

Brunnella Alcantara Chagas de Freitas<sup>1,2</sup>, Mirene Peloso<sup>1</sup>, Lilyane Damasceno Manella<sup>3</sup>, Sylvia do Carmo Castro Franceschini<sup>4</sup>, Giana Zarbato Longo<sup>4</sup>, Andréia Patrícia Gomes<sup>1</sup>, Rodrigo Siqueira-Batista<sup>1</sup>

## Sepse tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal: análise de três anos

*Late-onset sepsis in preterm children in a neonatal intensive care unit: a three-year analysis*

1. Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa - UFV - Viçosa (MG), Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação, Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa - UFV - Viçosa (MG), Brasil.
3. Programa de Residência em Pediatria, Universidade Federal de Viçosa - UFV - Viçosa (MG), Brasil; Hospital São Sebastião - HSS - Viçosa (MG), Brasil.
4. Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa - UFV - Viçosa (MG), Brasil.

Trabalho realizado no Departamento de Nutrição e Saúde e no Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa - UFV - Viçosa (MG), Brasil.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 18 de Novembro de 2011  
Aceito em 1º de Março de 2012

### Autor correspondente:

Brunnella Alcantara Chagas de Freitas  
Universidade Federal de Viçosa  
Departamento de Medicina e Enfermagem (DEM)  
Avenida P. H. Rolfs s/n - Campus Universitário  
CEP: 36571-000 - Viçosa (MG), Brasil.  
Fone: (31) 3899-3738  
E-mail: brupediatria@gmail.com

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a prevalência, os fatores e os agentes etiológicos associados à sepsis neonatal tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal.

**Métodos:** Estudo transversal, de dados secundários de prontuários de pré-termos admitidos em uma unidade de terapia intensiva neonatal, no triênio 2008-2010. Caracterizou-se a variável desfecho sepsis neonatal tardia pelos critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Empregaram-se os testes do Qui-quadrado de Pearson, exato de Fisher ou Qui-quadrado de tendência linear para as variáveis qualitativas. Considerou-se significativa  $p < 0,05$ . Realizaram-se análises bivariadas e multivariadas entre as variáveis independentes e a dependente, obtendo-se como medida de efeito as razões de prevalências, considerando-se  $p < 0,20$ .

**Resultados:** Participaram do estudo 267 prematuros. Destes, 28,5% evoluíram com sepsis tardia, com positividade de hemocultura em 17,1%. Evoluíram a óbito 8,2% dos pré-termos e, destes, 68,2% eram do grupo sepsis. Associaram-se à hemocultura positiva três óbitos, todos com a participação de Gram-negativos.

Na análise bivariada para o desfecho sepsis tardia observou-se que, à medida que decresceram a idade gestacional e o peso ao nascer, houve aumento de sua prevalência. A duração de ventilação mecânica e de cateter central de inserção periférica por períodos iguais ou superiores respectivamente a 10 e 11 dias se associaram ao desfecho sepsis neonatal tardia em 80,8% e 76,2% dos pré-termos. Na análise multivariada, permaneceu como fator associado à sepsis tardia o tempo de cateter central de inserção periférica igual ou superior a 11 dias. Houve maior participação dos Gram-negativos como agentes etiológicos, sendo mais frequentes a *Klebsiella pneumoniae* e a *Escherichia coli*.

**Conclusões:** A sepsis tardia mantém-se uma preocupação por sua prevalência nas unidades de terapia intensiva e pela associação a procedimentos invasivos a que são submetidos os pré-termos. Ressaltam-se a tendência à emergência dos Gram-negativos na participação da sepsis neonatal tardia e a necessidade de melhores e mais eficientes métodos para identificar os quadros de sepsis comprovada.

**Descritores:** Sepsis; Unidades de terapia intensiva neonatal; Prematuro; Microbiologia

### INTRODUÇÃO

A incidência de prematuridade tem aumentado em muitos países, tornando-se uma relevante preocupação em termos de saúde pública.<sup>(1)</sup> Neste contexto, descrevem-se aumento da sobrevivência e do tempo de permanência de pré-termos com menores pesos ao nascimento e de menores idades gestacionais em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), e, paralelamente, a maior ocorrência de sepsis neonatal tardia, cuja incidência varia de 16% a 50%.<sup>(2-6)</sup>

Como recém-nascidos progressivamente mais imaturos estão sobrevivendo, o espectro de doenças infecciosas tem mudado em resposta à prática médica atual responsável por este sucesso e pelas pressões seletivas sobre os microrganismos. Os sobreviventes de muito baixo peso têm um risco significativo para adquirir infecções e microrganismos que se pensavam ser aparentemente benignos e não patogênicos são agora comumente aceitos como patógenos. Neste contexto, deve-se considerar o nível de maturidade e a idade do recém-nascido, bem como a intensidade dos cuidados necessários.<sup>(5)</sup>

Vem se observando tendência a mudanças no perfil de agentes etiológicos, com aumento da participação dos germes Gram-negativos, os quais se associam a maior mortalidade, principalmente entre prematuros de muito baixo peso ao nascer,<sup>(5,7-9)</sup> com variações entre 19 a 24%.<sup>(7,8,10,11)</sup>

Para entender as mudanças na epidemiologia da sepse neonatal tardia, é necessário familiarizar-se com a mudança na história das UTIN. Torna-se imperiosa a identificação dos fatores de risco e o estabelecimento de estratégias para redução da sepse tardia, as quais devem ser continuamente revistas, no sentido de diminuição da colonização.<sup>(12)</sup> Neste aspecto, a higienização das mãos ocupa posição central, mas também devem ser consideradas como práticas potencialmente eficazes a nutrição, cuidados com a pele, cuidado respiratório, com o acesso vascular, além da manipulação mínima e do diagnóstico adequado.<sup>(13-15)</sup>

Destarte, o presente artigo objetiva avaliar a prevalência, os fatores e os agentes etiológicos associados à sepse neonatal tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal.

## MÉTODOS

### Características do estudo

Estudo transversal, de dados secundários de prontuários de pré-termos admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) do Hospital São Sebastião (HSS), de primeiro de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV), sob o protocolo N°063/2011.

### Casuística

O HSS, situado em Viçosa-MG, tornou-se referência hospitalar para atendimento à gestante de alto risco em 2009. A UTIN foi inaugurada em março de 2004, atende pacientes provenientes do próprio hospital como também da micro e macrorregião, possui nove leitos e totalizou, até dezembro de 2010, 1059 atendimentos. Incluíram-se no estudo os prematuros que permaneceram hospitalizados após dois dias de vida,

sendo acompanhados até a alta ou óbito, independentemente de terem nascido em outra instituição. Excluíram-se aqueles que evoluíram com alta ou óbito antes de dois dias de vida.

### Variáveis analisadas

A variável desfecho foi categorizada em dois grupos de pré-termos: o que evoluiu com sepse neonatal tardia (denominado grupo sepse – GS) e o grupo que não a apresentou (grupo não-sepse – GNS).

Caracterizou-se sepse neonatal tardia como aquela ocorrida após as primeiras 48 horas de vida do pré-termo, conforme critérios preconizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).<sup>(3,16)</sup> Ressalta-se que se mantiveram os critérios adotados na unidade no período estudado. Dessa forma, definiu-se sepse clínica como pelo menos um dos critérios clínicos (apnéia, bradicardia, instabilidade térmica, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica, hipoatividade/letargia) associado(s) a todos os seguintes critérios: a) hemograma com  $\geq 3$  parâmetros alterados e/ou proteína C reativa quantitativa alterada, b) hemocultura não realizada ou negativa, c) ausência de evidência de infecção em outro sítio, d) terapia antimicrobiana instituída pelo médico assistente.<sup>(16)</sup> Definiu-se sepse confirmada bacteriologicamente quando houve positividade da hemocultura, esta obtida por única coleta com volume de pelo menos 1 ml.<sup>(17)</sup>

Na unidade neonatal avaliada utilizou-se o caldo de hemocultura *brain heart infusion* (BHI) e, caso houvesse crescimento após 24 horas de incubação, realizaram-se o método de Gram e a semeadura em meios convencionais de microbiologia de acordo com o resultado (agár-chocolate, ágar-ágar) com posterior tipagem e antibiograma.

A idade gestacional (IG) foi definida como a melhor estimativa entre a ultrassonografia gestacional precoce (menor que 20 semanas), data da última menstruação, anotação obstétrica e exame clínico.<sup>(7)</sup> As idades gestacionais foram categorizadas em menores de 28 semanas (prematuros extremos), 28-31 semanas (muito prematuros) e maiores ou iguais a 32 semanas (prematuros moderados).<sup>(18)</sup>

O peso ao nascer foi classificado como extremo baixo peso (EBP) ou peso ao nascer menor que 1000g, muito baixo peso (MBP) ou peso ao nascer entre 1000 e 1499g, baixo peso (BP) ou peso ao nascer entre 1500 e 2499g, e uma última categoria, que incluiu os nascidos com peso igual ou superior a 2500g.<sup>(18)</sup>

Outras variáveis analisadas foram dicotomizadas em sim ou não, a saber: recém-nascido proveniente de outra instituição, parto cesáreo, Apgar inferior a sete no quinto minuto de vida, tempo de ventilação mecânica (VM) por período igual ou superior a 10 dias e tempo de cateter central de inserção

periférica (PICC) por período igual ou superior a 11 dias e realização de procedimento cirúrgico. O sexo (masculino ou feminino) também foi analisado.

A curva ROC (*receiver operating characteristic*) foi utilizada para definir os melhores pontos entre os tempos de ventilação mecânica (VM) e de cateter central de inserção periférica (PICC) para a ocorrência de sepse tardia.

### Análise estatística

Os dados foram obtidos dos prontuários por meio de formulário semiestruturado construído para o estudo. Calculou-se o tamanho amostral pelo Stat Calc Epi Info 7.0 e, considerando-se prevalência de 24%, nível de confiança de 95% e um erro amostral de 4%, seriam necessários 265 pacientes.

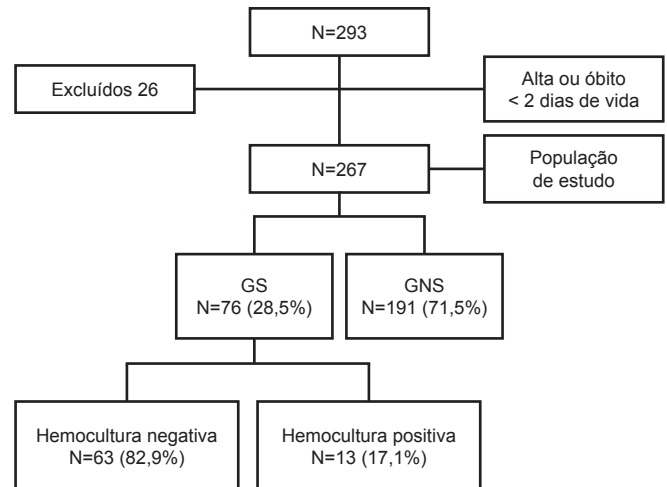
Empregaram-se os testes do Qui-quadrado de Pearson, exato de Fisher ou Qui-quadrado de tendência linear para as variáveis qualitativas. Considerou-se significativo  $p < 0,05$ . Foram realizadas análises bivariadas e multivariadas entre as variáveis independentes e a dependente, obtendo-se como medida de efeito as razões de prevalências (RP) por meio da regressão de Poisson, considerando-se  $p < 0,20$ .<sup>(19)</sup> Utilizaram-se os Programas SPSS versão 17.0 e Stata versão 9 para análise estatística.

## RESULTADOS

No período de estudo, admitiram-se 502 pacientes na unidade avaliada (47,4% da população total admitida desde sua inauguração), sendo 336 pré-termos (66,9%), dos quais encontraram-se prontuários de 293. Destes, incluíram-se 267 neonatos pré-termo, por preencherem os critérios de inclusão.

A sepse neonatal tardia apresentou-se em 28,5% (76/267) dos pré-termos, com positividade de hemocultura em 17,1% (13/76) (Figura 1). Evoluíram para óbito 22 pré-termos (8,2%) e, destes, 68,2% estiveram no GS. Associaram-se à hemocultura positiva três óbitos, com a participação de Gram-negativos: aos cinco dias de vida (*E. coli*), aos oito dias de vida (*Pseudomonas spp*) e aos nove dias de vida (*Klebsiella pneumoniae*). Destes óbitos, dois ocorreram entre os muito prematuros e um entre os prematuros extremos.

Quanto às características da população de pré-termos, a terminação do parto foi cesárea em 63,1%, 17,6% haviam nascido em outro hospital, 54,5% eram do sexo masculino e 9,5% apresentaram Apgar inferior a sete no 5º minuto de vida. Eram prematuros extremos 11,2%, 31,1% muito prematuros e 57,7% prematuros moderados. Eram de EBP 12,4%, MBP 32,2% e BP 41,9% da população, enquanto os restantes 13,5% nasceram com peso igual ou superior a 2500g. Mantiveram-se em uso de cateter central de inserção periférica (PICC) por período igual ou superior a 11 dias



**Figura 1 – Pré-termos admitidos e população de estudo.**

GS - grupo sepse; GNS - grupo não-sepse.

25,1% dos prematuros, enquanto 17,6% permaneceram em ventilação mecânica (VM) por período igual ou superior a 10 dias. Nove pacientes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos (3,4%).

Na tabela 1 buscou-se verificar associação entre o desfecho sepse neonatal tardia e características da população de pré-termos. Observou-se que não houve diferenças entre os grupos (GS e GNS) para as seguintes variáveis: pré-termos provenientes de outras instituições, parto cesáreo e sexo ( $p > 0,05$ ). Entretanto, ao analisar as categorias de idade gestacional (IG) e de peso ao nascer (PN), observou-se que, à medida que decresceram a IG e o PN, houve maior prevalência de sepse tardia ( $p < 0,0001$ ).

A utilização de VM por período igual ou superior a 10 dias e de PICC por período igual ou superior a 11 dias se associaram ao desfecho sepse neonatal tardia em 80,8% e 76,2% dos pré-termos, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Foram submetidos a procedimento cirúrgico 66,7% dos pré-termos do GS, mostrando diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,018$ ). Da mesma forma, o escore de Apgar inferior a sete no 5º minuto de vida diferiu entre os dois grupos ( $p = 0,037$ ).

Realizaram-se as análises bivariada e multivariada das variáveis explicativas para o desfecho sepse neonatal tardia que apresentaram valor de  $p < 0,20$ , cujo modelo final está demonstrado na tabela 2. A prevalência de sepse tardia foi 397% maior entre os prematuros que usaram PICC por período igual ou superior a 11 dias.

Pelos dados da figura 2 observou-se que, dentre os 76 pacientes que evoluíram com sepse neonatal tardia ( $n = 76$ ; 28,5%), 13 apresentaram hemocultura positiva para microrganismos (correspondentes a 17,1% de taxa de positividade), com maior participação dos Gram-negativos ( $n = 8$ ;

**Tabela 1 – Prevalência de sepse neonatal tardia segundo características da população de pré-termos**

Variáveis	Sepse neonatal tardia		Valor de p
	Sim (N=76), % (GS)	Não (N=191), % (GNS)	
RN de outra instituição	36,2	63,8	0,197 *
Parto cesáreo	24,7	75,3	0,105 *
Apgar < 7 no 5º minuto	47,8	52,2	0,037 *
Idade gestacional (semanas)			<0,0001 **
<28	70,0	30,0	
28-31	38,5	61,5	
32-36	14,9	85,1	
Peso ao nascer (g)			<0,0001 **
<1000	57,6	42,4	
1001-1499	44,2	55,8	
1500-2499	15,2	84,8	
≥2500g	5,6	94,4	
Gênero			0,606 *
Masculino	26,9	73,1	
Feminino	29,7	70,3	
VM ≥ 10 dias <sup>a</sup>	80,8	19,2	<0,0001 *
PICC ≥ 11 dias <sup>a</sup>	76,2	23,8	<0,0001 *
Procedimento cirúrgico <sup>b</sup>	66,7	33,3	0,018 ***

GS - grupo sepse; GNS - grupo não-sepse; RN - recém-nascido; VM - ventilação mecânica; PICC - cateter central de inserção periférica. O percentual refere-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes. Teste significante=  $p < 0,05$ .

\* Qui-quadrado de Pearson; \*\* Qui-quadrado de tendência linear ou \*\*\* teste exato de Fisher.

<sup>a</sup> calculado pela curva ROC.

<sup>b</sup> Procedimentos cirúrgicos (n=9): ileostomia (n=2), enterorrafia (n=1), laparotomia exploradora (n=1), traqueostomia (n=1), histeriorrafia (n=1), dreno de tórax (n=1), punção ventricular de alívio (n=1), biópsia hepática (n=1). Não apresentaram sepse tardia três pacientes, um submetido a ileostomia e os dois submetidos a dreno de tórax e punção ventricular de alívio.

**Tabela 2 – Análises bivariada e multivariada entre as variáveis incluídas no modelo para o desfecho sepse neonatal tardia – pré-termos**

Variáveis	RP Bruta (IC 95%)	Valor de p	RP Ajustada (IC 95%)	Valor de p
RN outro hospital		0,277		**
Não	1,00			
Sim	1,54 (0,795 – 3,01)			
Parto cesáreo		0,171		*
Sim	1,00			
Não	1,37 (0,87 – 2,17)			
Apgar <7 (5º minuto)		0,083		*
Não	1,00			
Sim	1,77 (0,93 – 3,36)			
IG (semanas)		<0,0001		*
<28	1,00			
28-31	0,55 (0,32 – 0,95)			
32-36	0,21 (0,12 – 0,38)			
MBP ***		<0,0001		*
Não	1,00			
Sim	3,73 (2,22 – 6,27)			

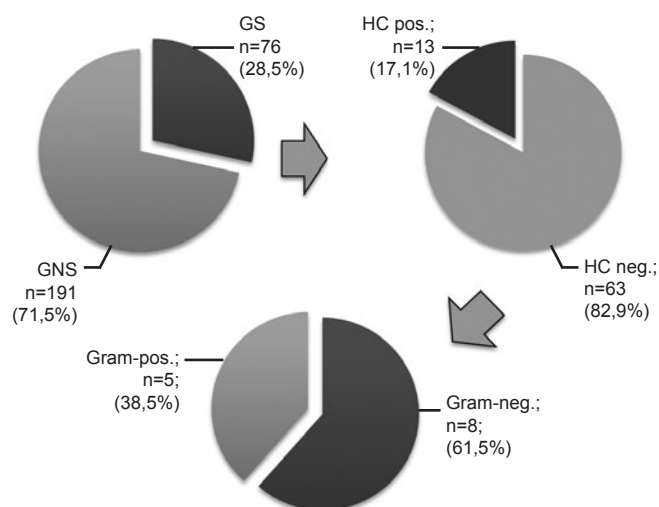
Continua...

**Tabela 2 – Continuação**

Variáveis	RP Bruta (IC 95%)	Valor de p	RP Ajustada (IC 95%)	Valor de p
VM ≥10 dias		<0,0001		*
Não	1,00			
Sim	4,68 (2,98 – 7,34)			
PICC ≥11 dias		<0,0001		<0,0001
Não	1,00		1,00	
Sim	6,09 (3,77 – 9,82)		4,97 (2,14 – 11,50)	
Procedimento cirúrgico		0,035		*
Não	1,00			
Sim	2,45 (1,06 – 5,65)			

RP - razão de prevalência; IC – intervalo de confiança; RN - recém-nascido; IG - idade gestacional; MBP - muito baixo peso ao nascer; VM - ventilação mecânica; PICC - cateter central de inserção periférica.

\* Variáveis que não se mantiveram associadas no modelo multivariado.\*\* Não incluída na análise multivariada devido ao valor de p>0,20.\*\*\* Estabelecido MBP como ponto de corte devido às baixas ocorrências no grupo exposto quando subdividido em quatro categorias. OBS: Não houve interação entre as variáveis IG e MBP.



**Figura 2 – Prevalência de seque neonatal tardia, hemoculturas positivas e microrganismos isolados – pré-termos.**

Gram-negativos (n=8)= *Klebsiella pneumoniae* (n=3), *Escherichia coli* (n=2), *Klebsiella* spp (n=1), *Enterobacter* spp (n=1), *Pseudomonas* spp (n=1).

Gram-positivos (n=5) = *Staphylococcus epidermidis* sensível à oxacilina (n=2), *Staphylococcus epidermidis* resistente à oxacilina (n=1), *Staphylococcus aureus* (n=1), *Staphylococcus saprophyticus* (n=1).

GS - grupo seque; GNS - grupo não seque; HC - hemocultura; pos - positivo; neg - negativo.

61,5%). Os agentes isolados entre os Gram-negativos foram: *Klebsiella pneumoniae* (n=3), *Escherichia coli* (n=2), *Klebsiella* spp (n=1), *Enterobacter* spp (n=1) e *Pseudomonas* spp (n=1). Corresponderam aos Gram-positivos os seguintes agentes: *Staphylococcus epidermidis* sensível à oxacilina (n=2), *Staphylococcus epidermidis* resistente à oxacilina (n=1), *Staphylococcus aureus* (n=1) e *Staphylococcus saprophyticus* (n=1). Não houve isolamento de fungos.

**DISCUSSÃO**

A seque neonatal tardia encontrada (28,5%) mostrou-se comparável a outros estudos, que variaram de 16% a 50%.<sup>(2-6)</sup> Entretanto, a taxa de positividade de hemocultura em 17,1% mostrou-se inferior a outros resultados, que variaram de 18% a 65%.<sup>(6,7,20,21)</sup>

Nos três óbitos que ocorreram relacionados à seque com hemocultura positiva participaram os Gram-negativos, o que se leva a pensar na maior mortalidade associada à presença de tais agentes, fato corroborado por Cohen-Wolkowicz et al. e Gordon et al. os quais evidenciaram maior mortalidade associada aos bacilos Gram-negativos, variando de 19 a 24%.<sup>(7,8)</sup> O estudo de Kayange et al. também encontrou associação com maior mortalidade quando a hemocultura esteve positiva.<sup>(11)</sup>

Neste estudo permaneceu como fator independente o tempo de uso de cateter central de inserção periférica associando-se à seque neonatal tardia, o que é corroborado por outros autores, que também encontraram associações entre a infecção tardia e procedimentos invasivos.<sup>(22-24)</sup>

O predomínio de Gram-negativos como agentes de seque tardia está em concordância com diferentes estudos, destacando-se a investigação de Graham et al., na qual se observou tendência em aumento da participação de bacilos Gram-negativos, agentes que, provavelmente, apresentam diferentes fatores de risco e medidas de prevenção quando comparados aos Gram-positivos e *Candida* spp.<sup>(22)</sup> Ademais, outros autores identificaram como fatores de risco à seque por Gram-negativos a permanência de acesso central e outros procedimentos invasivos, como ventilação mecânica.<sup>(10,22,25)</sup> Investigação de Nambiar et al. mostra uma maior prevalência

de Gram-negativos (43%), com predominância de *Enterobacter* spp.<sup>(26)</sup>

A maior participação da *Klebsiella pneumoniae* dentre os Gram-negativos assemelhou-se aos estudos de Tragante et al. e Meireles et al., que também evidenciaram predominância de Gram-negativos, com maior prevalência da *Klebsiella pneumoniae*.<sup>(4,21)</sup> Entretanto, alguns estudos mostraram predomínio dos Gram-positivos com participação do *Staphylococcus* coagulase negativo embora, dentre os Gram-negativos, *Pseudomonas* spp. e *Enterobacter* spp. tenham sido isolados com maior frequência.<sup>(3,6,12,27-29)</sup> Pesquisa americana, que avaliou somente os prematuros tardios, apresentou como principais agentes *S. aureus* e *E. coli*.<sup>(7)</sup>

A característica transversal e retrospectiva do estudo, que é uma limitação, impossibilita estabelecer uma relação causal e somente permite o estudo de associação, assim como se encontra sujeita a vieses de informações.

## CONCLUSÕES

A sepsé tardia mantém-se uma preocupação por sua prevalência nas unidades de terapia intensiva neonatais e pela associação a procedimentos invasivos a que são submetidos os pré-termos. Ressaltam-se a tendência à emergência dos Gram-negativos na participação da sepsé neonatal tardia e a necessidade de melhores e mais eficientes métodos para identificar os quadros de sepsé comprovada.

---

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the prevalence factors and etiologies associated with late neonatal sepsis in preterm neonates in a neonatal intensive care unit.

**Methods:** This was a cross-sectional study of secondary data pertaining to preterm neonates admitted to the neonatal

intensive care unit between 2008 and 2010 and was gathered from medical charts. The outcome variable, late neonatal sepsis, was characterized using the Brazilian national health surveillance agency criteria. Pearson's Chi-squared test, Fisher's exact test and the linear trend Chi-squared test were used to assess the qualitative variables for linear trends. The statistical significance level was set at  $p < 0.05$ . Bivariate and multivariate analyses of the independent and dependent variables were conducted to obtain a measure of the effect and prevalence ratios, considering a p-value of less than 0.20 to indicate statistical significance.

**Results:** This study included 267 preterm neonates. Of the participants, 28.5% were characterized as having late-onset sepsis. Positive blood cultures were recorded for 17.1% of the neonates. Death occurred in 8.2% of the total cases, and of these deaths, 68.2% occurred within the sepsis group. Three deaths were associated with positive blood cultures, all of which grew Gram-negative bacteria. The bivariate analysis demonstrated that as the gestational age and birth weight decreased, the prevalence of late-onset sepsis trended upward. Ten or more days on mechanical ventilation was associated with late-onset neonatal sepsis in 80.8% of cases. Peripherally inserted central catheters left in place for 11 or more days were associated with late-onset neonatal sepsis in 76.2% of cases. The multivariate analysis demonstrated that a peripherally inserted catheter left in place for less than 11 days was associated with late-onset neonatal sepsis. Gram-negative bacteria, including *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, were the most frequent causative agents.

**Conclusions:** Late sepsis remains a concern because of its prevalence in intensive care units and because it increases the number of invasive procedures that preterm children usually undergo in these units. The authors emphasize the expanding role of Gram-negative bacteria in late-onset neonatal sepsis and the need for more efficient methods to identify confirmed sepsis.

**Keywords:** Sepsis; Intensive care units, neonatal; Infant, premature; Microbiology

---

## REFERÊNCIAS

1. Barros FC, Victora CG, Barros AJ, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet*. 2005;365(9462):847-54.
2. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control*. 2007;35(3):183-9.
3. Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, Santos RM, Costa ML, Frota AC, Wey SB. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(9):772-7.
4. Tragante CR, Ceccon MEJR, Falcão MC, Seiti M, Sakita N, Vieira RA. Prevalência de sepsé por bactérias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. *Rev Paul Pediatr*. 2008;26(1):59-63.
5. Wicker L, Saslow J, Shah S, Bhat V, Sannoh S, Brandon E, et al. The effect of comprehensive infection control measures

- on the rate of late-onset bloodstream infections in very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*. 2011;28(3):227-32.
6. Pinheiro MSB, Nicoletti C, Boszczowski I, Puccini DMT, Ramos SR. Infecção hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: há influência do local de nascimento? *Rev Paul Pediatr*. 2009;27(1):6-14.
  7. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK Jr, Smith PB. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(12):1052-6.
  8. Gordon A, Isaacs D. Late onset neonatal Gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992-2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1):25-9.
  9. Alfaleh KM. Incidence of Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birth Weight Infants in a Tertiary Hospital: An ongoing challenge. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2010;10(2):227-30.
  10. Hervas JA, Ballesteros F, Alomar A, Gil J, Benedi VJ, Alberti S. Increase of Enterobacter in neonatal sepsis: a twenty-two-year study. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(2):134-40.
  11. Kayange N, Kamugisha E, Mwizambolya DL, Jeremiah S, Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. *BMC Pediatr*. 2010;10:39.
  12. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285-91.
  13. Mussi-Pinhata MM, Rego MA. Immunological peculiarities of extremely preterm infants: a challenge for the prevention of nosocomial sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Suppl):S59-68.
  14. Mussi-Pinhata MM, Nascimento SD. Neonatal nosocomial infections. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77 (Suppl 1):S81-96.
  15. Kilbride HW, Powers R, Wirtschafter DD, Sheehan MB, Charsha DS, LaCorte M, et al. Evaluation and development of potentially better practices to prevent neonatal nosocomial bacteremia. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 2):e504-18.
  16. Infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Neonatologia: critérios nacionais de infecção relacionadas à assistência à saúde. Brasília: ANVISA; 2008.
  17. Sarkar S, Bhagat I, DeCristofaro JD, Wiswell TE, Spitzer AR. A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. *J Perinatol*. 2006;26(1):18-22.
  18. Behrman RE, Butler AS, editors. Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007.
  19. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:21.
  20. Shin YJ, Ki M, Foxman B. Epidemiology of neonatal sepsis in South Korea. *Pediatr Int*. 2009;51(2):225-32.
  21. Meireles LA, Vieira AA, Costa CR. Avaliação do diagnóstico da sepse neonatal: uso de parâmetros laboratoriais e clínicos como fatores diagnósticos. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(1):33-9.
  22. Graham PL 3rd, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, Allen A, Saiman L. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2):113-7.
  23. Herrmann DMML, Amaral LMB, Almeida SC. Fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal tardia em uma unidade de terapia intensiva. *Pediatria (São Paulo)*. 2008;30(4):228-36.
  24. Pereira SM, de Almeida Cardoso MH, Figueiredo AL, Mattos H, Rozembaum R, Ferreira VI, et al. Sepsis-Related Mortality of Very Low Birth Weight Brazilian Infants: The Role of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Pediatr*. 2009;2009:427682.
  25. Aly H, Hammad TA, Ozen M, Sandhu I, Taylor C, Olaode A, et al. Nasal colonization among premature infants treated with nasal continuous positive airway pressure. *Am J Perinatol*. 2011;28(4):315-20.
  26. Nambiar S, Singh N. Change in epidemiology of health care-associated infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(9):839-42.
  27. Sadeck ESR, Ceccon MEJR. Aspectos clínicos das infecções estafilocócicas em unidade de terapia intensiva neonatal. *Pediatria (São Paulo)*. 2006;28(4):234-41.
  28. Freitas BAC, Leao RT, Gomes AP, Siqueira-Batista R. Terapia nutricional e sepse neonatal. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(4):492-8.
  29. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Calixto-Lima L, Vitorino RR, Perez MCA, Mendonça EG, et al. Sepse: atualidades e perspectivas. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(2):207-16.