

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DE RISCO MULTIVARIADA E DE SINAIS
CLÍNICOS NA SEPSE NEONATAL PRECOCE EM
RECÉM-NASCIDOS A TERMO E PREMATUROS
TARDIOS E SEU IMPACTO ECONÔMICO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

BIANCA CHASSOT BENINCASA

Porto Alegre, Brasil

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DE RISCO MULTIVARIADA E DE SINAIS
CLÍNICOS NA SEPSE NEONATAL PRECOCE EM
RECÉM-NASCIDOS A TERMO E PREMATUROS
TARDIOS E SEU IMPACTO ECONÔMICO**

ORIENTADOR: RENATO SOIBELMANN PROCIANOY

CO-ORIENTADOR: RITA DE CÁSSIA SILVEIRA

BIANCA CHASSOT BENINCASA

“A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre”

Porto Alegre, Brasil

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Benincasa, Bianca C.

Avaliação de risco multivariada e de sinais clínicos na sepse neonatal precoce em recém-nascidos a termo e prematuros tardios e seu impacto econômico / Bianca C. Benincasa. -- 2019.

87 f.

Orientador: Renato S. Procianoy.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Recém-Nascido. 2. Sepse Neonatal Precoce. 3. Antibióticos. 4. Calculadora de Sepse. 5. Análise de Custo em Saúde. I. Procianoy, Renato S., orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO

ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

26 / 03 / 2019

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Profa. Dra. Andrea Lucia Corso

Departamento de Pediatria

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Jeruza Lavanholi Neyeloff

Departamento de Vice-Presidência Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Prof. Dr. Paulo Roberto Antoniaci Carvalho

Departamento de Pediatria /PPGSCA

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

À minha família que sempre me incentivou e foi meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo amor e apoio incondicional.

Ao meu orientador e eterno professor, Prof. Dr. Renato Soibermann Procianoy, pelo brilhantismo, pela paciência e tempo dedicado.

À minha coorientadora e amiga, Profa. Dra. Rita de Cássia Silveira, pelos seus ensinamentos e entusiasmo incansável.

Ao Prof. Dr. Giacomo Balbinotto Neto, uma fonte inesgotável de idéias e sugestões, pela preciosa colaboração.

À Profa. Dra. Rosane Schlatter, essencial para a concretização desse projeto, pela disponibilidade e auxílio.

À Vania Naomi Hirakata, pelo auxílio nas análises estatísticas.

Aos meus amigos e colegas, pelo apoio e compreensão.

Ao Marcos Pacheco Simões, pelo companheirismo, carinho e paciência.

A todas as pessoas que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização desse projeto de pesquisa e dessa dissertação e que, involuntariamente, deixaram de ser nominadas.

RESUMO

Objetivos: Comparar a observação dos sinais clínicos com o uso da avaliação multivariada de risco (EOSCalc) em recém-nascidos (RNs) prematuros tardios e a termo na indicação de antibioticoterapia para sepse neonatal precoce (EOS) e estimar os custos associados.

Métodos: Estudo observacional envolvendo RNs com idade gestacional (IG) ≥ 34 semanas que receberam antibióticos nas primeiras 72 horas de vida no período de junho de 2014 a dezembro de 2016. Os critérios de exclusão foram infecções congênitas, malformações maiores e encefalopatia hipóxico-isquêmica em hipotermia terapêutica. A avaliação pela EOSCalc e pela apresentação clínica ocorreu nas primeiras 24 horas de vida. Considerados sintomáticos os RNs com a presença de três sinais de diferentes sistemas (instabilidade térmica, alterações hemodinâmicas, sintomas respiratórios, gastrointestinais, hematológicos e neurológicos, bem como avaliação subjetiva) ou de dois sinais clínicos e um fator de risco. As estimativas de custos foram realizadas por microcusteio e a análise econômica foi realizada na perspectiva do hospital. Para todas as análises foi considerado um intervalo de confiança de 95% e uma margem de erro de 5%. **Resultados:** Houve 8.321 neonatos nascidos com IG ≥ 34 semanas durante o período do estudo, 505 (6%) receberam antibióticos nas primeiras 72 horas de vida. Dentre os incluídos, 121 preencheram critérios de exclusão, resultando um total de 384 para análise final. Destes, 219 (57%) receberiam antibióticos pela EOSCalc e 64 (16,6%) pelos sinais clínicos ($p < 0.001$). A IG média foi de $39 \pm 1,9$ semanas e a média do peso ao nascer foi de 3.266 ± 588 gramas. Nove apresentaram hemocultura com identificação de germe patogênico, sendo *Streptococcus agalactiae* o mais prevalente. A incidência de EOS comprovada foi de 1,08 por mil nascidos vivos. Todos os pacientes com hemocultura positiva foram detectados, com ausência de falso-negativo em ambas as avaliações. O custo total foi estimado em R\$ 2.170.177,38 para o tratamento padrão, R\$ 1.570.877,66 para a EOSCalc e R\$ 1.188.253,09 para a observação dos sinais clínicos. Na comparação das alternativas terapêuticas, os custos foram reduzidos em 27,6% (R\$ 599.299,72) com a EOSCalc e em 45,2% (R\$ 981.924,29) com os sinais clínicos ($p < 0.001$). **Conclusão:** O uso da EOSCalc e a observação clínica rigorosa são métodos seguros e acurados no manejo de RNs com IG ≥ 34 semanas com suspeita ou em risco de EOS e ambos demonstram vantagem econômica.

Palavras-chave: Análise de Custo em Saúde. Antibióticos. Calculadora de Sepse. Recém-Nascido. Sepse Neonatal Precoce.

ABSTRACT

Objective: To compare strict observation of clinical signs with multivariate risk assessment (EOSCalc) in neonates with gestational age (GA) \geq 34 weeks in the indication of antibiotic therapy for early-onset sepsis (EOS), and to estimate associated costs. **Methods:** Observational study involving infants with GA \geq 34 weeks who received antibiotics in the first 72 hours of life from June 2014 to December 2016. Exclusion criteria were congenital infections, major malformations, and hypoxic-ischemic encephalopathy in a hypothermia protocol therapy. Evaluation by EOSCalc and clinical presentation occurred within the first 24 hours of life. Neonates with the presence of three signs of different body systems (thermic instability, hemodynamic changes, respiratory, gastrointestinal, hematologic and neurological symptoms, as well as subjective evaluation) or the presence of two clinical signs and a risk factor were considered symptomatic. Cost estimate was made using the bottom-up micro-costing method and the economic analysis from the hospital perspective. For all analyzes, a confidence interval of 95% and a margin of error of 5% were considered. **Results:** 8321 infants were born with GA \geq 34 weeks during the study period, 505 (6%) received antibiotics and 121 met exclusion criteria, resulting in a total of 384 for final analysis. The mean GA was 39 ± 1.9 weeks and the mean birth weight was 3266 ± 588 grams. Of these, 219 (57%) met criteria for antibiotic therapy by EOSCalc and 64 (16.6%) by clinical signs ($p < 0.001$). Nine had blood culture with a pathogenic germ, *Streptococcus agalactiae* was the most prevalent. The incidence of proven sepsis was 1.08 per thousand live births. All patients with positive blood culture were detected, with no false-negative results in both evaluations. The total cost was estimated at US\$ 574,121 for the standard treatment, US\$ 415,576 using EOSCalc, a reduction of US\$ 158,545 (27.6%) was observed, and US\$ 314,353 by clinical signs, achieving a reduction of US\$ 259,768 (45.2%) ($p < 0.001$). **Conclusion:** Assessment of clinical signs in the first 24 hours of life seems to be a more accurate strategy than EOSCalc in the decision of antimicrobial treatment for EOS in late term and term infants, with a significant impact in reducing associated costs, driven by of days of hospitalization.

Key words: Antibiotics. Early Neonatal Sepsis. Health Cost Analysis. Newborn. Sepsis Calculator.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Classificação da apresentação clínica EOSCalc	33
Figura 1 - Captura de tela formatada por computador do site EOSCalc	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	Academia Americana de Pediatria
AIJ	Artrite idiopática juvenil
API	Antibiótico profilaxia intraparto
BWH	<i>Brigham and Women's Hospital</i>
CAF	Cânula de alto fluxo
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
CNS	Conselho Nacional de Saúde
dL	Decilitro
DP	Desvio-padrão
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
EOS	Sepse neonatal precoce
EOSCalc	<i>Kaiser Permanente Neonatal EOS Calculator</i>
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GBS	<i>Streptococcus agalactiae</i> ou <i>Streptococcus</i> do grupo B
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IG	Idade gestacional
IL	Interleucina
INR	Razão normalizada internacional
irpm	Incursões respiratórias por minuto
I / T	Relação entre a contagem imatura e a total de neutrófilos
KPNC	<i>Kaiser Permanente Northern California</i>
L	Litro
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mm ³	Milímetro cúbico
mmHg	Milímetros de mercúrio
<i>n</i>	Tamanho da amostra
nCPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas por máscara nasal
NNT	Número necessário para tratar

OR	<i>Odds ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
p	Nível de significância
PCR	Proteína C-reativa
PCT	Procalcitonina
PICC	Cateter central de inserção periférica
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
RN	Recém-nascido
R\$	Real (moeda)
SAMIS	Serviço de Arquivo Médico e Informações em Saúde
S. aureus	<i>Staphylococcus aureus</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
Tax	Temperatura axilar
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
US\$	Dólar americano (moeda)
UTIN	Unidade de terapia intensiva neonatal
VM	Ventilação mecânica

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Graus <i>Celcius</i>
%	Porcentagem
=	Igual a
>	Maior que
≥	Maior ou igual que
<	Menor que
≤	Menor ou igual que
+	Mais
±	Mais ou menos
x	Vezes

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 SEPSE NEONATAL PRECOCE	17
2.1.1 Epidemiologia	18
2.1.2 Fatores de risco	19
2.1.3 Manifestações clínicas	21
2.1.4 Exames complementares	23
2.1.5 Avaliação e manejo	26
2.1.6 Efeitos do uso de antibióticos	28
2.2 CALCULADORA DE SEPSE NEONATAL	30
2.3 AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE	35
3 JUSTIFICATIVA	41
4 OBJETIVOS	43
4.1 GERAL	43
4.2 ESPECÍFICOS	43
5 METODOLOGIA	44
5.1 DELINEAMENTO	44
5.2 POPULAÇÃO	44
5.3 VARIÁVEIS	44
5.3.1 Variáveis clínicas	44
5.3.2 Variáveis econômicas	45
5.4 LOGÍSTICA	46
5.5 ESTIMATIVAS DE CUSTOS	49
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	50

5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	51
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
7 ARTIGO ORIGINAL	67
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	87

1 INTRODUÇÃO

A infecção bacteriana permanece sendo uma causa importante de morbimortalidade no período neonatal, isto é, nos primeiros 28 dias após o nascimento, e tem grande impacto na mortalidade infantil em todo o mundo (WHO, 2018). Os sinais clínicos no recém-nascido (RN) são inespecíficos, muitas vezes confundidos com alterações fisiológicas, capaz de envolver múltiplos sistemas. Mesmo nos casos em que inicialmente é pouco sintomática, a sepse neonatal precoce (EOS) continua a ser uma doença grave e potencialmente fatal.

A EOS é, usualmente, causada por transmissão de bactérias do trato geniturinário materno (POLIN, 2012), e os fatores associados a um maior risco incluem prematuridade, colonização materna por *Streptococcus agalactiae*, ruptura prolongada de membranas amnióticas e corioamnionite (WYNN; LEVY, 2010). O diagnóstico é um desafio devido à baixa precisão dos biomarcadores disponíveis e à apresentação clínica não exclusiva dessa condição. Até o momento, pode ser determinada apenas por cultura positiva, visto que nenhum outro teste ou achado específico identifica com segurança os RNs infectados. Em geral, a presença de fatores de risco, associada a achados clínicos ou não, tem sido utilizada para decidir quem receberá antibioticoterapia (KUZNIEWICZ *et al.*, 2016).

No entanto, como é o caso de qualquer intervenção, os antibióticos não são isentos de risco associado. Tratar um neonato não infectado significa expô-lo a drogas com potencial toxicidade e estimular o desenvolvimento de resistência antimicrobiana, além de gerar ansiedade para a família e prejudicar o vínculo com os pais, bem como a amamentação (POLIN *et al.*, 2014; WARREN; GARCIA; HANKINS, 2017). Somado a isso, há evidências de que a exposição precoce altera a microbiota da flora intestinal e está associada a doenças na infância como eczemas, alergias, obesidade, asma, doenças autoimunes e inflamatórias intestinais (AZAD *et al.*, 2014; ARVONEN *et al.*, 2015; PERSAUD *et al.*, 2015; SUN *et al.*, 2015; HIRSCH *et al.*, 2017).

Neste contexto, existe uma constante intenção em restringir a prescrição desses medicamentos. Uma abordagem mais criteriosa faz uso de um protocolo baseado na calculadora desenvolvida pela Kaiser Permanente, a Calculadora de Sepsis Neonatal (EOSCalc) (KUZNIEWICZ *et al.*, 2016), resultado da inclusão do estado clínico do neonato a um modelo preditivo que utiliza dados do nascimento para determinação do risco de EOS em RNs prematuros tardios e a termo, ou seja, naqueles nascidos com idade gestacional (IG) ≥ 34 semanas (ESCOBAR *et al.*, 2014; PUOPOLO, 2017, p. 79).

Em contrapartida, há evidências crescentes de que a avaliação rigorosa dos sinais clínicos é eficaz na detecção de neonatos em risco que necessitam de antibióticos (BERARDI *et al.*, 2015; JOSHI *et al.*, 2018). Sob esta perspectiva, independentemente de qualquer fator predisponente para EOS, seja neonatal ou materno, os RNs que parecem doentes recebem tratamento empírico ou são avaliados por exames laboratoriais (PUOPOLO; BENITZ; ZAOUTIS, 2018). No entanto, por mais promissoras que sejam essas estratégias, até o momento, não há na literatura nenhum estudo publicado que tenha avaliado sua aplicabilidade no cenário brasileiro, ou até mesmo na América Latina.

Adicionalmente, os custos associados à prestação de cuidados em saúde têm sido debatidos nas últimas décadas, em função da preocupação com a sustentabilidade dos sistemas de saúde frente às alterações demográficas e epidemiológicas da população, ao aumento da demanda pelos serviços, introdução de novas tecnologias e gastos crescentes (BRASIL, 2013; DUKHOVNY *et al.*, 2016; NUNES *et al.*, 2017). Nesse sentido, estimar os custos associados à utilização de recursos nas diferentes alternativas terapêuticas, possibilita a introdução da visão econômica como fator adicional no processo decisório clínico e preenche uma lacuna na literatura internacional face ao reduzido número de publicações sobre EOS que incluem este tema nas suas análises.

A seguir faremos uma revisão da literatura, dividida em três partes. A primeira, sobre sepsis neonatal precoce e relevância do tema, destacando os principais aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento, incluindo epidemiologia, fatores de risco, manifestações clínicas, exames complementares, avaliação e manejo, e efeitos do uso de antibióticos. Após, apresenta-se um detalhamento sobre a estratégia em questão, a calculadora EOSCalc. E, por fim, uma abordagem dos conceitos relativos à área de avaliações econômicas em saúde necessários ao entendimento das estimativas de custos desenvolvidas neste trabalho.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SEPSE NEONATAL PRECOCE

A EOS é uma infecção generalizada potencialmente fatal relacionada a fatores pré-natais e do periparto. A definição clássica abrange os primeiros 7 dias de vida, no entanto a maioria dos especialistas considera apenas as primeiras 72 horas (CDC, 2010; WESTON *et al.*, 2011; POLIN, 2012; ESCOBAR *et al.*, 2014; VAN HERK; STOCKER; VAN ROSSUM, 2016). Sua patogênese inclui a propagação de bactérias do trato geniturinário materno ao líquido amniótico e a disseminação durante o parto vaginal, com subsequente acometimento do neonato (POLIN, 2012). Ademais, pode ocorrer aspiração de líquido amniótico infectado ou passagem transplacentária de germes, resultando em uma possível infecção invasiva (JEFFERIES, 2017).

Os microrganismos responsáveis variam de acordo com a localidade e período de tempo. As bactérias mais comumente associadas são *Streptococcus agalactiae*, conhecidas como *Streptococcus* do grupo B (GBS), e *Escherichia coli* (E. coli), correspondendo respectivamente a cerca de 40% e 30% de positividade das hemoculturas segundos dados americanos (VAN HERK; STOCKER; VAN ROSSUM, 2016). Nos RNs a termo, o organismo que mais contribui para mortalidade é a E. coli, com taxas estimadas de até 10% (STOLL *et al.*, 2011; WESTON *et al.*, 2011), apesar de haver menos infecções totais do que pelo GBS, que continua sendo o principal patógeno relacionado nessa população (STOLL *et al.*, 2011). A *Listeria monocytogenes* é responsável por casos eventuais, basicamente no decorrer de um surto de listeriose (OKIKE; LAMONT; HEATH, 2013). Frequentemente vinculado a infecções de pele e ossos, o *Staphylococcus aureus* (S. aureus) tem um papel potencial na EOS (EDWARDS, 2017).

2.1.1 Epidemiologia

No mundo, cerca de metade das mortes entre crianças menores de cinco anos são RNs, evidenciando a sepse como uma das principais causas (WHO, 2018). Estima-se que mais de 1,4 milhão de mortes neonatais anuais sejam em consequência de infecções invasivas (SHANE; STOLL, 2014). No Brasil, a maior parte dos óbitos na infância concentra-se no primeiro ano de vida, sobretudo no primeiro mês, onde os ocorridos nos primeiros dias correspondem a 41% dos casos (FRANÇA *et al.*, 2017). Entre as dez principais causas de morte no país em 2015, a infecção bacteriana em RNs alcançou a quarta posição no *ranking*, com uma taxa de 1,69 por mil nascidos vivos (FRANÇA *et al.*, 2017).

A incidência de EOS nos Estados Unidos (EUA) é de aproximadamente 0,77 casos por mil nascidos vivos, com uma letalidade de 10,9% (WESTON *et al.*, 2011; JEFFERIES, 2017). Restringindo a população aos neonatos a termo, este índice cai para 0,5 (DHUDASIA; MUKHOPADHYAY; PUOPOLO, 2018). Considerando os com IG > 34 semanas ou com peso de nascimento superior a 2.500 gramas, a taxa é estimada entre 0,5 e 0,8 (JACKSON *et al.*, 2012; ESCOBAR *et al.*, 2014; KISER *et al.*, 2014; BENITZ; WYNN; POLIN, 2015). Já em regiões de baixa renda, a ocorrência de EOS pode chegar a 3,06 por mil nascidos vivos (DAGNEW *et al.*, 2012). Estudo descritivo mostrou que a frequência de infecção no período neonatal precoce entre 2012 e 2015 em Brasília foi cerca de 1,7 casos por mil nascidos vivos, e a letalidade em torno de 44% (FREITAS; ROMERO, 2017).

Aproximadamente 30% das gestantes americanas são colonizadas pelo GBS e, na ausência de qualquer intervenção, 1 a 2% dos RNs dessa população desenvolvem infecção (VERANI; SCHRAG, 2010). A eficácia da antibioticoprofilaxia intraparto (API) na prevenção da EOS é alta, porém o tempo é um fator relevante para o impacto. Existe evidência de que há algum efeito mesmo se administrada com menos de 30 minutos antes do parto, mas sua eficácia na prevenção do GBS se administrada com 2 horas é mais de 89%

(KUZNIEWICZ *et al.*, 2016). Qualquer antibiótico administrado 4 horas antes do parto é associado a um menor risco de infecção (CDC, 2010; PUOPOLO *et al.*, 2011; TURRENTINE *et al.*, 2013).

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), as taxas de doença invasiva por GBS diminuíram em 80% desde que as diretrizes de prevenção foram publicadas (CDC, 2010). Em uma coorte envolvendo mais de 700 mil neonatos, comparando os períodos de tempo antes (1997 a 2001) e depois (2002 a 2010) das recomendações de API, a incidência de EOS por GBS diminuiu de 3,5 para 2,6 casos por mil internações e a por *E. coli* permaneceu estável (1,4 por mil admissões em ambos os períodos de tempo) (BAUSERMAN *et al.*, 2013).

2.1.2 Fatores de risco

Há uma série de condições que colocam os RNs em risco de EOS. Os fatores já bem estabelecidos incluem parto prematuro, colonização por GBS, tempo de ruptura das membranas amnióticas maior ou igual a 18 horas, febre materna intraparto e outros sinais de corioamnionite (CDC, 2010; PUOPOLO *et al.*, 2011; POLIN, 2012). Essas condições são aditivas, ou seja, a presença de mais de uma aumenta a probabilidade de infecção (JEFFERIES, 2017). Por outro lado, qualquer antibiótico administrado em até 4 horas antes do parto é considerado fator de proteção (PUOPOLO *et al.*, 2011).

De acordo com as diretrizes do CDC atualizadas em 2010, a recomendação é a pesquisa de GBS por cultura reto-vaginal após as 35 semanas de gestação, sendo o manejo baseado nos resultados da triagem. As mulheres com bacteriúria documentada durante a gravidez ou com filho anterior que desenvolveu doença invasiva por esse germe devem receber API, independente da situação atual de colonização. Há também a recomendação no parto pré-termo sem investigação e nas parturientes com febre ou tempo de ruptura de

membranas amnióticas maior que 18 horas, independente da IG (CDC, 2010; PUOPOLO, 2017, p. 685).

As gestantes identificadas como colonizadas pelo GBS por meio de triagem baseada na cultura têm probabilidade 25 vezes maior de gerar um neonato com EOS do que as com avaliação pré-natal negativa (COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES *et al.*, 2011). A bacteriúria por GBS durante a gravidez está associada à colonização intensa do trato retovaginal e por isso é considerada um fator de risco significativo. Da mesma maneira, raça negra e idade materna abaixo de 20 anos estão associadas a taxas mais altas de EOS por esse germe (PUOPOLO, 2017, p. 685).

As membranas amnióticas formam uma barreira à ascensão das bactérias do trato genital materno. Em um dos primeiros estudos que avaliou fatores de risco para EOS, Boyer *et al.* (1983) demonstraram um aumento acentuado de doença causada por GBS com a bolsa rota por tempo maior que 18 horas. Uma pesquisa americana associou o rompimento das membranas amnióticas por mais de 18 horas com um acréscimo em até quatro vezes no risco de infecção por *E. coli* (SCHRAG *et al.*, 2006). Em um grande estudo envolvendo 14 hospitais americanos, a duração da ruptura das membranas apresentou relação progressivamente maior com o risco de EOS (PUOPOLO *et al.*, 2011).

Considerada critério de risco nas diretrizes do CDC e da Academia Americana de Pediatria (AAP) (CDC, 2010; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES *et al.*, 2011), a corioamnionite é uma condição inflamatória intrauterina causada pela invasão bacteriana às membranas amnióticas e está frequentemente envolvida no seu rompimento precoce (RODRIGO *et al.*, 2014). É recomendada antibioticoterapia de amplo espectro aos neonatos expostos, porém a falta de precisão no diagnóstico compromete seriamente sua confiabilidade como medida preditiva, frequentemente baseado apenas na febre materna (MALLOY, 2014); por exemplo, pode ser diagnosticada em excesso em mulheres com epidural, considerando

que cerca de 20% das pacientes submetidas a esse procedimento apresentam febre como efeito colateral (LIEBERMAN *et al.*, 1997).

A ocorrência de febre intraparto e de corioamnionite varia entre 3 e 10% ao termo (TITA; ANDREWS, 2010; FASSETT; WING; GETAHUN, 2013). A taxa de ataque para EOS nos filhos dessa população é de 1 a 3% quando recebem API, e de 5 a 8% se sem profilaxia (JACKSON *et al.*, 2012). Uma coorte envolvendo 13 centros da Califórnia mostrou que a frequência de EOS comprovada por cultura em RNs de mães com corioamnionite é cerca de 0,4% (BRAUN *et al.*, 2015). Em dois estudos americanos envolvendo neonatos com IG > 35 semanas, a proporção encontrada foi de 1,24% (JACKSON *et al.*, 2012) e 0,72% (KISER *et al.*, 2014).

2.1.3 Manifestações clínicas

A apresentação clínica da EOS é variada e inespecífica, muitas vezes confundida com alterações fisiológicas. Os sintomas vão de sutis a choque séptico grave, e habitualmente se manifestam nas primeiras 24 horas de vida. Durante o trabalho de parto, alguns sinais de sofrimento, como taquicardia fetal e líquido amniótico tinto de mecônio, podem ser indicadores iniciais. Um escore de Apgar ≤ 6 está associado a um aumento em até 36 vezes no risco de infecção, atentando a possível manifestação precoce no RN que necessita de suporte na sala de parto (EDWARDS, 2017). Entre os prematuros tardios e os a termo, a boa condição clínica ao nascer está associada a uma redução no risco de aproximadamente 70% (ESCOBAR *et al.*, 2014; KUZNIEWICZ *et al.*, 2017).

Os sintomas respiratórios são os mais comuns (PUOPOLO, 2017, p. 685). Cerca de 85% dos neonatos com EOS apresentam algum desconforto respiratório (STOLL *et al.*, 2011). Dentre esses cianose, bradipneia, taquipneia, gemência, batimento de asa nasal e graus

variados de esforço através do uso de musculatura acessória, até insuficiência ventilatória. Os quadros mais graves podem evoluir com hipertensão pulmonar persistente do RN. A apneia, que significa a pausa respiratória com duração de no mínimo 20 segundos ou então acompanhada de bradicardia ou de queda da saturação, é mais comumente associada com prematuridade e sepse tardia.

A taquicardia é um achado frequente, entretanto a bradicardia também pode ocorrer. Má perfusão e hipotensão são indicadores mais sensíveis de EOS, porém tendem a ser achados tardios. Em um estudo envolvendo 16 centros universitários nos EUA, 40% dos neonatos infectados necessitaram de expansão de volume, e 29% de vasopressor (STOLL *et al.*, 2011). Outras implicações se desenvolvem a partir de endocardite ou trombose, incluindo lesão de válvula cardíaca, embolia pulmonar e tromboembolismo séptico secundário (SIMONSEN *et al.*, 2014). Há associação de EOS com alteração das provas de coagulação e até mesmo coagulação intravascular disseminada (PUOPOLO, 2017, p. 685).

Instabilidade térmica é um sinal relativamente comum; tanto hipertermia, quando a temperatura axilar é maior que 37,5 °C, quanto hipotermia, se menor que 36,5°C. Os RNs a termo têm maior probabilidade de serem febris que os prematuros, com maior propensão a serem hipotérmicos, e a elevação da temperatura persistente nessa população é preocupante e altamente indicativa de infecção (KU; BOGGESS; COHEN-WOLKOWIEZ, 2015; EDWARDS, 2017). Sintomas gastrointestinais relacionados à EOS incluem vômitos, distensão abdominal, pouca aceitação da dieta, hepatomegalia e, em casos mais graves, íleo séptico. Icterícia sem causa aparente é encontrada em 35% dos casos (EDWARDS, 2017).

Mesmo sendo uma apresentação incomum, as crises convulsivas podem estar associadas à infecção. Em alguns casos pode haver meningite expressa por convulsões, letargia, irritabilidade, hipoatividade, tônus fraco e apneia, ou sem sintomas neurológicos específicos, ressaltando a importância da punção lombar na avaliação da EOS (KU;

BOGGESS; COHEN-WOLKOWIEZ, 2015). Estudo prospectivo realizado na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) de um centro terciário na Índia, mostrou que 38% dos RNs com crises convulsivas possuíram sepse como etiologia (ANAND; NAIR, 2014). Contudo, a coleta de líquido de rotina na avaliação de neonatos assintomáticos com risco de EOS permanece controversa.

2.1.4 Exames complementares

Frequentemente é obtido um hemograma completo na avaliação diagnóstica de EOS. Dois estudos multicêntricos encontraram uma associação de leucopenia (contagem total de leucócitos $< 5.000/\text{mm}^3$), neutropenia (contagem de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$) e I / T elevado (relação entre a contagem imatura sobre a total neutrófilos $\geq 0,2$), com sepse comprovada por hemocultura (NEWMAN *et al.*, 2010; HORNIK *et al.*, 2012). Por outro lado, o índice I / T aumentado pode ser encontrado em até 50% dos neonatos não infectados e, em vista disso, sua maior valia é o suporte para afastar EOS quando dentro da normalidade (MURPHY; WEINER, 2012; POLIN, 2012). Vale destacar que o momento da avaliação é importante, uma vez que a contagem de leucócitos pode aumentar durante as primeiras horas de vida mesmo em RNs saudáveis (NEWMAN *et al.*, 2010; POLIN, 2012).

A interpretação do leucograma no período neonatal é complexa, comprometida não só pela idade pós-natal, mas também pelo impacto do tipo de parto, IG e condições maternas. A contagem de neutrófilos é mais baixa em prematuros e naqueles nascidos de parto cesáreo (POLIN, 2012; EDWARDS, 2017). Hipertensão induzida pela gravidez e pré-eclâmpsia têm relação com neutropenia. Febre materna, asfixia neonatal, síndrome de aspiração de mecônio, pneumotórax e doença hemolítica têm sido associados à neutrofilia (contagem de neutrófilos $> 20.000/\text{mm}^3$) (PUOPOLO, 2017, p. 686). Dentre as alterações possíveis, a neutropenia tem

evidenciado maior especificidade (POLIN, 2012). Em Hornick *et al.* (2012), as sensibilidades para todos os índices de contagem de células sanguíneas foram baixas (0,3-54,5%).

Na suspeita de infecção, a avaliação seriada da proteína C-reativa (PCR) pode ser útil. Mantendo-se dentro da normalidade (< 1 mg/dL ou 10 mg/L), o diagnóstico se torna improvável. RNs com valores elevados de PCR, que se reduzem nas primeiras 48 horas após o início do tratamento, normalmente não são infectados e, geralmente, não requerem antibioticoterapia adicional se as culturas forem negativas (MUKHERJEE *et al.*, 2014; EDWARDS, 2017). No entanto, de forma isolada, a PCR não pode ser valorizada, visto que não é detectada durante as fases iniciais da doença e se eleva em quaisquer condições inflamatórias incluindo o próprio trabalho de parto, diabetes gestacional, corioamnionite, ruptura das membranas amnióticas, sofrimento fetal, asfixia perinatal, aspiração de mecônio e hemorragia intraventricular (HOFER *et al.*, 2012; HEDEGAARD; WISBORG; HVAS, 2015; EDWARDS, 2017).

Outras proteínas de fase aguda têm sido estudadas. A procalcitonina (PCT) é o peptídeo precursor da calcitonina liberado em resposta às toxinas bacterianas, sugerindo que possa ser um marcador útil na EOS (VOULOUMANOU *et al.*, 2011; EDWARDS, 2017). Contudo, seu valor no primeiro dia de vida é limitado por um aumento fisiológico após o nascimento (HEDEGAARD; WISBORG; HVAS, 2015). Em uma revisão sistemática, a sensibilidade e a especificidade da PCT para detecção de infecções bacterianas no período neonatal foram superiores a 70% (HEDEGAARD; WISBORG; HVAS, 2015). Da mesma maneira, um estudo multicêntrico mostrou que o uso sequenciado da PCT pode reduzir a duração da antibioticoterapia em RNs com suspeita de sepse quando empregado em conjunto com outros indicadores clínicos (STOCKER *et al.*, 2017).

As citocinas pró-inflamatórias, a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) estão elevados no contexto de infecção (CALDER *et al.*, 2013; ZHOU *et al.*,

2015), visto que desempenham um papel crítico na indução de proteínas de fase aguda (HEDEGAARD; WISBORG; HVAS, 2015). Da mesma maneira, a hepcidina, um peptídeo antimicrobiano relacionado a homeostase do ferro, recentemente vem sendo associada à sepse no período neonatal (WU *et al.*, 2013; HEDEGAARD; WISBORG; HVAS, 2015). Aumentos da amilóide A sérica e da expressão neutrofílica do antígeno de superfície celular CD64 tem o potencial de diferenciar RNs com e sem infecção, em um estágio inicial da doença. Em Lynema *et al.*, a sensibilidade do teste de neutrófilos CD64 foi de 87%, na identificação de 31 casos de sepse com cultura positiva (LYNEMA *et al.*, 2015).

O exame radiológico de tórax é essencial na avaliação do neonato com qualquer sintoma respiratório. Alterações causadas por líquido pulmonar fetal não absorvido ou atelectasia geralmente desaparecem dentro de 48 horas de evolução do quadro. A pneumonia apresentará anormalidades radiográficas persistentes, podendo ser acompanhada por deficiência de surfactante, gerando graus variáveis de desconforto respiratório. A ecocardiografia pode ser benéfica em alguns casos para determinar se há hipertensão pulmonar significativa ou insuficiência cardíaca associada (PUOPOLO, 2017, p. 686).

A hemocultura ainda é considerada o diagnóstico padrão-ouro e, desta maneira, o isolamento de bactérias patogênicas a única forma de certificar qualquer suspeita (EDWARDS, 2017). Contudo, os resultados só estão disponíveis após 24 a 72 horas de incubação, e a sensibilidade é por vezes considerada baixa devido à quantidade insuficiente de sangue que é amostrado de RNs (VAN HERK; STOCKER; VAN ROSSUM, 2016; PUOPOLO, 2017, p. 689). Em até 25% dos casos a pequena carga de organismos não seria detectada com volume inferior a 1 mL (SHANE; STOLL, 2013); já os sistemas automatizados de hemocultura com caldos enriquecidos identificam 94% dos microrganismos em 48 horas, mesmo com baixas contagens de colônias (LANCASTER *et al.*, 2015).

2.1.5 Avaliação e manejo

Devido ao potencial de impacto negativo e à apresentação variável, a suspeita de EOS é uma constante na rotina diária do neonatologista. Em geral, testes laboratoriais são realizados em qualquer RN com fatores de risco, independente da presença de sinais clínicos. Para os sintomáticos, recomenda-se avaliação diagnóstica completa e antibioticoterapia (CDC, 2010; PUOPOLO, 2017, p. 686). Caso a API tenha sido indicada e não administrada adequadamente, a investigação é recomendada apenas se outros fatores de risco estiverem presentes (CDC, 2010; PUOPOLO, 2017, p. 696). Considerando a possibilidade de infecção por GBS, deve-se ponderar o tratamento antibiótico se houver corioamnionite materna; abordagem consistente com as diretrizes do *Committee on the Fetus and Newborn* (COFN) da AAP e pelo CDC (2010; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES *et al.*, 2011).

Embora o objetivo com essa abordagem seja o tratamento precoce, há relato de que, para cada episódio de EOS, cerca de 200 RNs recebem antibióticos desnecessariamente (KUZNIEWICZ *et al.*, 2016). No *Brigham and Women's Hospital* (BWH) em Boston, com base nas diretrizes do CDC 2002, 15% dos neonatos inicialmente assintomáticos com IG > 35 semanas foram submetidos a investigação laboratorial de EOS e, após revisão com as recomendações de 2010, ainda 13% seria avaliado e 11% tratado empiricamente, embora dos 7.000 envolvidos, só 0,04% apresentassem infecção confirmada (MUKHOPADHYAY; EICHENWALD; PUOPOLO, 2013). Kiser *et al.* (2014) mostraram que a adesão às orientações do COFN resultou a muitos RNs avaliados para EOS em antibioticoterapia prolongada, com 20% tratados exclusivamente por dados laboratoriais anormais, apesar das culturas estéreis.

Uma outra estratégia consiste na observação dos sinais clínicos. Sob esta abordagem, independente de qualquer estimativa de risco, os neonatos que parecem doentes ao nascer e os que desenvolvem sinais de infecção nas primeiras 24 a 48 horas de vida, recebem tratamento

empírico ou são avaliados com exames de laboratório (PUOPOLO; BENITZ; ZAOUTIS, 2018). Uma coorte europeia envolvendo RNs com risco para EOS mas aparentemente bem, mostrou que o acompanhamento apenas por exame físico reduz o uso desnecessário de antibióticos e o tempo de permanência hospitalar, sem aumento de complicações graves ou adoecimento após a alta (BERARDI *et al.*, 2015).

De forma semelhante, um estudo realizado em hospitais públicos na Itália mostrou que os exames laboratoriais parecem não oferecer vantagem em neonatos a termo acompanhados clinicamente durante as primeiras 48 horas de vida (CANTONI *et al.*, 2013). Do mesmo modo, em um grande centro na Califórnia, a implementação de uma abordagem baseada apenas no exame clínico em RNs com IG \geq 34 semanas e cujas mães apresentavam corioamnionite foi associada a redução da antibioticoterapia em 55% (IC 95% 40-65%), sem associação com atraso relevante nos cuidados ou resultados adversos (JOSHI *et al.*, 2018).

Os neonatos sintomáticos devem ser tratados em ambiente especializado de cuidados intensivos com monitoramento e suporte cardiopulmonar completo, uma vez que o curso clínico pode se deteriorar rapidamente. A terapia empírica inclui ampla cobertura para organismos conhecidos na etiologia da EOS, geralmente um antibiótico betalactâmico e um aminoglicosídeo, sendo a duração do tratamento variável de acordo com o comprometimento da infecção. Usualmente ampicilina e gentamicina são a escolha inicial (PUOPOLO, 2017, p. 686), além da terapêutica de suporte de acordo com a sintomatologia de cada indivíduo.

A terapia empírica deve ser descontinuada tão logo que o curso clínico e a avaliação laboratorial excluam EOS (COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES *et al.*, 2011), e diagnósticos alternativos tem de ser considerados na suspeita de infecção bacteriana em um neonato com culturas negativas, sobretudo uma adaptação fisiológica (EDWARDS, 2017). Há mais concordância sobre a decisão de descontinuar o tratamento, visto que em RNs com fatores de risco nos quais a infecção é clinicamente improvável, pesquisa relatou que 89% dos

médicos suspenderiam os antibióticos dentro de 72 horas se as culturas se mantivessem negativas (VAN HERK *et al.*, 2016).

2.1.6 Efeitos do uso de antibióticos

O tratamento antibiótico não é isento de danos, merecendo particular preocupação. O uso inapropriado ou excessivo tem sido associado com alterações na colonização bacteriana dos neonatos, resultando na emergência de organismos resistentes e aumento das taxas de candidíase invasiva, enterocolite necrosante e mortalidade (COTTEN *et al.*, 2009; KUPPALA *et al.*, 2011; TING *et al.*, 2016), assim como do potencial de toxicidade medicamentosa. As opções terapêuticas para germes multirresistentes são frequentemente limitadas e o atraso no tratamento adequado predispõem os RNs infectados a um risco ainda maior de desfechos desfavoráveis, possível razão pela qual a resistência antimicrobiana foi recentemente postulada como responsável por cerca de 30% das mortes no mundo todo (LAXMINARAYAN *et al.*, 2016).

Além do que, coletas de exames, punções venosas e administração das medicações, podem resultar em desconforto para o paciente e potenciais complicações como infiltração, extravasamento, flebite, hematoma e infecção por germes hospitalares (BEN ABDELAZIZ *et al.*, 2017). A internação em uma UTIN pode gerar ansiedade e prejudicar o vínculo com os pais, bem como o sucesso da amamentação. Um estudo americano envolvendo cerca de 700 gestantes a termo que pretendiam amamentar e cujos filhos estavam assintomáticos, mostrou que a separação de suas mães para investigação de EOS foi significativamente associada com o início tardio da amamentação, mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão (MUKHOPADHYAY *et al.*, 2015).

Neste contexto, há um conhecimento crescente de que a exposição precoce a antibióticos altera a microbiota da flora intestinal e está associada a doenças na infância e

comorbidades futuras. Em Ajslev *et al.* (2011), o uso de antibióticos durante os primeiros seis meses de vida levou ao aumento do risco de sobrepeso. Favorecendo essa associação, há indícios de que o uso de antibióticos no primeiro ano de vida aumenta a probabilidade de excesso de peso mais tarde na infância (AZAD *et al.*, 2014; BAILEY *et al.*, 2014), e de que existe relação entre o aumento da massa corporal em crianças saudáveis e a exposição precoce aos antibióticos antes dos seis meses de idade (TRASANDE *et al.*, 2013; SAARI *et al.*, 2015).

Evidências sugerem um risco aumentado de asma como resultado do uso de antibióticos no início da vida ou ainda intra-útero (SOBKO *et al.*, 2010; MURK; RISNES; BRACKEN, 2011; PENDERS; KUMMELING; THIJS, 2011). No período neonatal, foi um fator de risco independente para sibilância tratada com corticoide inalatório aos 12 meses de idade (ALM *et al.*, 2008). Considerando o primeiro ano de vida, foi significativamente associada ao desenvolvimento de sibilância transitória e asma persistente antes dos 3 anos de idade (ONG; UMETSU; MANDL, 2014). Essa mesma relação foi encontrada por Sun *et al.* (2015) em crianças europeias com risco familiar de sensibilização alérgica, independente do efeito de infecções respiratórias.

Da mesma maneira, estudo americano encontrou associação entre o uso precoce de antibióticos e a ocorrência de alergias na infância, destacando as alimentares (HIRSCH *et al.*, 2017). Uma revisão sistemática evidenciou que a exposição no início da vida pode elevar a chance de eczema subsequente em até 40%, com os de amplo espectro causando um efeito mais pronunciado (TSAKOK *et al.*, 2013). Quando utilizados antes dos 2 anos de idade, os antibióticos foram relacionados a um maior risco de artrite idiopática juvenil (ARVONEN *et al.*, 2015). Estudo canadense encontrou associação entre o uso de antibióticos no primeiro ano de vida com uma probabilidade mais elevada de doença inflamatória intestinal (SHAW; BLANCHARD; BERNSTEIN, 2010).

2.2 CALCULADORA DE SEPSE NEONATAL

Abordagens adicionais têm sido propostas com vistas a aprimorar o manejo de RNs com suspeita ou em risco de EOS. O *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC), o maior sistema integrado de saúde dos EUA, do qual participam 14 hospitais com serviços obstétricos e neonatais que atendem aproximadamente 35.000 neonatos a cada ano, liderou o desenvolvimento de uma calculadora preditiva de EOS, que possui potencial em reduzir com segurança o uso de antibióticos em RNs prematuros tardios e a termo (OAKLAND, 2017). Lançada em dezembro de 2012, foi fundamentada em dois modelos que indicam risco e, atualmente, é amplamente utilizada não só no KPNC, mas também em diversos países no mundo todo (KUZNIEWICZ *et al.*, 2016).

O primeiro modelo foi criado por meio de um estudo caso-controle aninhado de neonatos com IG \geq 34 semanas envolvendo 14 hospitais da Califórnia e Massachusetts, nos EUA. Ele determina o risco do RN baseado nos fatores maternos incluindo IG, temperatura periparto, condição de colonização por GBS, duração da ruptura das membranas amnióticas e detalhes da API (momento da administração e cobertura antimicrobiana) (PUOPOLO *et al.*, 2011). Para maximizar a confiabilidade, foram incluídas variáveis objetivas, como “maior temperatura materna periparto”, e contínuas, em substituição às subjetivas, como “diagnóstico médico de corioamnionite”, e dicotômicas, de acordo com o algoritmo do CDC (KUZNIEWICZ *et al.*, 2016).

O segundo modelo estima como o risco de EOS determinado é modificado pela apresentação clínica do neonato em questão. Foram definidas três categorias de acordo com a evolução clínica nas primeiras 12 horas de vida e calculada a razão de chances para cada uma delas, onde um neonato aparentemente bem diminui, uma suspeita clínica aumenta, e uma doença bem estabelecida aumenta muito, a probabilidade de EOS (ESCOBAR *et al.*, 2014). Com base nesses dados, seguindo uma linha conservadora, foram sugeridas escolhas de

gestão incluindo observação, investigação associada a observação mais rigorosa, caso a probabilidade de EOS seja ≥ 1 por mil nascidos vivos (NNT 1.000), e tratamento empírico após coleta de culturas, se ≥ 3 (NNT 333) (KUZNIEWICZ *et al.*, 2016).

Para facilitar a aceitação, foi construída uma calculadora para navegadores da internet e smartphones, a EOSCalc, que permite ao usuário inserir facilmente os dados específicos do paciente, fornecendo a probabilidade individual de EOS e uma recomendação baseada nele para cada apresentação clínica (KUZNIEWICZ *et al.*, 2017) (Quadro 1, Figura 1). Em julho de 2014, foi acrescentada a capacidade de selecionar a prevalência de EOS na amostra gerenciada, como linha de base (KUZNIEWICZ *et al.*, 2016). Também houve modificação nas descrições de apresentação clínica e nas especificações de tempo, a fim de evitar a interpretação inadequada, e expandido o prazo de identificação dos sinais clínicos para 24 horas de vida (KUZNIEWICZ *et al.*, 2016).

Quadro 1 - Classificação da apresentação clínica EOSCalc

Doença estabelecida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Necessidade persistente de nCPAP, CAF, VM (externamente a sala de parto) 2. Instabilidade hemodinâmica com necessidade de vasopressor 3. Encefalopatia neonatal <ul style="list-style-type: none"> • Convulsões • Escore de Apgar no 5º minuto < 5 4. Necessidade de O₂ suplementar ≥ 2 horas para manter saturação de oxigênio $> 90\%$ (externamente a sala de parto)
Suspeita clínica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anormalidade fisiológica persistente ≥ 4 horas <ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia (FC ≥ 160) • Taquipneia (FR ≥ 60) • Instabilidade térmica (Tax $< 36,5^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) • Dificuldade respiratória sem necessidade de O₂ suplementar 2. Duas ou mais anormalidade fisiológica persistente ≥ 2 horas
Aparentemente bem	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sem anormalidades fisiológicas persistentes
<p>nCPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas por máscara nasal; CAF, cânula de alto fluxo; VM, ventilação mecânica; FC, frequência cardíaca; FR, frequência respiratória; Tax, temperatura axilar.</p> <p>Fonte: Modificado de Kuzniewicz <i>et al.</i> (2016)</p>	

Figura 1 - Captura de tela formatada por computador do site EOSCalc

Early-Onset Sepsis (EOS) Online Calculator

RESEARCH

Probability of Neonatal Early-Onset Sepsis Based on Maternal Risk Factors and the Infant's Clinical Presentation

The tool below is intended for the use of clinicians trained and experienced in the care of newborn infants. Using this tool, the risk of early-onset sepsis can be calculated in an infant born ≥ 34 weeks gestation. The interactive calculator produces the probability of early onset sepsis per 1000 babies by entering values for the specified maternal risk factors along with the infant's clinical presentation. The calculator is based on the published work of Karen Puopolo, MD, PhD and Gabriel Escobar, MD ^{1,2}

[Detailed Instructions](#) (Show) ⌵

Predictor	Scenario
Incidence of Early-Onset Sepsis	<input type="text" value="0.3/1000 live births (KPNC incidence)"/>
Gestational age	<input type="text" value="38"/> weeks <input type="text" value="5"/> days
Highest maternal antepartum temp.	<input type="text" value="38.0"/> <input type="text" value="Celsius"/>
ROM (hours)	<input type="text" value="12"/>
Maternal GBS status	<input checked="" type="radio"/> Negative <input type="radio"/> Positive <input type="radio"/> Unknown
Type of intrapartum antibiotics	<input type="radio"/> Broad spectrum antibiotics > 4 hrs prior to birth <input type="radio"/> Broad spectrum antibiotics 2-3.9 hrs prior to birth <input type="radio"/> GBS specific antibiotics > 2 hrs prior to birth <input checked="" type="radio"/> No antibiotics or any antibiotics < 2 hrs prior to birth

	Risk per 1000/births
EOS Risk @ Birth	0.44

EOS Risk after Clinical Exam	Risk per 1000/births	Clinical Recommendation	Vitals
Well Appearing	0.18	No culture, no antibiotics	Routine Vitals
Equivocal	2.20	Blood culture	Vitals every 4 hours for 24 hours
Clinical Illness	9.27	Empiric antibiotics	Vitals per NICU

Fonte: Kuzniewicz *et al.* (2016)

Até o momento, na literatura, diversos estudos apresentam resultados que se mostram promissores. Em Escobar *et al.* (2014) foi estimado que, com a implantação da EOSCalc, haveria uma queda para 4% dos neonatos prematuros tardios e a termo tratados para EOS, em relação a estatística atual de 6% no grupo hospitalar da KPNC, e de 10% no BWH. Uma pesquisa européia encontrou redução de mais de 50% na recomendação à antibioticoterapia com a introdução dessa estratégia (KERSTE *et al.*, 2016). Um estudo incluindo dois centros terciários dos EUA constatou uma diminuição estatisticamente significativa no uso de

antibióticos para EOS com a utilização da calculadora como método auxiliar na decisão de tratamento, quando comparada às orientações das diretrizes do CDC (23% e 92%) (WARREN; GARCIA; HANKINS, 2017).

Uma revisão retrospectiva de RNs a termo expostos a corioamnionite mostrou que a implementação da EOSCalc reduziria o uso de antibióticos nessa população para somente 2,5% do atual (MONEY *et al.*, 2017). Shakib *et al.* (2015) demonstraram que o emprego da EOSCalc em neonatos com IG > 34 semanas clinicamente bem e cujas mães foram diagnosticadas com corioamnionite diminuiria a realização de exames laboratoriais e o uso de antimicrobianos para 12% do total, sem perder nenhum caso de infecção. Da mesma forma, outro estudo envolvendo RNs de mães com corioamnionite mostrou que o manejo baseado na calculadora poderia restringir o tratamento empírico para EOS nessa população em mais de 60%, porém alguns neonatos com infecção confirmada por cultura não seriam identificados (CAROLA *et al.*, 2018).

A experiência recentemente publicada em uma unidade neonatal australiana, ao comparar as taxas de EOS presumida antes e após a introdução da EOSCalc, mostrou que a proporção de RNs investigados diminuiu de 15,2% para 11,1%, e a de tratados com antibióticos de 12% para 7,6% (STRUNK *et al.*, 2018). No KPNC, em uma coorte envolvendo mais de 20 mil neonatos, houve redução significativa das avaliações com hemocultura (14,5% e 4,9%) e da antibioticoterapia (5% e 2,6%) depois da implementação deste modelo preditivo, sem qualquer aumento digno de nota nas readmissões por sepse nos primeiros sete dias após o nascimento (KUZNIEWICZ *et al.*, 2017). A utilização da calculadora em um hospital-escola holandês levou a queda de 44% do tratamento empírico (ACHTEN *et al.*, 2018).

Em um grande centro perinatal acadêmico na Filadélfia, após a integração da calculadora ao fluxo de trabalho da instituição, constatou-se uma redução significativa no uso

de antibióticos empíricos para EOS em 42%, e na coleta de exames laboratoriais em 82% (DHUDASIA; MUKHOPADHYAY; PUOPOLO, 2018). Em Beavers *et al.* (2018), com abordagem em uma maternidade de alto risco, as taxas de internação na UTIN, o número de hemoculturas colhidas e os índices de uso de antibióticos caíram em 54%, 42% e 59%, respectivamente. Da mesma forma, a implementação da EOSCalc no *King Edward Memorial Hospital* na Austrália, diminuiu a taxa de prescrição de antibióticos empíricos em RNs com IG > 35 semanas em cerca de 40% (LEBEDEVES; SAJOGO, 2018).

Com base nos dados apresentados, concluímos que a calculadora EOSCalc tem o potencial em reduzir o uso desnecessário de antibióticos empíricos para tratamento de EOS em neonatos prematuros tardios e a termo sem infecção comprovada; além do que, parece ser aplicável em diferentes populações. No entanto, até o momento, por mais que as evidências sejam robustas, nenhum estudo foi realizado na América Latina para avaliar essa abordagem.

2.3 AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE

Avaliações econômicas consistem na análise comparativa dos cursos alternativos de ação tanto em termos de custos como de consequências, ou seja, identificam, medem, valoram e comparam os custos e as consequências positivas e negativas das alternativas que estão sendo consideradas. O objetivo é alcançar a eficiência técnica, entendida como o melhor uso dos recursos, e a eficiência alocativa que consiste na distribuição dos recursos entre diferentes programas ou intervenções para atingir o mais alto nível de bem-estar social (DRUMMOND *et al.*, 2005; BRASIL, 2014).

O conceito que fundamenta as avaliações econômicas é o de custo de oportunidade que significa que aplicar recursos em um determinado programa, implica em não aplicar em outros. Assim, o custo real é considerado como o somatório dos recursos diretamente despendidos no programa com os recursos de outras atividades que podem deixar de ser

fornecidas. Na alocação eficiente, os custos de oportunidade são minimizados, obtendo-se a utilização ótima dos recursos (BRASIL, 2014).

Em função do tipo de análise realizada, as avaliações econômicas podem ser completas ou parciais. Nas completas, os custos são comparados com as consequências e os estudos mais usuais são os de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício. Estes estudos avaliam os custos dos programas em unidades monetárias e diferem conforme o desfecho a ser medido e na forma como os benefícios são medidos e expressos (RIBEIRO *et al.*, 2016). Nas avaliações econômicas parciais, o método contempla somente a descrição ou a análise dos custos, sem realizar comparações entre custos e consequências das alternativas, sendo comumente empregados os estudos de custo da doença e de impacto orçamentário. Este tipo de avaliação é importante, pois pode fornecer informações complementares sobre as tecnologias ou indicar os efeitos macroeconômicos da incorporação de nova tecnologia no sistema de saúde ou ainda, ser utilizada como base para avaliações econômicas completas (BRASIL, 2014).

Segundo Drummond (2005), o custo de uma atividade é o valor monetário de todos os recursos que a instituição utilizou para executá-la e, assim, as estimativas de custos em saúde compreendem identificar, quantificar e valorar todos os recursos utilizados nos cuidados prestados. Para tal, a primeira definição a ser realizada é a perspectiva do estudo, ou seja, para quem os custos são relevantes, pois determina quais os tipos de custos que serão analisados. Esta definição depende dos objetivos do estudo e as perspectivas comumente utilizadas são as que consideram o sistema de saúde, o prestador de serviço, o paciente ou a sociedade e a opção por uma delas restringe as estimativas de custos aos itens de sua responsabilidade financeira (SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016). Outra definição importante é a unidade de análise que indica o objeto de interesse de custos, ou seja, responde à pergunta “o que se quer

avaliar?”. Por exemplo, a unidade de análise pode ser um exame ou um tratamento ou mesmo, uma unidade do hospital (HENDRIKS *et al.*, 2014).

Nas avaliações econômicas, os custos se classificam em diretos (médicos e não médicos), indiretos e intangíveis. Os custos diretos médicos referem-se aos serviços de saúde que se relacionam ao tratamento como, por exemplo, exames e diárias hospitalares, enquanto os não médicos são relativos às despesas dos pacientes com o tratamento. Custos indiretos são associados com a doença mas não decorrentes do tratamento, como absenteísmo, perda de produtividade e aposentadoria ou morte precoce, enquanto que os custos intangíveis são relativos à perda da qualidade de vida como, por exemplo, dor e sofrimento (DRUMMOND *et al.*, 2005; VIANNA, 2009; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016).

A identificação dos itens de custos a serem incorporados nas estimativas depende da perspectiva do estudo. Na perspectiva da sociedade, todos os custos diretos médicos e os indiretos dos pacientes e familiares são considerados, enquanto que na perspectiva do sistema de saúde e na do prestador do serviço, somente são incluídos os custos diretos relativos aos serviços utilizados. Quando a perspectiva adotada é a da seguradora de saúde, somente os custos diretos relativos aos serviços cobertos são considerados na análise (OLIVEIRA; SANTOS; SILVA, 2014).

Os métodos utilizados nas estimativas dos custos diretos em saúde caracterizam-se em relação à forma como são identificados os componentes de custos e se apresentam em macrocusteio ou custeio bruto (*gross-costing*) e microcusteio (*microcosting*) e quanto à avaliação dos componentes de custos nas abordagens de cima para baixo (*top-down*) ou de baixo para cima (*bottom-up*) (DRUMMOND *et al.*, 2005; TAN, 2009; FRICK, 2009).

No macrocusteio, os dados são obtidos em nível agregado, em geral de bases de dados eletrônicas, considerando somente os componentes que terão impacto na análise, como por exemplo, diárias de internação. Por outro lado, no microcusteio, os componentes de custos

são identificados de forma detalhada para cada paciente, em geral, a partir dos registros no prontuário do paciente ou da ficha clínica do estudo. O microcusteio de baixo para cima é considerado padrão ouro para as estimativas de custos em saúde. Contudo, devido às dificuldades na sua execução, é usualmente aceito que os estudos apresentem a combinação das abordagens, utilizando microcusteio de baixo para cima para os componentes de custo que se acredita terem impacto no custo total e a abordagem de microcusteio de cima para baixo para os demais componentes (MOGYOROSY; SMITH, 2005; TAN, 2009; HENDRIKS *et al.*, 2014; HRIFACH *et al.*, 2016).

Na valoração dos custos individuais, os custos são calculados através da multiplicação de preços pela quantidade de recursos, sendo os preços obtidos de diferentes fontes como registros dos hospitais, tabelas de reembolso, preços de mercado e informações da literatura. Nesta etapa, é importante informar a moeda e o ano que o estudo foi realizado, bem como o tipo de abordagem utilizada para valoração de cada item de custo (TAN *et al.*, 2012; HRIFACH *et al.*, 2016).

No tema deste trabalho, são escassas as avaliações econômicas ou mesmo, estudos publicados que incluem os custos em suas análises. Nos EUA, Watson *et al.* (2003) buscaram identificar a incidência ajustada por idade e sexo, desfecho e custos hospitalares associados à sepse grave em crianças no ano de 1995 e relataram que 40% do total de diárias hospitalares e 31% dos custos foram incorridos por nascidos vivos de muito baixo peso, que tiveram tempo médio e custo médio significativamente maiores do que outras crianças (74 *versus* 24 dias, $p < 0.0001$; US\$ 86,910 *versus* US\$ 35,340, $p < 0.0001$).

Um estudo realizado no Vietnã (ANH *et al.*, 2010) com objetivo de estimar os custos do tratamento de crianças que apresentavam sinais e sintomas de doenças bacterianas invasivas, relatou que as alterações nos custos foram sensíveis à idade do paciente e à categoria do caso. Os custos de tratamento para suspeita de pneumonia, meningite, doença

muito grave consistente com sepse pneumocócica, e outras doenças encontrados no estudo foram US\$ 31, US\$ 57, US\$ 73 e US\$ 24, respectivamente. Neste estudo, a idade média das crianças foi $12,67 \pm 11,38$ meses.

No Brasil, Nunes *et al.* (2017) realizaram um estudo com objetivo de determinar e comparar os custos hospitalares no tratamento da pneumonia bacteriana adquirida na comunidade por diferentes metodologias de custeio, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). A amostra consistiu em 59 crianças com idade de 28 dias a 35 meses hospitalizadas por pneumonia bacteriana com coleta de dados primários abordando custos diretos médicos e não médicos. O estudo utilizou três métodos de custeio: microcusteio por revisão de prontuários, microcusteio considerando diretriz terapêutica e macrocusteio por ressarcimento do SUS. Os custos hospitalares de crianças com pneumonia grave foram R\$ 780,70 (\$Int. 858.7) por revisão de prontuários, R\$ 641,90 (\$Int. 706.90) por diretriz terapêutica e R\$ 594,80 (\$Int. 654.28) por ressarcimento do SUS, respectivamente. Os autores relataram que os métodos de microcusteio produziram estimativas de custos equivalentes ($p = 0.405$), enquanto que o macrocusteio foi significativamente menor do que aqueles estimados por diretriz ($p < 0.001$) e por revisão de prontuário ($p = 0.006$), e concluíram que existe diferença significativa nos custos estimados quando se utilizam diferentes metodologias, sendo a estimativa por ressarcimento a que resulta em valores menores.

Nos EUA, Gong *et al.* (2019) realizaram análise de custo benefício na perspectiva da sociedade com objetivo de determinar o potencial benefício monetário líquido de uma abordagem baseada na EOSCalc para neonatos expostos à febre materna intraparto em comparação com as diretrizes existentes. Os autores desenvolveram uma árvore de decisão para modelar o curso clínico dos RNs e relataram que a abordagem com utilização da EOSCalc resultou em um benefício monetário líquido de US\$ 3.998 por paciente e redução

de 67% no uso de antibiótico, concluindo que a adoção dessa estratégia evita a antibioticoterapia desnecessária, além de produzir um benefício monetário líquido robusto.

Não foram encontrados na literatura, até a presente data, estudos relativos a avaliação da EOStool e da análise de sinais clínicos que abordassem a visão econômica na perspectiva do hospital, ainda que alguns referissem a redução de custos como uma das vantagens na sua utilização.

3 JUSTIFICATIVA

A avaliação de uma possível infecção no neonato é tarefa comum nas maternidades, e, até então, não existem critérios bem definidos para o diagnóstico ou manejo do indivíduo em risco de EOS. Além da acurácia dos biomarcadores disponíveis ser baixa, os parâmetros para determinar a probabilidade de sepse são abrangentes, na tentativa de garantir que todos os casos sejam identificados; mas dessa forma, um número considerável de RNs não infectados é submetido à internação em uma UTIN e ao tratamento sem benefício clínico, gerando custos desnecessários ao sistema de saúde.

Nesse contexto, sugere-se que as abordagens baseadas tanto na calculadora EOSCalc, quanto na observação rigorosa dos sinais clínicos, são eficazes na detecção de neonatos que necessitam tratamento para EOS, com o potencial de reduzir a indicação de antibioticoterapia em RNs a termo e prematuros tardios sem infecção comprovada. Contudo, até o momento atual, não se sabe qual a aplicabilidade e o impacto dessas estratégias no cenário brasileiro e qual é o melhor custo no âmbito internacional.

A presente pesquisa tem como hipótese que, tanto na observação dos sinais clínicos, quanto no uso da calculadora, em neonatos com IG \geq 34 semanas submetidos a antibióticos para EOS, haveria uma redução nas recomendações ao início da antibioticoterapia e no número de internações na UTIN, com consequente redução dos custos assistenciais, sem perder nenhum caso de infecção.

Na área de neonatologia, os estudos são direcionados à avaliação clínica e em geral, não incluem os custos em suas análises, apesar de sua importância. Em relação ao tema do trabalho, ainda que algumas publicações relativas à utilização da EOSCalc mencionem o possível impacto na redução do consumo de recursos, encontrou-se somente um estudo que quantificou este impacto, contudo, utilizando modelo de simulação e uma perspectiva mais abrangente, a da sociedade.

Desta forma, o presente estudo torna-se relevante, e caracteriza-se como uma iniciativa a estimar os custos das alternativas terapêuticas para EOS utilizando o método considerado como padrão-ouro em avaliações econômicas em saúde, o microcusteio *bottom-up*. Apesar de não ser uma avaliação econômica completa, é o passo inicial para que estes estudos sejam desenvolvidos.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Comparar a observação rigorosa dos sinais clínicos com o uso da avaliação multivariada de risco EOSScalc em RNs prematuros tardios e a termo e, dessa forma, estabelecer qual das abordagens tem maior acurácia na indicação de antibioticoterapia para EOS e estimar os custos associados.

4.2 ESPECÍFICOS

- a) Comparar as recomendações quanto à indicação de tratamento antibiótico na amostra estudada, com o uso da calculadora EOSScalc e com a observação rigorosa dos sinais clínicos;
- b) Avaliar o impacto das distintas abordagens no tempo de internação dos RNs incluídos;
- c) Estabelecer as situações em que a calculadora ou a observação clínica rigorosa não aconselharam a antibioticoterapia, mas houve diagnóstico posterior de EOS comprovada por hemocultura com crescimento de germe patogênico;
- d) Estimar os custos associados às diferentes alternativas terapêuticas da EOS na perspectiva do hospital;
- e) Determinar a prevalência de EOS em neonatos prematuros tardios e a termo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Estudo observacional retrospectivo envolvendo neonatos prematuros tardios e a termo submetidos a tratamento antibiótico para EOS, com enfoque clínico e análise econômica segundo a perspectiva do hospital.

5.2 POPULAÇÃO

Foram estudados RNs com IG \geq 34 semanas e que receberam como antibioticoterapia ampicilina e gentamicina nas primeiras 72 horas de vida e internados na UTIN do HCPA, no período de junho de 2014 a dezembro de 2016. Os critérios de exclusão foram: infecções congênitas, malformações maiores e encefalopatia hipóxico-isquêmica em protocolo de hipotermia terapêutica.

5.3 VARIÁVEIS

5.3.1 Variáveis clínicas

Foram coletadas informações maternas como idade, cor, estado civil e grau de escolaridade; registro de paternidade do RN; informações obstétricas incluindo número de consultas pré-natal, tipagem sanguínea, antecedentes gestacionais, comorbidades maternas, uso de medicações e de drogas ilícitas, história de infecção urinária com especificação do germe, condição de colonização por GBS e IG; descrição completa do parto com a via do nascimento e indicação, tempo de ruptura das membranas amnióticas e aspecto do líquido, API atentando para o momento da administração e qual antibiótico utilizado, relato de complicações, temperatura axilar materna periparto, data e hora do nascimento; dados do RN

incluindo sexo, cor, peso de nascimento com adequação para a IG, descrição do atendimento em sala de parto e escore de Apgar. Incluídas variáveis relacionadas a internação na UTIN, tais como: sintomatologia detalhada, horas de vida no momento da internação e duração da mesma, suporte ventilatório (campânula, cateter nasal, cateter de alto fluxo, pressão positiva contínua nas vias aéreas [CPAP] nasal, ventilação não invasiva, ventilação mecânica convencional e ventilação de alta frequência), drogas vasoativas, nutrição parenteral, dieta enteral, sonda, soro parenteral, outras intercorrências e descrição da evolução clínica na internação, e comorbidades associadas.

No que se refere ao desfecho, foram incluídos: diagnóstico de EOS comprovado por cultura de sangue ou líquido, recomendação de manejo pela calculadora EOSCalc (manter rotinas, investigação laboratorial e controle dos sinais vitais na UTIN, e antibioticoterapia empírica), orientação de investigação e tratamento antibiótico pela observação rigorosa dos sinais clínicos, notificação de óbito, reinternação após a alta hospitalar por infecção nos primeiros sete dias de vida.

5.3.2 Variáveis econômicas

Para estimar os custos das diferentes alternativas terapêuticas foi utilizado o método de microcusteio na abordagem de baixo para cima (bottom-up) para todos os recursos.

Para a estimativa dos custos médicos diretos foram quantificados, através de revisão no prontuário do RN, de forma individual, o tipo de acesso vascular, uso de antibióticos, exames realizados no período de internação e diárias de internação na UTIN.

O acesso vascular abrangeu o tipo de acesso classificado em periférico, umbilical venoso e arterial, cirúrgico central e central de inserção periférica (PICC), o número de cateteres utilizados e a categoria, além do tempo em horas dos profissionais envolvidos. Os

custos da infraestrutura não foram incluídos, pois o procedimento ocorre durante a internação e estes custos estão inseridos nas diárias de internação.

Os antibióticos considerados neste estudo foram a ampicilina injetável 500 mg/ml e 1000 mg/ml e gentamicina injetável 80 mg/ml (padronizados no hospital), ambos coletados em doses de mg e número de ampolas por dia de utilização. Foram considerados na internação os exames hemocultura, hemograma completo, PCR, análise integral de líquido e exame radiológico de tórax, coletados por quantitativo efetivamente realizado por dia de internação.

Nas diárias de internação na UTIN foram incluídos os custos de pessoal (remuneração e encargos), materiais de consumo (medicamentos e materiais), serviços de terceiros (professores, residentes e estagiários), depreciação, despesas de nível global (água, luz e telefone) e despesas gerais. Estes dados foram obtidos nos registros da contabilidade de custos do hospital para o período de janeiro a agosto de 2018. Para evitar dupla contagem, os custos dos antibióticos ampicilina e gentamicina foram excluídos na valoração dos recursos.

5.4 LOGÍSTICA

Os pacientes incluídos foram elegidos a partir de um relatório informatizado realizado pelo Serviço de Arquivo Médico e Informações em Saúde (SAMIS) da instituição, a solicitação de acordo com os critérios de inclusão previamente definidos. A partir dessa seleção, os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando as ferramentas eletrônicas de captura de dados *Research Electronic Data Capture* (REDCap) hospedadas no HCPA e, dessa forma, criado um banco de dados específico para a pesquisa (HARRIS *et al.*, 2009). Foi realizada uma revisão retrospectiva dos prontuários eletrônicos materno e infantil através do programa AghUse disponível na instituição. Todos os dados clínicos e econômicos foram revisados por três e dois especialistas de cada área em questão, respectivamente. Os desfechos foram consenso entre os envolvidos.

A orientação da EOSCalc foi determinada através do aplicativo disponível de forma gratuita na *Apple Store* ou online através do *link* kp.org/eoscalc. Usando a calculadora, os fatores de risco para EOS combinados com os resultados do exame físico considerando a evolução do neonato nas primeiras 24 horas de vida foram computados para atribuir uma categoria de risco e uma recomendação clínica associada, com base na incidência estimada de EOS para cada RN. A incidência de EOS escolhida foi de 0,5 por mil nascidos vivos, de acordo com os dados do CDC. Quando o tempo de bolsa rota era indeterminado, foi considerado como 240 horas para análise na calculadora, uma vez que esse é tempo máximo computável.

A observação clínica rigorosa envolveu as primeiras 24 horas de vida, e o critério para indicar investigação e antibioticoterapia empírica, baseado no protocolo médico publicado nas Rotinas do Serviço de Neonatologia do HCPA, foi determinado pela presença de três sinais clínicos, sendo eles de categorias distintas (conforme listagem a seguir), ou pela presença de dois sinais clínicos e um fator de risco (MIURA; SILVEIRA; PROCIANOY, 1999; VERSTRAETE *et al.*, 2015; PUOPOLO, 2017, p. 685):

- a) instabilidade térmica, considerando hipotermia se temperatura axilar inferior a 36,5°C e hipertermia se superior a 37,5 °C;
- b) apneia (pausa respiratória com duração de no mínimo 20 segundos ou associada a bradicardia e/ou a queda da saturação), bradipneia (frequência abaixo de 20 incursões respiratórias por minuto [irpm]), gemência, taquipneia (frequência acima de 60 irpm), retrações esternais e subcostais, batimento de asas nasais e cianose;
- c) hipotonia e convulsões;
- d) irritabilidade e letargia;
- e) distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico e dificuldade de aceitação alimentar;
- f) icterícia idiopática;

- g) lesões de pele suspeitas de infecção, por exemplo, pústulas;
- h) palidez cutânea, pele fria, tempo de enchimento capilar superior a três segundos e hipotensão (considerada hipotensão se pressão arterial média abaixo de 35 mmHg nos prematuros tardios e de 40 mmHg nos a termo);
- i) sinais de sangramento, quadro clínico sugestivo de coagulação intravascular disseminada;
- j) avaliação subjetiva (RN que parece não estar bem).

Os fatores de risco incluem: prematuridade, asfixia perinatal, febre materna periparto, bolsa rota por tempo ≥ 18 horas, infecção materna ativa invasiva ou do trato urinário e corioamnionite clínica caracterizada por febre, leucocitose, taquicardia materna ou fetal, sensibilidade uterina, líquido amniótico fétido ou purulento.

Da mesma forma, foram considerados sintomáticos aqueles pacientes com exame radiológico persistentemente alterado com sinais de broncopneumonia ou com líquido com celularidade elevada.

O diagnóstico de EOS foi considerado comprovado apenas nos casos em que algum germe patogênico tenha sido identificado na cultura de sangue ou de líquido.

Foi fornecido pelo SAMIS outro relatório informatizado com todos os indivíduos com IG ≥ 34 semanas nascidos no HCPA no período do estudo, revisados os prontuários eletrônicos em busca de hemoculturas positivas em neonatos que não foram incluídos.

5.5 ESTIMATIVAS DE CUSTOS

A valoração dos recursos foi calculada através do produto entre quantidade e custo unitário de cada recurso utilizado, produzindo custos individuais por paciente.

A estimativa de custos do acesso vascular foi calculada através da fórmula: (tempo médio do procedimento x valor/hora do profissional envolvido no procedimento) + custo do

cateter. O custo de cateter foi considerado como o valor pago pelo hospital na última compra realizada. Os profissionais e tempo do procedimento estão descritos abaixo:

- a) periférico: 1 enfermeiro e 1 técnico de enfermagem, tempo 20 minutos;
- b) umbilical: 1 médico, 1 técnico de enfermagem e 1 médico residente, tempo 60 minutos;
- c) PICC: 2 enfermeiros e 1 técnico de enfermagem, tempo 60 minutos;
- d) cirúrgico central: 1 médico, 1 técnico de enfermagem e 1 médico residente, tempo 60 minutos.

Os exames foram calculados através do produto entre quantitativo realizado e custo unitário do exame, que considera custos diretos e indiretos da área de realização do exame e a produção no período produzindo o custo médio do exame. Estes dados foram obtidos junto à contabilidade de custos do hospital para o período de janeiro a agosto de 2018.

O uso de antibióticos foi valorado através do produto entre quantidade de doses e valor da unidade na última compra realizada pelo hospital, pois, após a abertura da ampola, não há reaproveitamento do conteúdo não utilizado.

As diárias de internação na UTIN foram calculadas como produto entre número de dias de internação e custo da diária no hospital. O custo da diária de internação engloba custos diretos e indiretos divididos pelo número de pacientes/dia, e foram informados pela contabilidade de custos do hospital para o período de janeiro a agosto de 2018.

Os custos foram expressos como em reais e convertidos para dólares americanos ao câmbio de R\$ 1 = US\$ 3.84, conforme taxa de câmbio de 20/12/2018 do Banco Central do Brasil.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para o cálculo do tamanho de amostra foi utilizado o programa WinPEPI, versão 11.43. Considerando um intervalo de confiança de 95% e uma margem de erro de 5%, para uma redução esperada na recomendação de tratamento antibiótico com o uso da calculadora em pelo menos 50%, o tamanho da amostra obtido foi de 384 crianças. Os dados foram baseados na literatura disponível, incluindo os estudos de Kerste *et al.* (2016), de Kuzniewicz *et al.* (2017) e de Warren, Garcia e Hankins (2017).

As análises estatísticas dos dados coletados no estudo foram realizadas com o programa *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS), versão 18.0. Para variáveis categóricas, os dados estão apresentados em frequências absolutas e relativas e, para variáveis contínuas, como média e desvio padrão ou medianas e intervalo interquartilico, mínimo e máximo, dependendo do comportamento da variável. As diferenças entre as estratégias estudadas foram analisadas através de testes não paramétricos, incluindo teste Q de Cochran e teste de Friedman. A comparação entre especificidade das abordagens estudadas foi realizada com base em Hawass N (1997). Consideramos um valor de alfa $\leq 0,05$ como o nível de significância estatística em todas as análises, e intervalos de confiança de 95%.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com auxílio e revisão da equipe de bioestatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, por especialistas na área.

5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Essa dissertação foi desenvolvida no Programa de Pós-Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Atendendo à Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) CNS 466/12, que regulamenta a pesquisa com seres humanos no Brasil, o projeto de pesquisa foi submetido para avaliação quanto aos seus aspectos metodológicos e éticos pela Comissão de Ética e

Pesquisa do HCPA sob número 1703-09, e aprovado na Plataforma Brasil sob número do parecer 2.198.146.

No presente estudo, utilizamos informações do prontuário eletrônico transcritas para um banco de dados específico para esta finalidade. Os participantes foram anonimizados e identificados por código de número, preservando a identidade dos participantes, para posterior análise.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHTEN, Niek B. *et al.* Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. **European Journal of Pediatrics**, v. 177, n. 5, p. 741-746, May 2018.

AJSLEV, Teresa A. *et al.* Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. **International Journal of Obesity**, v. 35, n. 4, p. 522-529, Mar. 2011.

ALM, B. *et al.* Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. **Pediatrics**, v. 121, n. 4, p. 697-702, Apr. 2008.

ANAND, Veena; NAIR, P. M. C. Neonatal seizures: predictors of adverse outcome. **Journal of Pediatric Neurosciences**, v. 9, n. 2, p. 97-99, May 2014.

ANH, Dang Duc *et al.* Treatment costs of pneumonia, meningitis, sepsis, and other diseases among hospitalized children in Viet Nam. **Journal of Health, Population and Nutrition**, v. 28, n. 5, p. 436–442, 2010.

ARVONEN, Miika *et al.* Repeated exposure to antibiotics in infancy: a predisposing factor for juvenile idiopathic arthritis or a sign of this group's greater susceptibility to infections? **Journal of Rheumatology**, v. 42, n. 3, p. 521-526, Apr. 2015.

AZAD, M. B. *et al.* Pediatric original article infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. **International Journal of Obesity**, v. 38, n. 10, p. 1290-1298, Oct. 2014.

BAILEY, L. Charles *et al.* Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. **JAMA Pediatrics**, v. 168, n. 11, p. 1063-1069, Nov. 2014.

BAUSERMAN, Melissa S. *et al.* Group B Streptococcus and Escherichia coli infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 32, n. 3, p. 208-212, Mar. 2013.

BEAVERS, Jessica B. *et al.* Implementation and evaluation of the early-onset sepsis risk calculator in a high-risk university nursery. **Clinical Pediatrics**, v. 57, n. 9, p. 1080-1085, Aug. 2018.

BEN ABDELAZIZ, Rim *et al.* Full title: Peripheral venous catheter complications in children: predisposing factors in a multicenter prospective cohort study. **BMC Pediatrics**, v. 17, n. 1, p. 208, Dec. 2017.

BENITZ, William E.; WYNN, James L.; POLIN, Richard A. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. **Journal of Pediatrics**, v. 166, n. 4, p. 1070-1074, Apr. 2015.

BERARDI, Alberto *et al.* Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates \geq 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 28, n. 10, p. 1123-1127, Jul. 2015.

BOYER, K.M. *et al.* Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 148, n. 5, p. 795-801, Nov. 1983.

BRASIL. Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde. Introdução à Gestão de Custos em Saúde. [Internet]. Brasília, DF.: Ministério da Saúde; 2013. 148 p. (Série Gestão e Economia da Saúde.; vol. 2). Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/introducao_gestao_custos_saude.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2018.

BRAUN, David *et al.* Low rate of perinatal sepsis in term infants of mothers with chorioamnionitis. **American Journal of Perinatology**, v. 33, n. 2, p. 143-150, Jan. 2016.

CALDER, Philip C. *et al.* A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. **British Journal of Nutrition**, v. 109, n. 1, p. 1-34, Jan. 2013.

CANTONI, Luigi *et al.* Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B streptococcus: support for the centers for disease control and prevention's 2010 recommendations. **Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 2, p. 568-573, Aug. 2013.

CAROLA, David *et al.* Utility of early-onset sepsis risk calculator for neonates born to mothers with chorioamnionitis. **Journal of Pediatrics**, v. 195, p. 48-52.e1, Apr. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC, 2010. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Washington DC, v. 59, n. RR-10, p. 1-36, Nov. 2010.

COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES *et al.* Policy statement - Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. **Pediatrics**, v. 128, n. 3, p. 611-616, Sep. 2011.

COTTEN, C. Michael *et al.* Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 123, n. 1, p. 58-66, Jan. 2009.

DAGNEW, Alemnew F. *et al.* Variation in reported neonatal group B streptococcal disease incidence in developing countries. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 1, p. 91-102, Jul. 2012.

DHUDASIA, Miren B.; MUKHOPADHYAY, Sagori; PUOPOLO, Karen M. Implementation of the sepsis risk calculator at an academic birth hospital. **Hospital Pediatrics**, v. 8, n. 5, p. 243-250, May 2018.

DRUMMOND, Michael F. *et al.* **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**. 3th ed. Oxford, New York: Oxford University Press, 2005. 396 p.

DUKHOVNY, Dmitry *et al.* Evidence, quality, and waste: solving the value equation in neonatology. **Pediatrics**, v. 137, n. 3, p. 1-10, Mar. 2016.

EDWARDS, Morven S. Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. **UpToDate**, 22 p., Jul. 2017. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

EDWARDS, Morven S. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. **UpToDate**, 29 p., Nov. 2017. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

ESCOBAR, Gabriel J. *et al.* Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks' gestation. **Pediatrics**, v. 133, n. 1, p. 30-36, Jan. 2014.

FASSETT, Michael J.; WING, Deborah A.; GETAHUN, Darios. Temporal trends in chorioamnionitis by maternal race/ethnicity and gestational age (1995-2010). **International Journal of Reproductive Medicine**, v. 2013, ID. 906467, 6 p., Apr. 2013.

FRANÇA, Elisabeth Barboza *et al.* Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: Estimativas do estudo de carga global de doença. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 1, p. 46-60, May 2017.

FREITAS, Felipe Teixeira de Mello; ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra. Early-onset neonatal sepsis and the implementation of group B streptococcus prophylaxis in a brazilian maternity hospital: a descriptive study. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 92-97, Jan./Feb. 2017.

FRICK, Kevin D. Micro-costing quantity data collection methods. **Medical Care**, v. 47, n. 7, p. S76-S81, Jul. 2009.

GONG, Cynthia L. *et al.* Early onset sepsis calculator-based management of newborns exposed to maternal intrapartum fever: a cost benefit analysis. **Journal of Perinatology**, doi: 10.1038/s41372-019-0316-y, Jan. 2019

HARRIS, Paul A. *et al.* Research electronic data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 42, n. 2, p. 377-381, Apr. 2009.

HATAM, Nahid *et al.* Neonatal screening: cost-utility analysis for galactosemia. **Iranian Journal of Public Health**, v. 46, n. 1, p. 112-119, Jan. 2017.

HAWASS, N-e-d. Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. **The British Journal of Radiology**, v. 70, n. 832, p. 360-366, Apr. 1997.

HEDEGAARD, Sofie S.; WISBORG Kirsten; HVAS Anne-Mette. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis - a systematic review. **Infectious Diseases**, London, v. 47, n. 3, p. 117-124, Mar. 2015.

HENDRIKS, Marleen E. *et al.* Step-by-step guideline for disease-specific costing studies in low- and middle-income countries: a mixed methodology. **Global Health Action**, v. 7, p. 23573, Mar. 2014.

HIRSCH, Annemarie G. *et al.*, Early life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. **Clinical And Experimental Allergy Journal**, v. 47, n. 2, p. 236-244, Feb. 2017.

HOFER, Nora *et al.* An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. **Neonatology**, v. 102, n. 1, p. 25-36, 2012.

HORNIK, Christoph P. *et al.* Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 31, n. 8, p. 803-807, Aug. 2012.

HRIFACH, Abdelbaste *et al.* Mixed method versus full top-down microcosting for organ recovery cost assessment in a French hospital group. **Health Economics Review**, v. 6, n. 1, p. 53, Dec. 2016.

JACKSON, Gregory L. *et al.* Hospital course and short-term outcomes of term and late preterm neonates following exposure to prolonged rupture of membranes and/or chorioamnionitis. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 31, n. 1, p. 89-90, Jan. 2012.

JEFFERIES, Ann L. Management of term infants at increased risk for early-onset bacterial sepsis. **Paediatrics and Child Health**, Canada, v. 22, n. 4, p. 223-228, Jul. 2017.

JOSHI, Neha S. *et al.* Clinical monitoring of well-appearing infants born to mothers with chorioamnionitis. **Pediatrics**, v. 141, n. 4, Apr. 2018.

KERSTE, Marleen *et al.* Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 29, n. 23, p. 3860-3865, 2016.

KISER, Courtney *et al.* Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis. **Pediatrics**, v. 133, n. 6, p. 992-998, Jun. 2014.

KU, Lawrence C.; BOGGESS, Kim A.; COHEN-WOLKOWIEZ, Michael. Bacterial meningitis in infants. **Clinics in Perinatology**, v. 42, n. 1, p. 29-45, Mar. 2015.

KUPPALA, Venkata S. *et al.* Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. **Journal of Pediatrics**, v. 159, n. 5, p. 720-725, Nov. 2011.

KUZNIEWICZ, Michael W. *et al.* Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates. **The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety**, v. 42, n. 5, p. 232-239, May 2016.

KUZNIEWICZ, Michael W. *et al.* A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 4, p. 365-371, Apr. 2017.

LANCASTER, Diana P. *et al.* Blood volume required for detection of low levels and ultralow levels of organisms responsible for neonatal bacteremia by use of bactec peds plus/F, plus

aerobic/F medium, and the BD bactec FX system: an in vitro study. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 53, n. 11, p. 3609-3613, Nov. 2015.

LAXMINARAYAN, Ramanan *et al.* Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. **The Lancet**, v. 387, p. 168-175, Jan. 2016.

LEBEDEVVS, Tamara; SAJOGO, Monica. Effect of the neonatal early onset sepsis calculator on pharmacy-prepared empirical antibiotics. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, v. 48, n. 5, p. 450-453, Oct. 2018.

LIEBERMAN, Ellice *et al.* Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal sepsis evaluation. **Pediatrics**, v. 99, n. 3, p. 415-419, Mar. 1997.

LYNEMA, Stephanie *et al.* Neutrophil CD64 as a Diagnostic Marker of Sepsis: Impact on Neonatal Care. **American Journal of Perinatology**, v. 32, n. 4, p. 331-336, Mar. 2015.

MALLOY, M. H. Chorioamnionitis: Epidemiology of newborn management and outcome United States 2008. **Journal of Perinatology**, v. 34, n. 8, p. 611-615, Aug. 2014.

MIURA, Ernani; SILVEIRA, Rita de C.; PROCIANOY, Renato S. Sepse neonatal: diagnóstico e tratamento. **Jornal de Pediatria**, v. 75, n. 1, p. 57-62, 1999.

MOGYOROSY, Zsolt; SMITH, Peter. **The main methodological issues in costing health care services: a literature review.** York: Centre for Health Economics, 244 p., 2005. Disponível em: <http://www.york.ac.uk/che/pdf/rp7.pdf>. Acesso em: 06 dez. 2018.

MONEY, N. *et al.* Anti-microbial stewardship: antibiotic use in well-appearing term neonates born to mothers with chorioamnionitis. **Journal of Perinatology**, v. 37, n. 12, p. 1304-1309, Dec. 2017.

MUKHERJEE, Arindam *et al.* NICE neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay. **Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition**, v. 100, n. 3, p. 248-249, May 2015.

MUKHOPADHYAY, Sagori; PUOPOLO, Karen M. Risk Assessment in Neonatal Early Onset Sepsis. **Seminars in Perinatology**, v. 36, n. 6, p. 408-415, Dec. 2012.

MUKHOPADHYAY, Sagori; EICHENWALD, Eric C.; PUOPOLO, Karen M. Neonatal early-onset sepsis evaluations among well-appearing infants: Projected impact of changes in CDC GBS guidelines. **Journal of Perinatology**, v. 33, n. 3, p. 198-205, Mar. 2013.

MUKHOPADHYAY, Sagori *et al.* Effect of early-onset sepsis evaluations on in-hospital breastfeeding practices among asymptomatic term neonates. **Hospital Pediatrics**, v. 5, n. 4, p. 203-210, Apr. 2015.

MURK, W.; RISNES, K. R.; BRACKEN, M. B. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. **Pediatrics**, v. 127, n. 6, p. 1125-1138, Jun. 2011.

MURPHY, Kara; WEINER, Joel. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 31, n. 1, p. 16-19, Jan. 2012.

NEWMAN, Thomas B. *et al.* Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. **Pediatrics**, v. 126, n. 5, p. 903-909, Nov. 2010.

NUNES, Sheila Elke Araujo *et al.* Hospitalization costs of severe bacterial pneumonia in children: comparative analysis considering different costing methods. **Einstein**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 212-219, Apr./Jun. 2017.

OAKLAND, Calif. Kaiser. **Sepsis Risk Prediction Model Decreases Use of Antibiotics in Newborns**. Kaiser Permanente Press Release, 6 p., [Feb.] 2017. Disponível em: <https://share.kaiserpermanente.org/article/sepsis-risk-prediction-model-decreases-use-of-antibiotics-in-newborns/>. Acesso em: 15 dez. 2018.

OKIKE, Ifeanyichukwu O.; LAMONT, Ronald F.; HEATH, Paul Trafford. Do we really need to worry about listeria in newborn infants? **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 32, n. 4, p. 405-406, Apr. 2013.

OLIVEIRA Michele L.; SANTOS Leonor M. P. S.; SILVA E. N. Methodological foundations for cost-of-illness studies in Brazil. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 27, n. 5, p. 585-595, Sep./Oct. 2014.

ONG, Mei Sing; UMETSU, Dale T.; MANDL, Kenneth D. Consequences of antibiotics and infections in infancy: bugs, drugs, and wheezing. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 112, n. 5, p. 441-445.e1, May 2014.

PENDERS, J.; KUMMELING, I.; THIJIS, C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: A systematic review and meta-analysis. **European Respiratory Journal**, v. 38, n. 2, p. 295-302, Aug. 2011.

PERSAUD, Ryan R. *et al.* Perinatal antibiotic exposure of neonates in Canada and associated risk factors: a population-based study. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 28, n. 10, p. 1190-1195, Jul. 2015.

POLIN, Richard A; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. **Pediatrics**, v. 129, n. 5, p. 1006-1015, May 2012.

POLIN, Richard A. *et al.* The conundrum of early-onset sepsis. **Pediatrics**, v. 133, n. 6, p. 1122-1123, Jun. 2014.

PUOPOLO, Karen M. *et al.* Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. **Pediatrics**, v. 128, n. 5, p. e1155-1163, Nov. 2011.

PUOPOLO, Karen M. Bacterial and Fungal Infections. *In*: EICHENWALD, Eric C. *et al.* (Ed.). **Cloherly and Stark's manual of neonatal care**. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017. p. 684-719.

PUOPOLO, Karen M. *et al.* Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis: guidance for the clinician in rendering pediatric care. **Pediatrics**, v. 142, n. 6, p. e20182894, Dec. 2018.

RIBEIRO, Rodrigo A.; CRUZ, L. N.; POLANCZYK, C. A. Avaliação crítica de estudos de custo-efetividade. *In*: NITA, M. E. *et al.* **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 402-418.

RIBEIRO, Rodrigo A. *et al.* Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 3, p. 174-184, Apr. 2016.

RODRIGO, Fermín García Muñoz *et al.* Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. **Neonatology**, v. 106, n. 3, p. 229-234, Jul. 2014.

SAARI, Antti *et al.* Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. **Pediatrics**, v. 135, n. 4, p. 617-626, Apr. 2015.

SCHRAG, Stephanie J. *et al.* Risk factors for invasive, early-onset Escherichia coli infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. **Pediatrics**, v. 118, n. 2, p. 570-576, Aug. 2006.

SHAKIB, Julie *et al.* Management of newborns born to mothers with chorioamnionitis: Is it time for a kinder, gentler approach? **Academic Pediatrics**, v. 15, n. 3, p. 340-344, May/Jun. 2015.

SHANE, Andi L.; STOLL, Barbara J. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. **American Journal of Perinatology**, v. 30, n. 2, p. 131-141, Feb. 2013.

SHANE, Andi L.; STOLL, Barbara J. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. **Journal of Infection**, v. 68, n. 1, p. 24-32, Jan. 2014.

SHAW, Souradet Y.; BLANCHARD, James F.; BERNSTEIN, Charles N. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. **American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 12, p. 2687-2692, Dec. 2010.

SILVA, Everton Nunes da; SILVA, Marcus Tolentino; PEREIRA, Maurício Gomes. Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, n. 2, p. 437-43, Abr./Jun. 2016.

SILVEIRA, Rita de C.; GIACOMINI Clarice; PROCIANOY, Renato S. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n. 3, p. 280-290, Sep. 2010.

SIMONSEN, Kari A. *et al.* Early-onset neonatal sepsis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 1, p. 21-47, Jan. 2014.

SOBKO, Tanja *et al.* Neonatal sepsis, antibiotic therapy and later risk of asthma and allergy. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 24, n. 1, p. 88-92, Jan. 2010.

STRUNK Tobias. Implementation of the neonatal sepsis calculator in an australian tertiary perinatal centre. **Neonatology**, v. 113, n. 4, p. 379-382, 2018.

STOCKER, Martin *et al.* Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). **The Lancet**, v. 390, n. 10097, p. 871-881, Aug. 2017.

STOLL, Barbara J. *et al.* Early onset neonatal sepsis: The burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. **Pediatrics**, v. 127, n. 5, p. 817-826, May 2011.

SUN, Wenjie *et al.* Early-life antibiotic use is associated with wheezing among children with high atopic risk: A prospective European study. **Journal of Asthma**, v. 52, n. 7, p. 647-652, Sep. 2015.

TAN, Siok Swan. **Microcosting in economic evaluations: issues of accuracy, feasibility, consistency and generalisability.** 219 p., 2009. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/18510449.pdf>>. Acesso em: 16 maio 2018.

TAN, Siok Swan *et al.* Direct cost analysis of intensive care unit stay in four European countries: applying a standardized costing methodology. **Value Health**, v. 15, n. 1, p. 81-86, Jan. 2012.

TING, Joseph Y. *et al.* Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. **JAMA Pediatrics**, v. 170, n. 12, p. 1181-1187, Dec. 2016.

TITA, Alan T. N.; ANDREWS, William W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. **Clinics in Perinatology**, v. 37, n. 2, p. 339-354, Jun. 2010.

TRASANDE, Leonardo *et al.* Infant antibiotic exposures and early-life body mass. **International Journal of Obesity**, London, v. 37, n. 1, p. 16-23, Jan. 2013.

TSAKOK, Teresa *et al.* Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. **British Journal of Dermatology**, 2013.

TURRENTINE, Mark A. *et al.* Duration of intrapartum antibiotics for group B streptococcus on the diagnosis of clinical neonatal sepsis. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 2013, ID. 525878, 6 p., Mar. 2013.

VAN HERK, Wendy *et al.* Variation in current management of term and late-preterm neonates at risk for early-onset sepsis: an international survey and review of guidelines. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 35, n. 5, p. 494-500, May 2016.

VAN HERK, Wendy; STOCKER, Martin; VAN ROSSUM, Annemarie M. C. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. **Journal of Infection**, v. 72, p. S77-S82, Jul. 2016.

VERANI, Jennifer R.; SCHRAG, Stephanie J. Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. **Clinics in Perinatology**, v. 37, n. 2, p. 375-392, Jun. 2010.

VERSTRAETE, Evelien H. *et al.* Prediction models for neonatal health care-associated sepsis: A meta-analysis. **Pediatrics**, v. 135, n. 4, p. 1002-10014, Apr. 2015.

VIANNA, Denizar A. Temas importantes na saúde: custos e gerenciamento de doenças. In FERRAZ, M. B.; ZUCHI, P. **Guia de Economia e Gestão em Saúde**. 430 p., 2009. Disponível em: <http://www.iats.com.br/eng/download/Temas_Importantes_na_Sa%FAde.pdf>. Acesso em: 05 dez. 2018.

VOULOUMANOU, Evridiki K. *et al.* Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Intensive Care Medicine**, v. 37, n. 5, p. 747-762, May 2011.

WARREN, Stephanie; GARCIA, Magali; HANKINS, Cheryl. Impact of neonatal early-onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. **Journal of Perinatology**, v. 37, n. 4, p. 394-397, Apr. 2017.

WATSON, R. Scott *et al.* The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, n. 5, p. 695-701, Mar. 2003.

WESTON, Emily J. *et al.* The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the united states, 2005-2008. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 30, n. 11, p. 937-941, Nov. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Statistics 2018: monitoring health for the SDGs: sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. 100 p.

WU, Tai Wei *et al.* The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. **Journal of Pediatrics**, v. 162, n. 1, p. 67-71, Jan. 2013.

WYNN, James L.; LEVY, Ofer. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. **Clinics in Perinatology**, v. 37, n. 2, p. 307-337, Jun. 2010.

ZHOU, Min *et al.* Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, p. e0127170, May 2015.

7 ARTIGO ORIGINAL

Avaliação de risco multivariada e de sinais clínicos na sepse neonatal precoce em recém-nascidos a termo e prematuros tardios e seu impacto econômico

Bianca C. Benincasa¹, Rosane Paixão Schlatter², Giacomo Balbinotto Neto³, Rita C. Silveira⁴, Renato S. Procianoy⁵

¹Médica Pediatra, Pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ²Professora do Programa de Pós-Graduação em Ensino na Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ³Professor de Ciências Econômicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ⁴Professora do Departamento de Pediatria e do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Neonatologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ⁵Professor do Departamento de Pediatria e do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Chefe do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

Autor para correspondência: Bianca C Benincasa, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Pós-Graduação em Pediatria,

Endereço: Rua Henrique Dias 194/306, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, 90035-100. Número de telefone: +5551993800937. E-mail: bcbenincasa@gmail.com

EOS	Sepse neonatal precoce
EOSCalc	Calculadora de Sepse Neonatal
GBS	<i>Streptococcus agalactiae</i>
IG	Idade gestacional
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
RN	Recém-nascido
UTIN	Unidade de terapia intensiva neonatal

RESUMO

Contexto: Evidências sugerem que a avaliação rigorosa dos sinais clínicos é eficaz na detecção de recém-nascidos (RNs) que necessitam de antibioticoterapia para sepse neonatal precoce (EOS), podendo superar as estratégias baseadas em risco. Adicionalmente, em neonatologia, poucas são as avaliações econômicas apesar de sua importância. **Objetivos:** Comparar a observação dos sinais clínicos com o uso da avaliação multivariada de risco (EOSCalc) em RNs com idade gestacional (IG) ≥ 34 semanas na indicação de antibióticos para EOS e estimar os custos associados. **Métodos:** Estudo observacional envolvendo RNs com IG ≥ 34 semanas que receberam antibióticos nas primeiras 72 horas de vida no período de junho de 2014 a dezembro de 2016. Os critérios de exclusão foram infecções congênitas, malformações maiores e encefalopatia hipóxico-isquêmica em hipotermia terapêutica. As avaliações pela EOSCalc e pela apresentação clínica envolveram as primeiras 24 horas de vida. Considerados sintomáticos os neonatos com três sinais de diferentes sistemas (instabilidade térmica, alterações hemodinâmicas, sintomas respiratórios, gastrointestinais, hematológicos e neurológicos, e avaliação subjetiva) ou dois sinais e um fator de risco. As estimativas de custos foram realizadas por microcusteio e a análise econômica na perspectiva do hospital. Considerado intervalo de confiança de 95% e margem de erro de 5%. **Resultados:** Houve 8.321 RNs com IG ≥ 34 semanas no período, 505 foram incluídos e 121 excluídos, resultando em 384. Destes, 219 (57%) receberiam antibióticos pela EOSCalc e 64 (16,7%) pelos sinais clínicos ($p < 0,001$). A IG média foi de $39 \pm 1,9$ semanas e a média do peso ao nascer foi de 3.266 ± 588 gramas. A incidência de EOS comprovada foi 1,08 por mil nascidos vivos. Todos os pacientes com hemocultura positiva foram detectados, com ausência de falso-negativo em ambas as avaliações. O custo total foi estimado em R\$ 2.170.177,38 para o tratamento padrão, R\$ 1.570.877,66 para a EOSCalc, com redução de 27,6% (R\$ 599.299,72), e R\$ 1.188.253,09 para a observação dos sinais clínicos, com redução de 45,2% (R\$ 981.924,29) ($p < 0,001$). **Conclusão:** O uso da EOSCalc e a observação clínica rigorosa são métodos seguros e acurados no manejo de RNs com IG ≥ 34 semanas com suspeita ou em risco de EOS e ambos demonstram vantagem econômica.

Palavras-chave: Análise de Custo em Saúde. Antibióticos. Calculadora de Sepse. Recém-Nascido. Sepse Neonatal Precoce.

INTRODUÇÃO

A infecção bacteriana é uma causa importante de morbimortalidade no período neonatal e tem grande impacto na mortalidade infantil em todo o mundo.¹ Com uma apresentação clínica variada e inespecífica, a suspeita de sepse neonatal precoce (EOS) torna-se parte da rotina diária no cuidado ao recém-nascido (RN). Contudo, seu diagnóstico permanece desafiador devido à limitação na precisão dos biomarcadores disponíveis e, dessa forma, um número considerável de neonatos não infectados é submetido a antibióticos sem benefício.²⁻⁴ Nesse contexto, há evidências crescentes de que abordagens baseadas tanto na avaliação multivariada de risco desenvolvida pela Kaiser Permanente, a Calculadora de Sepse Neonatal (EOSCalc)⁵, quanto na observação rigorosa dos sinais clínicos, são eficazes na detecção de RNs que necessitam tratamento para EOS.⁶⁻²¹

Adicionalmente, os custos associados à prestação de cuidados em saúde têm sido debatidos nas últimas décadas, em função da preocupação com a sustentabilidade dos sistemas de saúde frente às alterações demográficas e epidemiológicas da população, ao aumento da demanda pelos serviços, introdução de novas tecnologias e gastos crescentes.²²⁻²⁴ Nesse sentido, estimar os custos associados à utilização de recursos nas diferentes alternativas terapêuticas, possibilita a introdução da visão econômica como fator adicional no processo decisório clínico e preenche uma lacuna na literatura face ao reduzido número de publicações sobre EOS que incluem este tema nas suas análises.

O objetivo deste estudo é comparar a observação dos sinais clínicos com o uso da EOSCalc em neonatos a termo e prematuros tardios, estabelecendo qual das abordagens tem maior acurácia na indicação de antibioticoterapia para EOS, e estimar os custos associados às estratégias terapêuticas na perspectiva de um hospital universitário de alta complexidade do sul do Brasil.

MÉTODOS

Estudo observacional envolvendo RNs com idade gestacional (IG) \geq 34 semanas que receberam ampicilina e gentamicina nas primeiras 72 horas de vida, internados na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de junho de 2014 a dezembro de 2016, com abordagem clínica assistencial e análise econômica pela perspectiva do hospital. Os critérios de exclusão foram infecções congênitas, malformações maiores e encefalopatia hipóxico-isquêmica em protocolo de hipotermia terapêutica. Os dados do estudo, coletados através da revisão dos prontuários eletrônicos

materno e infantil, foram gerenciados usando as ferramentas eletrônicas de captura de dados *Research Electronic Data Capture (REDCap)*²⁵, criando um banco de dados específico para a pesquisa. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA, sob número 1703 09.

As variáveis de interesse incluíram informações obstétricas maternas como idade, condição de colonização por *Streptococcus agalactiae* (GBS), número de consultas pré-natal, IG, tipo de parto, tempo de ruptura das membranas amnióticas, temperatura axilar materna periparto, diagnóstico clínico de corioamnionite, antibioticoprofilaxia intraparto atentando para o momento da administração e qual antibiótico utilizado; dados do RN incluindo sexo, peso de nascimento, descrição do atendimento em sala de parto e escore de Apgar; variáveis relacionadas a internação na UTIN, incluindo sintomatologia detalhada, acesso vascular, suporte ventilatório, uso de antibióticos, exames complementares relacionados a infecção, evolução clínica e duração da internação; diagnóstico de EOS comprovado por cultura de sangue ou líquido, recomendação de manejo pela calculadora EOSCalc, orientação de investigação e tratamento antibiótico conforme observação rigorosa dos sinais clínicos, óbito, reinternação após a alta hospitalar por infecção nos primeiros sete dias de vida.

Usando a calculadora, os fatores de risco para EOS combinados com os resultados do exame físico considerando a evolução do neonato nas primeiras 24 horas de vida foram computados para atribuir uma categoria de risco e uma recomendação clínica associada com base na incidência estimada de EOS para cada RN. A incidência utilizada foi de 0,5 por mil nascidos vivos, de acordo com dados do *Centers for Disease Control and Prevention*. A observação clínica rigorosa envolveu as primeiras 24 horas de vida, e o critério para indicar investigação e antibioticoterapia empírica foi determinado pela presença de três sinais clínicos, sendo eles de categorias distintas (conforme listagem a seguir), ou pela presença de dois sinais e um fator de risco:²⁶⁻²⁸ a) instabilidade térmica; b) sintomas respiratórios; c) hipotonia e convulsões; d) irritabilidade e letargia; e) distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico e dificuldade de aceitação alimentar; f) icterícia idiopática; g) lesões de pele suspeitas de infecção, por exemplo, pústulas; h) palidez cutânea, pele fria, tempo de enchimento capilar superior a três segundos e hipotensão; i) sinais de sangramento, quadro clínico sugestivo de coagulação intravascular disseminada; j) avaliação subjetiva (RN que parece não estar bem). Os fatores de risco incluíram: prematuridade, asfíxia perinatal, febre materna periparto, bolsa rota por tempo \geq 18 horas, infecção materna ativa invasiva ou do trato urinário e corioamnionite clínica caracterizada por febre, leucocitose, taquicardia materna ou fetal, sensibilidade uterina, líquido amniótico fétido ou purulento. Da mesma forma, foram

considerados sintomáticos aqueles pacientes com exame radiológico persistentemente alterado com sinais de broncopneumonia ou com líquido com celularidade elevada.

Para as estimativas de custos foi utilizado o método de microcusteio na abordagem *bottom-up*. O acesso vascular abrangeu o tipo de acesso, o número de cateteres utilizados e a categoria e tempo em horas dos profissionais envolvidos. Os custos de pessoal foram obtidos com o Serviço de Recursos Humanos da instituição e o custo do cateter foi considerado o valor da última compra realizada pelo hospital. Os antibióticos considerados neste estudo foram a ampicilina injetável 500 mg/ml e 1.000 mg/ml e gentamicina injetável 80 mg/ml (padronizados no hospital), valorado através do produto entre quantidade de doses e valor da unidade na última compra realizada pelo hospital, pois, após a abertura da ampola, não há reaproveitamento do conteúdo não utilizado. Foram considerados na internação os exames hemocultura, hemograma completo, proteína C-reativa, análise integral de líquido e exame radiológico de tórax, coletados por quantitativo efetivamente realizado por dia de internação. Os exames foram calculados através do produto entre quantitativo realizado e custo unitário do exame, que considera custos diretos e indiretos da área de realização do exame e a produção no período produzindo o custo médio do exame. Estes dados foram obtidos junto à contabilidade de custos do hospital para o período de janeiro a agosto de 2018. As diárias de internação na UTIN foram calculadas como produto entre número de dias de internação e custo da diária no hospital. Os custos da diária de internação englobam custos diretos e indiretos divididos pelo número de pacientes/dia e foram informados pela contabilidade de custos do hospital para o período de janeiro a agosto de 2018. Os custos foram expressos como em reais e convertidos para dólares americanos ao câmbio de R\$ 1 = US\$ 3.78, conforme a taxa de câmbio de 31/12/2018 do Banco Central do Brasil.

Considerando um intervalo de confiança (IC) de 95% e uma margem de erro de 5%, para uma redução esperada na recomendação de tratamento antibiótico com o uso da calculadora em pelo menos 50%, o tamanho da amostra obtido foi de 384 crianças.⁸⁻¹⁰ As análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for Social Sciences*®. Para variáveis categóricas, os dados estão apresentados em frequências absolutas e relativas e, para variáveis contínuas, como média e desvio padrão ou medianas e intervalo interquartil, mínimo e máximo, dependendo do comportamento da variável. As diferenças entre as estratégias estudadas foram analisadas através de testes não paramétricos, incluindo teste Q de Cochran e teste de Friedman. A comparação entre as especificidades das abordagens estudadas foi realizada com base Hawass N.²⁹ Determinado um valor de alfa $\leq 0,05$ como o nível de significância estatística em todas as análises.

RESULTADOS

Dentre os 8.321 neonatos nascidos com IG \geq 34 semanas durante o período do estudo, 505 (6%) receberam antibióticos por indicação médica nas primeiras 72 horas de vida, desses 121 preencheram critérios de exclusão, resultando em um total de 384 para análise final. O principal fator de exclusão foram as infecções congênitas, desatacando-se sífilis. Os dados maternos e neonatais são apresentados na Tabela 1.

Dos 384 RNs avaliados, nove apresentaram hemocultura com crescimento de germe patogênico (sete GBS, um *Staphylococcus aureus* e uma *Escherichia coli*). A incidência de EOS comprovada por cultura foi de 1,08 por mil nascidos vivos. Houve dois óbitos por EOS grave, com um e cinco dias de vida.

O tempo médio de tratamento antibiótico foi de $9,53 \pm 2,49$ dias. Somente nove neonatos tiveram o tratamento suspenso após 72 horas, representando 2,3% do total e 2,4% dos pacientes sem EOS.

Conforme o risco previsto pela EOSCalc, o conselho para manter as rotinas de alojamento conjunto, sem necessidade de exames de investigação ou terapia empírica, foi dado a 165 (43%) neonatos. A observação dos sinais clínicos (Figura 1) nas primeiras 24 horas de vida restringiria o tratamento antibiótico a 64 pacientes, representando uma redução de 83,3%. A redução foi estatisticamente significativa em ambas estratégias ($p < 0.001$) (Tabela 2).

A mediana do tempo de internação da população estudada foi de 11 (10-13) dias. A estimativa com a introdução da calculadora é de uma redução para 10 (3-12) dias e, com a observação clínica rigorosa, para 5 (2-9) dias, $p < 0.001$.

Tabela 1 - Características da população

	n = 384
Idade materna (anos)*	25,5 ± 6,2
Consultas pré-natal*	7,8 ± 3,2
Idade gestacional (semanas)*	39 ± 1,9
<i>Streptococcus agalactiae</i> detectado*	71 (18,5)
Corioamnionite clínica*	34 (9)
Temperatura materna periparto (°C)*	36,7 ± 0,6
Antibiótico intraparto*	120 (34,3)
Ruptura de membranas amnióticas ≥ 18 horas*	39 (10,1)
Cesareana*	135 (35,2)
Recém-nascido masculino*	225 (58,6)
Peso de nascimento (gramas)*	3.266 ± 588
Escore de Apgar ⁺	
1º minuto	8 (0-10)
5º minuto	9 (2-10)
Tempo de internação (dias) ⁺	11 (1-119)
Suporte ventilatório*	290 (75,5)

* média ± DP. * números (porcentagens). + mediana (máximo-mínimo).

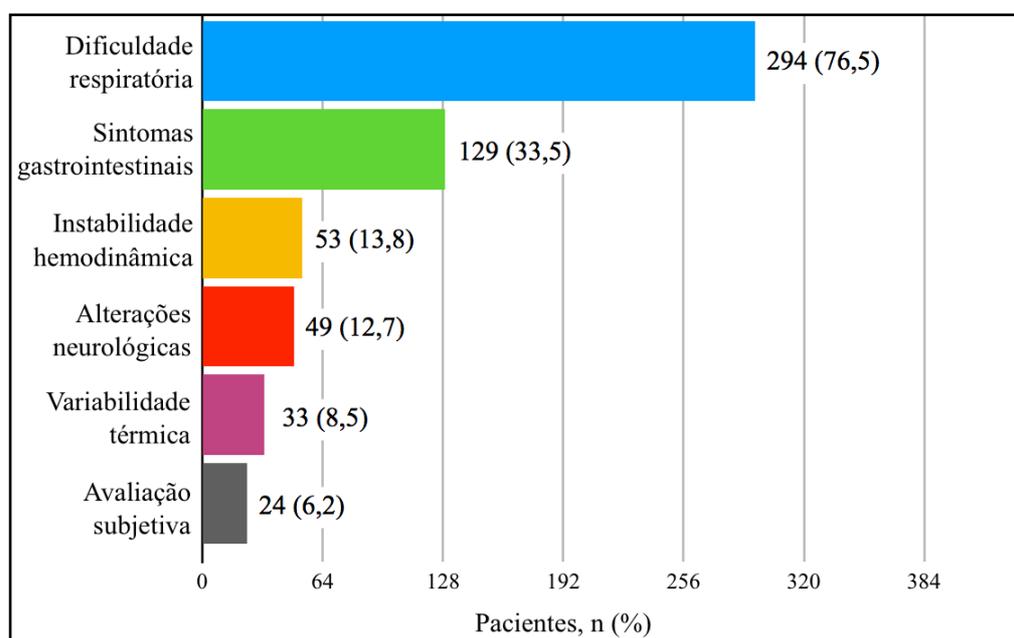
Figura 1 - Apresentação clínica no primeiro dia de vida

Tabela 2 - Comparação EOSCalc e sinais clínicos

	EOSCalc		Observação dos sinais clínicos	
	rotinas	investigação/ tratamento	rotinas	investigação/ tratamento
Hemocultura positiva	0	9	0	9
Hemocultura negativa	165	210	320	55
Total	165 (43)*	219 (57)	320 (83,3)*	64 (16,7)

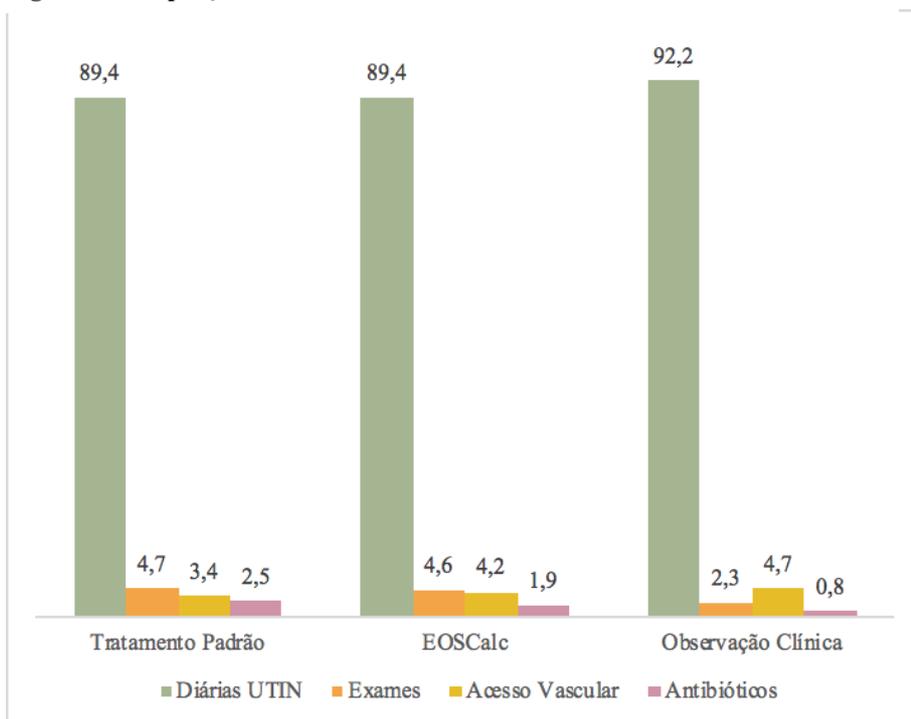
Os dados são apresentados como números (porcentagens).

* teste Q de Cochran, $p < 0.001$

Todos os pacientes com hemocultura positiva foram detectados pela EOSCalc ou uso de sinais clínicos com ausência de falso-negativo em ambas as avaliações. Em ambas as abordagens o valor preditivo negativo (0,97-1) e a sensibilidade (0,62-1) foram iguais a 1. A especificidade da observação rigorosa dos sinais clínicos foi 0,85 (0,81-0,88) e a da EOSCalc 0,44 (0,37-0,49), com IC da diferença 0,36-0,46 ($p < 0.001$). O valor preditivo positivo dos dois métodos foi baixo, 0,16 (0,08-0,28) e 0,04 (0,02-0,08), respectivamente. No período estudado não houve nenhum caso de hemocultura positiva entre os RNs prematuros tardios e a termo que tiveram alta hospitalar sem iniciar tratamento antibiótico.

Os custos unitários dos recursos são apresentados na Tabela 3. Em todas as alternativas terapêuticas, os custos de diárias de internação na UTIN foram os recursos utilizados com maior impacto no custo total (Figura 2).

O custo total para as alternativas terapêuticas foi estimado em R\$ 2.170.177,38 (US\$ 574,121) com o tratamento padrão, R\$ 1.570.877,66 (US\$ 415,576) com a utilização da EOSCalc e R\$ 1.188.253,09 (US\$ 314,353) com a observação dos sinais clínicos (Tabela 4). Em relação ao tratamento padrão, os custos foram reduzidos em 27,6%, R\$ 599.299,72 (US\$ 158,545), com a utilização da EOSCalc e em 45,2%, R\$ 981.924,29 (US\$ 259,768), com a observação dos sinais clínicos ($p < 0.001$).

Figura 2 - Proporção dos custos individualizados no custo total

Os dados são apresentados como porcentagens.

Tabela 3 - Custos unitários dos recursos

Recursos	Custo em RS	US\$ Price
Acesso vascular		
Periférico	114,00	29,69
Umbilical	239,36	62,33
PICC	312,00	81,25
Cirúrgico central	341,16	88,84
Antibióticos		
Ampicilina	5,35	1,39
Gentamicina	0,74	0,19
Diária de Internação UTIN	409,41	106,62
Exames		
Hemocultura	36,13	9,41
Hemograma	8,34	2,17
Proteína C Reativa	8,34	2,17
Líquor	8,34	2,17
Exame radiológico de Tórax	62,00	16,15

Tabela 4 - Estimativas de custos por alternativa terapêutica

	Tratamento Padrão	EOSCalc	Observação Clínica
Média	5.651,50	4.090,83	3.094,41
Mediana	4.923,42	4.470,58	2.161,59
Desvio Padrão	3.192,34	4.030,92	3.895,49
Mínimo	1.438,24	0,00	0,00
Máximo	49.828,33	49.828,33	49.516,33
Total	2.170.177,38 ^{bc}	1.570.877,66 ^{ac}	1.188.253,09 ^{ab}

Os dados são apresentados em Reais. Teste Q de Cochran, $p < 0.001$ para todas as diferenças.

^a diferença entre observação clínica e EOSCalc.

^b diferença entre observação clínica e tratamento padrão.

^c diferença entre EOSCalc e tratamento padrão.

DISCUSSÃO

Neste estudo, com o uso da EOSCalc, o número de RNs submetidos à investigação e à antibioticoterapia para EOS seria reduzido para cerca de 60% do atual e, com a observação clínica rigorosa nas primeiras 24 horas de vida, para menos de 20% sem perder nenhum caso de infecção comprovada por cultura. As duas estratégias foram igualmente eficazes, mas a atenção aos sinais clínicos apresentou maior especificidade (0,85 *versus* 0,44) e impacto na prática médica. Da mesma forma, ambas as estratégias demonstram ter vantagem econômica em relação ao cenário atual e, no contexto avaliado, os custos das diferentes alternativas terapêuticas deveram-se principalmente às diárias de internação.

Como em outros centros neonatais em todo o mundo, a utilização da EOSCalc teve grande impacto no uso de antibióticos e, conseqüentemente, no número de internações em UTIN. Um estudo europeu prospectivo com controle histórico encontrou redução de 44% na antibioticoterapia com este modelo preditivo, sem nenhum falso-negativo.¹⁶ No norte da Califórnia, coorte histórica do grupo Kaiser envolvendo mais de 20 mil RNs em uma comparação do período pré e após a implementação da EOSCalc evidenciou redução significativa de exames de hemocultura e da administração de antibióticos sem aumento das taxas de reinternações devido a sepse precoce não diagnosticada adequadamente¹⁰. Corroborando os achados do presente estudo, em que todos os casos de EOS comprovada por cultura foram identificados pela calculadora. Em centros perinatais nos Estados Unidos (EUA) e na Austrália onde a EOSCalc foi incorporada à assistência, duas análises retrospectivas mostraram uma redução na antibioticoterapia empírica em torno de 40% com a utilização dessa estratégia.¹²⁻¹³ Estudos com delineamento semelhante ao realizado neste estudo mas sem análise de custo avaliaram retrospectivamente os RNs que receberam

antibióticos para EOS, estimando que a indicação de tratamento poderia ser restrita em até 75% dos casos com o uso da calculadora.⁸⁻⁹ Em uma avaliação prospectiva, a experiência australiana com a introdução dessa abordagem na prática clínica mostrou uma diminuição de 12 para 7,6% na terapia empírica para EOS.¹⁷

Alguns estudos buscaram validar a aplicabilidade da EOSCalc no manejo de neonatos cujas mães apresentavam corioamnionite. Participaram da nossa análise 34 RNs dos quais as mães manifestaram corioamnionite clínica e ainda assim todos casos de EOS foram diagnosticados, evidenciando que as estratégias avaliadas poderiam ser aplicadas nesta população. Nos EUA, dois estudos retrospectivos com neonatos aparentemente bem expostos à corioamnionite materna mostraram o potencial da EOSCalc ao reduzir em pelo menos 80% a antibioticoterapia empírica. Contudo, não se pode determinar a segurança da EOSCalc a partir desses resultados, uma vez que os pacientes sintomáticos foram excluídos das análises, potencialmente interferindo na interpretação e impedindo a generalização dos dados, além de que houve apenas um caso de EOS comprovada por cultura em ambas amostras.¹⁸⁻¹⁹ Em um centro perinatal na Filadélfia, estudo retrospectivo envolvendo neonatos de mães com diagnóstico clínico de corioamnionite concluiu que o uso da EOSCalc poderia restringir o tratamento empírico nessa população em mais de 60%, embora dois dos cinco casos de EOS confirmada por cultura não terem sido diagnosticados, apesar de que a recomendação da calculadora em ambos foi investigação e avaliação clínica a cada quatro horas, o que possivelmente resultaria na prescrição de antibióticos.²⁰ Coorte histórica realizada no sudeste dos EUA mostrou uma redução da terapia empírica em mais de 50% dos RNs cujas mães apresentavam corioamnionite clínica, neste estudo não foi identificado nenhum caso com cultura positiva.¹¹ Em uma pesquisa transversal prospectiva, Ayrapetyan *et al.*³⁰ observaram que 25% dos profissionais americanos utiliza a EOSCalc na avaliação de EOS em neonatos expostos à corioamnionite materna.

A abordagem baseada na observação clínica rigorosa foi efetiva em reduzir a indicação de antibioticoterapia em 83% no nosso estudo. Uma coorte europeia retrospectiva envolvendo RNs aparentemente bem e em risco de EOS, mostrou que o acompanhamento exclusivamente por exame físico diminui o uso desnecessário de antibióticos e o tempo de permanência hospitalar, sem aumento de complicações graves ou adoecimento após a alta.⁷ Estudo prospectivo realizado na Itália mostrou que os exames laboratoriais parecem não oferecer vantagem em neonatos a termo acompanhados clinicamente durante as primeiras 48 horas de vida.⁶ Recentemente, em uma avaliação prospectiva, a experiência americana mostrou que a implementação de uma abordagem baseada apenas no exame clínico em

RNs cujas mães apresentavam corioamnionite foi associada à redução da antibioticoterapia em 55%, e não houve atraso relevante nos cuidados ou resultados adversos.²¹

Em relação às estimativas de custos, as diárias de internação na UTIN tiveram maior impacto no custo total em todas as alternativas terapêuticas, consistente com evidências da literatura que referem os custos dos cuidados relacionados ao tempo de permanência na internação.^{11,31-32} No período neonatal, a prescrição de antibióticos acarreta na continuação do paciente na UTIN, uma vez que a antibioticoterapia nessa população é sempre endovenosa.²⁸ Por conseguinte, mesmo que o custo da medicação em si não seja elevado, a indicação tem grande impacto no custo total ao prolongar a internação. Nos EUA, em uma recente análise de custo-benefício na perspectiva da sociedade que avaliou a abordagem baseada na EOSCalc no manejo de neonatos cujas mães manifestaram febre intraparto, Gong *et al.*³³ estimaram um benefício monetário líquido de US\$ 3.998 por paciente e uma redução de 67% no uso de antibióticos em comparação com às diretrizes existentes, concluindo que a adoção dessa estratégia evita a antibioticoterapia desnecessária, além de produzir um benefício monetário líquido significativo. A conclusão dos autores vai ao encontro dos nossos achados, mesmo com as diferenças entre as metodologias, uma vez que esse foi realizado na perspectiva da sociedade, onde todos os custos diretos médicos e os indiretos dos pacientes e familiares são considerados ao fazer comparações entre custos e consequências das alternativas. Enquanto que nosso estudo foi realizado por microcusteio *bottom-up*, que é o método padrão ouro para as estimativas de custos em saúde, onde os componentes de custos são identificados de forma detalhada para cada paciente e somente os custos diretos foram incluídos, na perspectiva do hospital. Em um estudo realizado na Índia, Prinja *et al.*³⁴ destacaram a importância do uso racional dos serviços nas UTINs.

Há evidências crescentes de que a exposição precoce a antibióticos altera a microbiota da flora intestinal e está associada a doenças na infância e comorbidades futuras.³⁵⁻³⁹ O uso inapropriado ou excessivo tem resultado na emergência de organismos resistentes e aumento das taxas de candidíase invasiva, enterocolite necrosante e mortalidade, assim como do potencial de toxicidade medicamentosa.⁴⁰⁻⁴² Somado a isso, a internação em uma UTIN pode gerar ansiedade e prejudicar o vínculo com os pais, bem como o sucesso da amamentação. Nesse contexto, enfatizamos a importância das abordagens estudadas no manejo de neonatos com risco ou suspeita de infecção. A EOSCalc traz benefícios práticos, apesar de ainda orientar o tratamento em muitos RNs não infectados. A calculadora pode superestimar os casos de EOS, visto que sinais respiratórios

com necessidade de suporte ventilatório se sobrepõe às outras variáveis, o que muitas vezes poderia estar relacionado a outras condições do período neonatal, como a adaptação à vida extra-uterina.²⁸ No nosso estudo, o protocolo de observação clínica rigorosa representa uma redução ainda maior da antibioticoterapia empírica que o uso da EOSCalc, com impacto significativo no manejo desses pacientes.

A avaliação das estimativas de custos foi desafiadora, pois usamos os custos reais na perspectiva de um hospital público universitário, coletados através do método de microcusteio. No Brasil, o desenvolvimento de estudos para estimativa de custos da doença é uma etapa importante para fornecer informações para a realização de avaliações econômicas completas. Contudo, devido à complexidade e às dificuldades na obtenção de informações de custos, a perspectiva comumente encontrada na literatura é a do Sistema Único de Saúde, com a utilização dos valores de reembolso, que não refletem os custos reais incorridos. O impacto financeiro estimado com o uso da EOSCalc e com a observação dos sinais clínicos é considerável em um contexto onde há uma preocupação crescente com a sustentabilidade dos sistemas de saúde frente às alterações demográficas e epidemiológicas da população.⁴³ A necessidade de restrições financeiras, que limitam o investimento, podem resultar na queda da qualidade do atendimento ao paciente. Tais análises ajudam na decisão de como alocar recursos de saúde de forma eficiente. Dessa forma, destacamos a importância do conhecimento de custos das diferentes alternativas, visando o uso criterioso e adequado dos recursos humanos e materiais disponíveis, mas não ilimitados.

No entanto, limitações deste estudo devem também ser consideradas. O delineamento retrospectivo facilita a categorização do indivíduo ao fornecer um panorama completo no momento da análise, divergindo da tomada de decisão em tempo real que depende da avaliação do neonato com quadro clínico em evolução. Ainda assim, devemos considerar a dificuldade da realização de avaliações prospectivas no nosso meio e, até então, os estudos que mais se aproximam desse cenário são efetivamente prospectivos com controle histórico, portanto estão longe do ideal ao comparar duas populações diferentes, uma vez que muitas condutas e o perfil de profissionais envolvidos e dos pacientes pode não ser o mesmo, interferindo nos resultados. Neste estudo foram avaliadas ambas estratégias em um mesmo período de tempo, além de que os RNs são rotineiramente monitorados em ambiente especializado e todos os infectados apresentaram sinais clínicos de infecção nas primeiras horas de vida, minimizando o possível atraso nas condutas terapêuticas. Em relação às estimativas de custos, a comparação direta de custos entre

diferentes estudos é limitada por questões metodológicas, como sistemas com diferentes abordagens para prestação de cuidados de saúde, doença em estudo e utilização de diferentes métodos de apuração de custos.²⁴

Apesar dessas limitações, há fortes aspectos relevantes neste estudo. Os resultados podem ser considerados robustos em todas as análises, consistentes com as expectativas clínicas e com a literatura publicada. Salientamos que este é um estudo que compara a observação dos sinais clínicos com a avaliação multivariada de estratificação de risco EOSCalc e inclui, em suas análises, a visão econômica na perspectiva do hospital utilizando o método de microcusteio, considerado como padrão-ouro para avaliações econômicas em saúde. Obtivemos nove casos em que houve crescimento de germe patogênico nas culturas, comprovando objetivamente o diagnóstico de infecção. Ainda que com base em uma taxa de EOS disponível na calculadora de 0,5 por mil nascidos vivos (CDC), o que poderia subestimar as avaliações reais de risco visto que a incidência neste hospital foi de 1,08, todos os casos de EOS foram detectados em ambas estratégias estudadas, sem nenhum falso-negativo, o que valida sua eficácia em nosso meio. Importante ressaltar que ambas as abordagens não dependem de estruturas ou de custos adicionais, evidenciando o potencial de dados generalizáveis para outros centros perinatais.

CONCLUSÃO

O uso da EOSCalc e a observação clínica nas primeiras 24 horas de vida rigorosa são métodos seguros e acurados no manejo de neonatos prematuros tardios e a termo com suspeita ou em risco de EOS, embora a abordagem clínica seja superior. Ambos demonstram vantagem na avaliação de custos e assim, destaca-se a potencial contribuição deste estudo com a introdução da visão econômica e no desenvolvimento de avaliações futuras nas pesquisas da Neonatologia.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. World Health Statistics 2018: monitoring health for the SDG: sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. 100 p.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC, 2010. MMWR. 2010;59(RR-10):1-36.
3. Kiser C, Nawab U, McKenna K, Aghai ZH. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis. Pediatrics. 2014;133(6):992-8.

4. Mukhopadhyay S, Eichenwald EC, Puopolo KM. Neonatal early-onset sepsis evaluations among well-appearing infants: projected impact of changes in CDC GBS guidelines. *J Perinatol.* 2013;33(3):198-205.
5. Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, Fischer A, Escobar GJ. Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2016;42:232-9.
6. Cantoni L, Ronfani L, Da Riolo R, Demarini S, Perinatal Study Group of the Region Friuli-Venezia Giulia. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B *Streptococcus*: support for the Centers for Disease Control and Prevention's 2010 recommendations. *J Pediatr.* 2013;163(2):568-73.
7. Berardi A, Fornaciari S, Rossi C, Patianna V, Reggiani MLB, Ferrari F *et al.* Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates ≥ 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(10):1123-7.
8. Kerste M, Corver J, Sonneveld MC, van Brakel M, van der Linden PDM, Braams-Lisman BA, Plötz FB. Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(23):3860-5.
9. Warren S, Garcia M, Hankins C. Impact of neonatal early-onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. *J Perinatol.* 2017;37(4):394-7.
10. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Sherian Li MS; Newman TB *et al.* A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(4):365-71.
11. Beavers JB, Shasha B, Jennifer P, Simpson J, Peebles S. Implementation and evaluation of the early-onset sepsis risk calculator in a high-risk university nursery. *Clinical Pediatrics.* 2018; 57(9):1080-5.
12. Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Implementation of the sepsis risk calculator at an academic birth hospital. *Hosp Pediatr.* 2018;8(5):243-50.
13. Lebedevs T, Sajogo M. Effect of the neonatal early onset sepsis calculator on pharmacy-prepared empirical antibiotics. *J Pharm Pract Res.* 2018;48(5):450-3.
14. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM *et al.* Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥ 34 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2014;133(1):30-6.

15. Puopolo KM *et al.* Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis: guidance for the clinician in rendering pediatric. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182894.
16. Achten NB, Dorigo-Zetsma JW, van der Linden PD, van Brakel M, Plötz FB. Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. *Eur J Pediatr*. 2018;77(5):741-6.
17. Strunk T, Buchiboyina A, Sharp M, Nathan E, Doherty D, Patole S. Implementation of the neonatal sepsis calculator in an australian tertiary perinatal centre. *Neonatology*. 2018;113(4):379-82.
18. Money N *et al.* Anti-microbial stewardship: antibiotic use in well-appearing term neonates born to mothers with chorioamnionitis. *J. Perinatol*. 2017;37(12):1304-9.
19. Shakib J *et al.* Management of newborns born to mothers with chorioamnionitis: Is it time for a kinder, gentler approach? *Acad Pediatr*. 2015;15(3):340-4.
20. Carola D *et al.* Utility of early-onset sepsis risk calculator for neonates born to mothers with chorioamnionitis. *J Pediatr*. 2018;195:48-52.e1.
21. Joshi NS, Gupta A, Allan JM, Cohen RS, Aby JL, Weldon B *et al.* Clinical monitoring of well- appearing infants born to mothers with chorioamnionitis. *Pediatrics*. 2018;141(4):e20172056.
22. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Introdução à Gestão de Custos em Saúde. Brasília, DF, Brasil: Ministério da Saúde; 2013.
23. Dukhovny D, Pursley DM, Kirpalani HM, Horbar JH, Zupancic JAF. Evidence, Quality, and Waste: Solving the Value Equation in Neonatology. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20150312.
24. Nunes SEA, Minamisava R, Vieira MA da S, Itria A, Pessoa Junior VP, Andrade ALSS *et al.* Hospitalization costs of severe bacterial pneumonia in children: comparative analysis considering different costing methods. *Einstein (São Paulo)*. 2017;15(2):212-9.
25. Harris PA, Taylor R, Thielke T, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
26. Miura E, Silveira RC, Procianoy RS. Sepsis neonatal: diagnóstico e tratamento. *J. Pediatr*. 1999;75(1):57-62.

27. Verstraete EH, Blot K, Mahieu L, Vogelaers D, Blot S. Prediction models for neonatal health care-associated sepsis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):1002-14.
28. Puopolo KM. Bacterial and Fungal Infections. *In*: Eichenwald EC, Hansen AR, Martin C, Stark AR, editors. *Cloherty and Stark's manual of neonatal care*. 8th ed. Philadelphia, Estados Unidos: Wolters Kluwer, 2017. p. 684-719.
29. Hawass N. Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. *Br J Radiol*. 1997;70(832):360-6.
30. Ayrapetyan M *et al*. Infants born to mothers with clinical chorioamnionitis: a cross-sectional survey on the use of early-onset sepsis risk calculator and prolonged use of antibiotics. *Am J Perinatol*. 2018, doi: 10.1055/s-0038-1668548.
31. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):695-701.
32. Anh DD, Riewpaiboon A, Tho LH, Kim SA, Nyambat B, Kilgore P. Treatment costs of pneumonia, meningitis, sepsis, and other diseases among hospitalized children in Viet Nam. *J Health Popul Nutr*. 2010;28(5):436-42.
33. Gong CL *et al*. Early onset sepsis calculator-based management of newborns exposed to maternal intrapartum fever: a cost benefit analysis. *J Perinatol*. 2019, doi: 10.1038/s41372-019-0316-y.
34. Prinja S, Manchanda N, Mohan P, Gupta G, Sethy G, Sen A *et al*. Cost of neonatal intensive care delivered through district level public hospitals in India. *Indian Pediatr*. 2013;50(9):839-46.
35. Azad MB *et al*. Pediatric original article infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obesity*. 2014;38(10):1290-98.
36. Arvoren M *et al*. Repeated exposure to antibiotics in infancy: a predisposing factor for juvenile idiopathic arthritis or a sign of this group's greater susceptibility to infections? *J Rheumatol*. 2015;42(3):521-6.
37. Persaud RR *et al*. Perinatal antibiotic exposure of neonates in Canada and associated risk factors: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(10):1190-5.
38. Sun W *et al*. Early-life antibiotic use is associated with wheezing among children with high atopic risk: a prospective European study. *J Asthma*. 2015;52(7):647-52.
39. Hirsch AG *et al*. Early life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):236-44.

40. Cotten CM *et al.* Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):58-66.
41. Kuppala VS *et al.* Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159(5):720-5.
42. Ting JY *et al.* Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatrics*. 2016;170(12):1181-7.
43. Ministério da Saúde (BR), Organização Pan-Americana da Saúde. Introdução à Gestão de Custos em Saúde. [Internet]. Brasília, DF.: Ministério da Saúde; 2013. 148 p. (Série Gestão e Economia da Saúde.; vol. 2). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/introducao_gestao_custos_saude.pdf. Acesso em: 10 dez. 2018.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo de neonatos a termo e prematuros tardios em risco ou com suspeita de EOS é discutível na literatura e existe variabilidade substancial na prática assistencial. Nossos achados mostram que é possível melhorar a abordagem desses RNs através da observação rigorosa dos sinais clínicos, tendo em vista a redução significativa do uso indiscriminado de antibióticos e dos custos com essa estratégia, que se mostrou segura devido à ausência de falsos-negativos. Do ponto de vista pragmático, basear as condutas nas recomendações da EOSCalc também pode ser uma abordagem interessante e uma melhoria em relação às diretrizes atuais. Nossas conclusões podem ser consideradas robustas e plausíveis segundo os resultados deste estudo e à revisão da literatura.