and brain injury in the preterm infant. *J Pediatr* 2008;3:188-91.
 17. Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, Costa CS. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr* 2008;84:211-6.
 18. Argyropoulou MI. Brain lesions in preterm infants: Initial diagnosis and follow-up. *Pediatr Radiol* 2010;40:811-8.
 19. Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, Zientara GP, Barnes PD, et al. Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. *Ann Neurol* 1999;46:755-60.
 20. Mallard C, Wang X. Infection-induced vulnerability of perinatal brain injury. *Neurol Res Int* 2012;20112:102153.
 21. Silveira RC, Procianoy RS. Lesões isquêmicas cerebrais no recém-nascido pré-termo de muito baixo peso. *J Pediatr* 2005;81:S23-32.
 22. Duncan JR, Cock ML, Scheerlinck JP, Westcott KT, McLean C, Harding R, et al. White matter injury after repeated endotoxin exposure in premature ovine fetus. *Pediatr Res* 2002;52:941-9.
 23. Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich AJ, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics* 2008;122:299-305.
 24. Chau V, Brant R, Poskitt KJ, Tam EW, Synnes A, Miller SP. Postnatal infection is associated with widespread abnormalities of brain development in premature newborns. *Pediatr Res* 2012;71:274-9.
 25. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Pediatrics* 2013;132:e372-80.
 26. Ferreira RC, Mello RR, Silva KS. Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr* 2014;90:293-9.
 27. Alshaikh B, Yusuf K, Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2013;33:558-64.
 28. van Vliet EO, Kieviet JF, Oosterlaan J, Elburg RM. Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birth-weight infants: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013;167:662-8.
 29. De Haan TR, Beckers L, de Jonge RC, Spanjaard L, van Toledo L, Pajkrt D, et al. Neonatal gram negative and Candida sepsis survival and neurodevelopmental outcome at the corrected age of 24 months. *PLoS ONE* 2013;8:e59214.
 30. Adams-Chapman I, Bann CM, Das A, Goldberg RN, Stoll BJ, Walsh MC, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with Candida infection. *J Pediatr* 2013;163:961-7.
 31. Alshaikh B, Yee W, Lodha A, Henderson E, Yusuf K, Sauve R. Coagulase-negative staphylococcus sepsis in preterm infants and long-term neurodevelopmental outcome. *J Perinatol* 2014;34:125-9.
 32. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr* 2008;153:170-5.
 33. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.
 34. International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993;342:193-8.
 35. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
 36. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: Therapeutic decisions based on clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
 37. Taborda A, Pereira A, Graça A, Conceição C, Faria C, Trindade C, et al. Revisão do consenso de neuro-imagiologia neonatal [consultado em 25 outubro 2014]. Disponível em http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/2013_Neuroimagiologia_RN.pdf
 38. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of newborn*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.p.428-93.
 39. De Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49:1-6.
 40. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
 41. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: The definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007;49:8-14.
 42. Salazar A, Guedes A, Álvares S, Baptista MJ, Soares P, Morais S, et al. Consenso nacional abordagem diagnóstica e terapêutica da persistência do canal arterial no recém-nascido pré-termo [consultado em 25 outubro 2014]. Disponível em http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos/Persistencia_Canal_Arterial_RN_Pre_Termo_2010.pdf
 43. Seabra L, Oliveira E, Branco M. Hipotensão [consultado em 25 outubro 2014]. Disponível em <http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/File/Hipotensao.pdf>
 44. Bellman MH, Lingam S, Aukett A. *Schedule of growing skills II: User's guide*. 2nd ed. London: NFER; 2008.
 45. Ortinau C, Neil J. The neuroanatomy of prematurity: normal brain development and the impact of preterm birth. *Clin*

Anat 2015;28:168-83.

46. Castelo TM, Fernandes B. Sinais de alarme do desenvolvimento. Saúde Infant 2009;31:12-7.

47. Marston L, Peacock JL, Calvert SA, Greenough A, Marlow N. Factors affecting vocabulary acquisition at age 2 in children born between 23 and 28 weeks' gestation. Dev Med Child Neurol 2007;49:591-6.

48. Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P, EPIPAGE Nord-Pas-de-Calais Study Group. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de Calais EPIPAGE Cohort. Pediatrics 2006;117: 357-66.

49. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Marret S , Pierrat V,

Vieux R, et al. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. Acta Paediatr 2011;100:370-8.

50. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR, EPICure Study Group. The EPICure study: Associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:F134-40.

51. Laughon M, O'Shea MT, Allred EN, Bose C, Kuban K, Van Marter LJ, et al. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. Pediatrics 2009;124 637-48.