



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SEPSE PRECOCE COMO FATOR DE RISCO PARA HEMORRAGIA PERI-
INTRAVENTRICULAR EM PREMATUROS DE UTI NEONATAL DE HOSPITAL
TERCIÁRIO: UMA COORTE RETROSPECTIVA**

Aluna: Mariana Martins Denicol

Orientador (a): Prof.^a Dr.^a Juliana Balbinot Hilgert

Coorientador: Prof.^a Dr.^a Vanessa Bielefeldt Leotti

Porto Alegre, outubro de 2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SEPSE PRECOCE COMO FATOR DE RISCO PARA HEMORRAGIA PERI-
INTRAVENTRICULAR EM PREMATUROS DE UTI NEONATAL DE HOSPITAL
TERCIÁRIO: UMA COORTE RETROSPECTIVA**

Aluna: Mariana Martins Denicol

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Juliana Balbinot
Hilgert

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Vanessa Bielefeldt
Leotti

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil, 2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por todas as oportunidades que me foram oferecidas. Agradeço ao meu marido pela compreensão e estímulo para a realização deste trabalho. Agradeço ao Grupo Hospitalar Conceição pela minha formação e pela chance de estudar os pacientes deste serviço. E por fim, agradeço as minhas orientadoras pelas horas cedidas, pelas conversas e orientações sobre esta dissertação e sobre a vida.

LISTA DE ABREVIATURAS

DALYs – Disability-adjusted life year

DBP – Displasia Bronco Pulmonar

DPP – Descolamento Prematuro de Placenta

DMH – Doença da Membrana Hialina

IG – Idade Gestacional

ITU – Infecção do Trato Urinário

HR – Hazard Ratio

HPIV – Hemorragia Peri-Intraventricular

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Proteína C Reativa

SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SNC – Sistema Nervoso Central

SUS – Sistema Único de Saúde

TPP – Trabalho de Parto Prematuro

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a sepse precoce como fator de risco para hemorragia peri-intraventricular (HPIV) em prematuros menores de 34 semanas, admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal. Este estudo de coorte retrospectivo incluiu pacientes prematuros com até 34 semanas, que receberam alta da UTI Neonatal de hospital terciário, no sul do Brasil, nascidos no período de janeiro de 2017 a julho de 2021. Os dados foram coletados por meio dos prontuários destes pacientes. A sepse precoce foi mensurada conforme a presença ou a ausência do diagnóstico nas primeiras 72 horas de vida, já o desfecho, hemorragia pré-intraventricular foi descrito conforme a presença ou ausência da hemorragia, independente do grau. Hazard ratios (HR) foram calculados por meio de modelos de regressão de Cox. Foram incluídos no estudo 487 pacientes. Destes, 169 (34,7%) apresentaram algum grau de hemorragia peri-intraventricular. A sepse precoce esteve presente em 41,6% dos casos de hemorragia peri-intraventricular e apresentou associação significativa, elevando o risco do desfecho quando presente. No modelo multivariável final, o HR para a sepse precoce foi de 1,52 (IC 95%: 1,01-2,27). Sepse precoce e uso de surfactante demonstraram aumentar a ocorrência do desfecho em crianças prematuras até 34 semanas. Enquanto fatores como corticóide antenatal e idades gestacionais mais próximas a 34 semanas, mostraram reduzir o risco de ocorrência hemorragia peri-intraventricular.

Palavras-Chave: Recém-Nascido Prematuro; Sepse Neonatal; Hemorragia Cerebral Intraventricular

ABSTRACT

The objective of the present study was to evaluate early sepsis as a risk factor for peri-intraventricular hemorrhage in preterm infants younger than 34 weeks admitted to a Neonatal ICU. This retrospective cohort study included premature patients up to 34 weeks, who were discharged from the Neonatal ICU of a tertiary hospital in southern Brazil, born between January 2017 and July 2021. Data were collected through the medical records of these patients. Early sepsis was measured according to the presence or absence of the diagnosis in the first 72 hours of life, while the outcome, pre-intraventricular hemorrhage, was described according to the presence or absence of hemorrhage, regardless of the degree. Hazard ratios (HR) were calculated using Cox regression models. A total of 487 patients were included in the study. Of these, 169 (34.7%) had some degree of peri-intraventricular hemorrhage. Early sepsis was present in 41.6% of cases of peri-intraventricular hemorrhage and presented a significant association, increasing the risk of the outcome when present. In the final multivariate model, the HR for early sepsis was 1.52 (95% CI: 1.01-2.27). Early sepsis and use of surfactant have been shown to increase the occurrence of the outcome in preterm children up to 34 weeks. While factors such as antenatal corticosteroids and gestational ages closer to 34 weeks have been shown to reduce the risk of peri-intraventricular hemorrhage.

Key words: Newborn, Premature; Neonatal Sepsis; Intraventricular Cerebral Hemorrhage

LISTA DE FIGURAS

Fluxograma 1 - Descrição da seleção da amostra

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição da amostra sobre as características maternas dos pacientes prematuros nascidos entre janeiro de 2017 e julho de 2021.

Tabela 2 – Descrição da amostra sobre as características do pré-natal dos pacientes prematuros nascidos entre janeiro de 2017 e julho de 2021.

Tabela 3 – Descrição da amostra sobre as características peri-parto e pós-natal natal dos pacientes prematuros nascidos entre janeiro de 2017 e julho de 2021.

Tabela 4 – Modelo de Regressão de Cox univariável e multivariável para risco de hemorragia peri-intraventricular em prematuros nascidos entre janeiro de 2017 e julho de 2021

SUMÁRIO

Conteúdo

1. APRESENTAÇÃO	8
2. INTRODUÇÃO.....	9
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
Carga de doença e a inversão da pirâmide etária	11
Prematuridade	11
Hemorragia peri-intraventricular – Patogênese e diagnóstico	12
Sepse Precoce e prematuridade	14
Prognóstico e neurodesenvolvimento	16
4. OBJETIVO GERAL.....	17
5. REFERÊNCIAS	18
6. CONCLUSÃO	23
7. ANEXO	24

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Sepse precoce como fator de risco para hemorragia peri-intraventricular em prematuros, de UTI Neonatal de hospital terciário: Uma coorte retrospectiva”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 26 de Outubro de 2022. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivo
2. Artigo Científico
3. Conclusão

Documento de apoio está apresentado nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

A recente transição de alta para baixa fertilidade é uma das regularidades demográficas mais bem documentadas da era moderna (1,2). A população brasileira vivenciou, no final do século passado, um rápido declínio da fecundidade. Sua taxa de fecundidade, em três décadas, passou de 5,8 para apenas 2,3 (3). Acompanhando esta redução, a mortalidade infantil vem em declínio ao longo dos anos e grande parte desta redução, deve-se a melhora do atendimento ao parto e ao recém-nascido. Em nosso país, o número de óbitos infantil foi de 47,1 a cada mil nascidos vivos em 1990, para 15,6 em 2010 (4) e para 13,3 em 2019 (5).

A prematuridade é uma síndrome clínica complexa e como tal deve ser abordada, com múltiplas estratégias para sua prevenção. Ela é um processo que se inicia antes da gestação, determinada por fatores socioeconômicos, estilo de vida e de trabalho, que interagem de maneira complexa aos fatores biológicos determinando o nascimento prematuro (6). A prematuridade, como causa de mortalidade, também apresentou queda em suas taxas, entretanto ainda é a principal causa de óbito infantil no mundo (7). No Brasil, a mortalidade neonatal é responsável por quase 70% das mortes no primeiro ano de vida (4). Apesar das desigualdades regionais ainda serem evidentes no Brasil, a pesquisa Nascido concluiu que a melhoria da qualidade da atenção pré-natal e a integralidade do cuidado no momento do parto têm potencial impacto sobre as taxas de prematuridade e mortalidade infantil no país (8).

Os limites de viabilidade neonatal vêm caindo, visto que na década de 1960 a idade gestacional na qual mais da metade dos prematuros sobreviviam era 30 semanas, na última década, essa idade está entre 23 e 24 semanas. Contudo, o prognóstico destes pacientes ainda é incerto. No Brasil, estudos do início da década demonstraram que pacientes com idade gestacional entre 23 e 27 semanas, 38% evoluíram para óbito, o que representou um risco cinco vezes maior de óbito neonatal precoce ter nascido nesta faixa de idade gestacional. Não é possível definir um limite para idade gestacional em que a sobrevivida seja isenta de comorbidades ou sequelas (9). À medida que a deficiência se torna um componente cada vez maior da carga de doenças e um componente maior das despesas de saúde, é

necessário investimento em pesquisa e desenvolvimento para identificar novas e mais eficazes estratégias de intervenção (10). Por esse motivo é importante utilizar as ferramentas disponíveis para identificar fatores de risco que possam afetar o crescimento e desenvolvimento adequado destas crianças.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Carga de doença e a inversão da pirâmide etária

A taxa global de fertilidade vem em declínio. Em 1950 a taxa era de 4,97, no ano de 1990 era de 2,72 e em 2019, reduziu para 2,32. Embora a taxa de fertilidade tenha diminuído nas últimas sete décadas, os nascimentos vivos anuais globais aumentaram. Em 1950, os nascidos vivos totalizaram 95,9 milhões. Em 2000, os nascidos vivos mundiais atingiram 134,5 milhões, e em 2016, o número de nascidos vivos de 139,6 milhões (8). No Brasil, dados mais recentes de natalidade, encontraram 2.849.146 de nascidos vivos no ano de 2019 e 2.730.145 nascidos vivos em 2020 (11).

Prematuridade

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como pré-termo toda criança nascida antes de 37 semanas. Esses recém-nascidos ainda podem ser divididos em prematuros extremos, menores de 28 semanas de gestação; os muito prematuros de 28 a 32 semanas e os prematuros moderados a tardios de 32 a 37 semanas (12). O baixo peso ao nascer é definido como menor que 2.500gramas (g). Essa classificação se baseia em observações epidemiológicas de que crianças menores de 2.500g ao nascer têm um risco aproximadamente 20 vezes maior de morrer comparado ao de crianças com peso maior. O baixo peso ao nascer pode ainda ser sub-categorizado em: muito baixo peso ao nascer <1.500g e extremo baixo peso ao nascer <1.000g (13). No ano de 2018, no Brasil, foram 44.334 nascidos com idades gestacionais entre 22 e 32 semanas (14).

Revisão realizada em 2008 demonstrou que houve uma forte tendência de crescimento no número de prematuros no Brasil, a partir da década de 1990 (15). Uma das maiores coortes ainda em acompanhamento no país, publicado em 2005, relaciona a manutenção das taxas de mortalidade infantil, ao aumento da prematuridade e do baixo peso ao nascer (16). Os recém-nascidos prematuros correspondem de 9 a 12% de todos os nascidos vivos no Brasil (17,18). Esses números são maiores no Sul e Sudeste e menores no Norte e Nordeste (18). Estima-se que nasçam 15 milhões de prematuros ao ano no mundo, no ano de 2010. A OMS acredita que isto representou mais de 1 prematuro para cada 10

nascidos vivos (19). Entre 2012 e 2019, foram registrados 23.059.611 nascidos vivos no SINASC, dos quais 20.574 eram prematuros extremos, 122.132 muito prematuros e 2.188.723 prematuros moderados ou tardios. A proporção de prematuridade total no Brasil variou de 10,87% a 9,95% no período estudado, com a menor em proporção em 2015 (9,77%) (17).

A prematuridade é umas das principais causas de mortalidade neonatal e um problema de saúde global que afeta o mundo (20). Dados publicados pelo Global Burden of Disease, em 2020, demonstram que as doenças neonatais lideram a carga de doença mundial quando analisadas todas as idades. Ao analisar somente as doenças neonatais, a prematuridade corresponde a mais de 50% dos casos de mortes prematuras somadas aos anos vividos com a doença (DALYs) (10). Vários fatores influenciam a ocorrência da prematuridade desde condições sociais, até fatores econômicos e sanitários (21). Estudos brasileiros evidenciaram que a prematuridade pode estar associada a mães com idade menor que 20 anos ou maiores que 40 anos, baixo nível socioeconômico, primiparidade, antecedente de parto pré-termo, gestação gemelar, sangramento vaginal no 2º trimestre de gestação, aumento da atividade uterina antes da 29ª semana de gestação, tabagismo, mães sem parceiro, ocupação materna, estado nutricional, raça, infecções do trato urinário (ITU), exposição a substâncias tóxicas, ausência de pré-natal e via de parto (20,22,23).

Hemorragia peri-intraventricular – Patogênese e diagnóstico

A hemorragia peri-intraventricular é um problema significativo em recém-nascidos, especialmente em neonatos prematuros e com peso ao nascimento menor do que 1500g (24). A patogênese da hemorragia peri-intraventricular é complexa e heterogênea. Ela é atribuída à fragilidade intrínseca da vascularização da matriz germinativa e à flutuação do fluxo sanguíneo cerebral neste local. Essa flutuação associada a distúrbios de coagulação aumentam o risco da ocorrência de hemorragia. As situações como: parto vaginal, Apgar baixo, disfunção ventilatória grave, persistência do canal arterial e infecções estão associadas ao aumento da flutuação deste fluxo e, portanto, representam importantes fatores de risco para o desenvolvimento de hemorragia (25). Os bebês extremamente prematuros e de extremo baixo peso nascem em um momento crítico da maturação cerebral, e

melhorar os resultados do desenvolvimento neurológico continua sendo um desafio (26).

O exame para identificação destas alterações deve ser indicado em todas as crianças com risco de desenvolver lesões sendo causas antenatais, perinatais ou pós-natais (27). A hemorragia intracraniana tem grande importância pela sua gravidade imediata e futura, considerando os transtornos neurológicos consequentes. A hemorragia com evolução para lesão isquêmica cerebral, a leucomalácia peri-intraventricular cística e a lesão difusa da substância branca cerebral são as lesões isquêmicas de maior gravidade. Todas são doenças de causas multifatoriais, em que podem estar envolvidos fatores vasculares, hemodinâmicos, inflamatórios e infecciosos. Essas lesões podem causar sequelas neuropsicomotoras importantes e levar à paralisia cerebral ou déficit cognitivo e comportamental (28). A ecografia transfontanelar se tornou o exame de escolha para avaliação do cérebro dos recém-nascidos prematuros. Por se tratar de um exame barato, podendo ser realizado no leito, sem necessidade de transporte e assim reduzindo o risco para o paciente. O profissional treinado é capaz de detectar a maioria das lesões cerebrais hemorrágicas e isquêmicas neonatais, principais anomalias congênitas e alterações maturacionais em bebês prematuros e a termos (27). A hemorragia peri-intraventricular pode ser classificada segundo os critérios de Papile, de acordo com a localização da hemorragia e a dilatação ventricular, em graus I, II, III e IV (29).

Classificação de Papile

Grau 1	Hemorragia localizada apenas na matriz germinativa subependimária.
Grau 2	Hemorragia intraventricular sem dilatação ventricular.
Grau 3	Hemorragia intraventricular com dilatação ventricular.
Grau 4	Hemorragia parenquimatosa que corresponde a infartos venosos periventriculares com evolução hemorrágica.

Fonte - Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H, Papile LA. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500g. J Pediatr. abril de 1978

Sepse Precoce e prematuridade

A sepsé neonatal continua sendo um problema global significativo, com poucos avanços apesar dos grandes esforços (27). É a terceira causa de mortalidade neonatal e um importante problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento (30). As manifestações clínicas variam de infecção subclínica, a infecção local ou sistêmica grave (31). A prematuridade, o baixo peso ao nascer, corioamnionite, ruptura prematura prolongada de membranas, a necessidade de reanimação, Apgar baixo, incapacidade de amamentar, internação prolongada e procedimentos invasivos estão entre os fatores de risco (31). Classifica-se a sepsé neonatal em sepsé precoce, aquela que ocorre nas primeiras 24 a 72 horas de vida e sepsé tardia, que ocorre após as primeiras 72 horas de vida. A sepsé precoce está relacionada principalmente aos fatores pré-natais e do periparto sendo a idade gestacional um preditor importante (32–34). Já a sepsé tardia está relacionada a fatores pós-natais e múltiplos procedimentos em UTI aos quais os recém-nascidos estão sujeitos, como: cateteres, tubo endotraqueal, punções venosas, nutrição parenteral e transmissão congênita e da equipe assistencial (35,36).

As manifestações clínicas do recém-nascido são inespecíficas. É necessário que se associe os fatores de risco maternos e neonatais para se suspeitar de sepsé e iniciar a investigação laboratorial no recém-nascido (4,35). Os fatores de risco, associados à sepsé precoce, mais comuns são: Trabalho de parto antes de 37 semanas de gestação, ruptura de membranas por tempo igual ou maior a 18 horas, colonização pelo estreptococo do grupo B em gestante sem antibioticoterapia profilática intraparto, corioamnionite, febre materna nas 48 horas que antecedem o parto, cerclagem ou uso de pessário, procedimentos de medicina fetal nas 72 horas que antecedem o nascimento e infecção materna do trato urinário sem tratamento ou em tratamento a menos de 72 horas (33). Muitas vezes, o diagnóstico de sepsé neonatal precoce é difícil. Os sinais clínicos iniciais podem ser mínimos ou inespecíficos. Além disso, os exames laboratoriais auxiliares apresentam sensibilidade e especificidades inferiores ao ideal (4,35). O diagnóstico é realizado com base em uma combinação de apresentação clínica, o uso de marcadores não específicos, hemoculturas e o uso de métodos moleculares, incluindo PCR (30). Apesar disso, é um diagnóstico difícil pela presença frequente de condições não

infecciosas que se assemelham à sepse, especialmente em bebês prematuros (37). No entanto, existem apresentações clínicas mais evidentes, como dificuldade respiratória grave, apneia, letargia, febre ou hipotermia, icterícia sem outra causa determinante, vômitos e diarreia, ou ainda manifestações cutâneas, que corroboram fortemente com o diagnóstico de sepse (4,35).

Exames laboratoriais auxiliares podem complementar a suspeita de sepse precoce, porém também não são específicos quando empregados isoladamente, já que não identificam o microrganismo causador da sepse. Esses exames são o leucograma, com a presença de leucocitose ou leucopenia. Podendo apresentar, ainda, neutropenia que é preditora da gravidade em quadros de sepse neonatal. A relação de neutrófilos imaturos e neutrófilos totais tem valor preditivo positivo quando seu índice for maior ou igual a 0,2. Além destes, faz parte deste grupo de exames plaquetas, podendo evidenciar trombocitopenia. E ainda, a proteína C reativa (PCR), cujo sua elevação tem sido um marcador útil para sepse em muitos estudos, apesar de o valor preditivo negativo e a sensibilidade não serem suficientemente elevados para que se confirme o diagnóstico com um resultado de PCR isolado (35,38). A presença do germe em culturas é considerada “padrão-ouro” para o diagnóstico, embora a positividade seja baixa, a cultura positiva no sangue e/ou no líquido cefalorraquidiano confirma o diagnóstico (39,40). Nos países em desenvolvimento *Escherichia coli*, *Klebsiella species* e *S. aureus* são os patógenos mais frequentes isolados nestas culturas (4,35,41). Conforme o Ministério da Saúde, a presença de três ou mais sinais clínicos ou no mínimo dois sinais associados a fatores de risco maternos autoriza o diagnóstico de sepse clínica, mesmo que os exames laboratoriais sejam inespecíficos (4).

A exposição do cérebro prematuro a mediadores inflamatórios durante episódios infecciosos como corioamnionite, sepse e enterocolite está vinculado à hemorragia cerebral, lesão de substância branca e alterações do neurodesenvolvimento, inclusive paralisia cerebral (42–44). Estudo realizado nos Estados Unidos, encontrou resultados aplicáveis em gestações entre 23 e 34 semanas de gestação, sugerindo que idade gestacional e ambiente intra-uterino inflamatório desempenham papéis importantes na ocorrência de hemorragia peri-

intraventricular e no desenvolvimento de sepse. Prematuridade e baixo peso foram fatores de risco encontrados, isolados para hemorragia intracraniana (45).

Prognóstico e neurodesenvolvimento

As principais complicações do sistema nervoso central dos prematuros incluem sangramento intracraniano, dano à substância branca e comprometimento sensorial (46). O neurodesenvolvimento destes pacientes vêm sendo discutido e estudado, já que com o aumento da sobrevivência e a redução da idade gestacional para os limites de viabilidade, cada ano mais prematuros sobrevivem e recebem alta das Unidades de Intensiva Neonatal. Os avanços científicos e tecnológicos das últimas décadas associaram-se a grandes mudanças na assistência obstétrica e neonatal, destacando-se o incremento no uso de corticóide antenatal e a terapia de reposição de surfactante no recém-nascido prematuro, intervenções estas cujo benefício na redução da mortalidade neonatal é inquestionável (47).

A alta taxa de nascimentos prematuros continua sendo uma preocupação de saúde pública mundial, não somente no Brasil, mas também em países desenvolvidos, como os Estados Unidos. Esses bebês apresentam morbidade e mortalidade substanciais no período neonatal, o que se traduz em custos médicos significativos. Na primeira infância, os sobreviventes são caracterizados por uma variedade de problemas de saúde, incluindo atraso motor e/ ou paralisia cerebral, coeficientes de inteligência mais baixos, problemas de comportamento e doenças respiratórias, especialmente asma. Muitos experimentam dificuldades com o trabalho escolar, menor qualidade de vida relacionada à saúde e estresse familiar (46). Contudo reconhecemos que o prognóstico destes pacientes é reservado. O número crescente de estudos na literatura internacional, sobre seguimento e prognóstico de prematuros extremos, mostra que este tema é foco atual de interesse e preocupação. Além da curva de peso e estatura, outra repercussão relevante é o desenvolvimento dessas crianças, que pode ser avaliado pela presença dos reflexos primitivos e seu desaparecimento na idade esperada. Estudo que acompanhou crianças prematuras durante 18 meses após o nascimento mostrou persistência de alguns reflexos primitivos além da idade considerada normal (48). As crianças nascidas com menos de 32 semanas apresentam risco aumentado de

anormalidades motoras, cognitivas e de linguagem além de problemas comportamentais e emocionais (49,50).

Já é reconhecido que estes pacientes são submetidos desde muito cedo a processos invasivos e sofrem longos períodos de internação devido à falta de maturação de alguns órgãos, além de terem maior risco de infecções hospitalares pelo próprio tempo de internação. Quando não levam ao óbito, estas circunstâncias podem ocasionar algumas sequelas neurológicas, oftalmológicas ou pulmonares, com impacto direto no crescimento e desenvolvimento da criança (51). A melhoria substancial na sobrevivência, em países desenvolvidos, para recém-nascidos com 24 a 31 semanas de gestação, foi acompanhada por uma importante redução na morbidade grave, mas altas taxas de sequelas entre os sobreviventes continuam a ser observadas (52,53). Poucas oportunidades de prevenção foram identificadas, portanto, as abordagens de saúde pública para a prematuridade incluem a garantia do parto em um serviço capaz de lidar com complicações neonatais, melhoria da qualidade, apoio ao desenvolvimento inicial para esses bebês e atenção às questões relacionadas à saúde da família (46). Acredita-se que a identificação precoce de exames alterados em risco de comprometimento do neurodesenvolvimento, beneficia o bebê individualmente, porque encaminhamentos precoces apropriados podem ser realizados, permitindo iniciar intervenções destinadas a melhorar o resultado neurológico (27).

4. OBJETIVO GERAL

Avaliar fatores de risco associados à hemorragia peri-intraventricular em prematuros até 34 semanas, internados em UTI Neonatal.

5. REFERÊNCIAS

1. Hruschka DJ, Burger O. How does variance in fertility change over the demographic transition? *Philos Trans R Soc Biol Sci.* 2016;371(1692).
2. Wang H, Abbas KM, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* outubro de 2020;396(10258):1160–203.
3. Brito F. A demografia brasileira e o declínio da fecundidade no Brasil: contribuições, equívocos e silêncios. 2005;351–69.
4. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: cuidados com o recém-nascido pré-termo. 2011. 159 p.
5. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Secretaria de Vigilância em Saúde. 2021.
6. Victora CG. Intervenções para reduzir a mortalidade infantil pré-escolar e materna no Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* abril de 2001;4(1):3–69.
7. França EB, Lansky S, Rego MAS, Malta DC, França JS, Teixeira R, et al. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol.* maio de 2017;20(supl 1):46–60.
8. Leal M do C, Esteves-Pereira AP, Viellas EF, Domingues RMSM, Gama SGN da. Prenatal care in the Brazilian public health services. *Rev Saúde Pública.* 21 de janeiro de 2020;54:8.
9. Castro M de, Moura M. Limite De Viabilidade No Moderno Cuidado Intensivo Neonatal –Análise Além Da Idade Gestacional. *PaulomargottoComBr.* 2011;101–12.
10. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* outubro de 2020;396(10258):1204–22.
11. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Secretaria de Vigilância em Saúde. 2022.
12. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Reprod Health.* novembro de 2013;10(S1):S1.
13. Sociedade Brasileira de Pediatria. Documento Científico: Prematuridade. 2019.

14. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde. DATASUS: Departamento de Informática do SUS. [Internet]. 2018 [citado 15 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>
15. da Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Aumento da prematuridade no Brasil: Revisão de estudos de base populacional. *Rev Saude Publica*. 2008;42(5):957–64.
16. Barros FC, Victora CG, Barros AJD, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: Findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet*. 2005;365(9462):847–54.
17. Guidolini Martinelli K, Almeida Soares Dias B, Lemos Leal M, Belotti L, Marvila Garcia É, Theodoro dos Santos Neto E. Prematuridade no Brasil entre 2012 e 2019: dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. *Rev Bras Estud Popul*. 8 de outubro de 2021;38:1–15.
18. Matijasevich A, Silveira MF da, Matos ACG, Rabello Neto D, Fernandes RM, Maranhão AG, et al. Estimativas corrigidas da prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil, 2000 a 2011. *Epidemiol E Serviços Saúde*. dezembro de 2013;22(4):557–64.
19. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. janeiro de 2019;7(1):e37–46.
20. Victora CG, Barros AJD, Matijasevich A. Determinants of preterm birth : Pelotas , Rio Grande do Sul State , Brazil , 2004 birth cohort Determinantes de nascimento pré-termo na coorte de nascimentos de 2004 , Pelotas , Rio Grande do Sul , Brasil. 2010;26(1):185–94.
21. Kenji R, Cuman N. Risk factors for prematurity : document search Factores de riesgo para prematuridade : documento. 2009;13(2):297–304.
22. Baramarchi FM. Prematuridade e fatores associados no Estado de Santa Catarina , Brasil , no ano de 2005 : análise dos dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos Prematurity and associated factors in Santa Catarina State , Brazil , in 2005 : an analysis based on data from the Information System on Live Births. 2008;24(5):1024–32.
23. Silva AMR, Almeida MF de, Matsuo T, Soares DA. Fatores de risco para nascimentos pré-termo em Londrina, Paraná, Brasil. *Cad Saúde Pública*. outubro de 2009;25(10):2125–38.
24. Ileser LR da S, Tartare BPM, Bonetti B, Serafin H. Aspectos perinatais relacionados à hemorragia intracraniana em recém-nascidos de muito baixo peso no Sul do Brasil. 2015;

25. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage. *Clin Perinatol.* março de 2014;41(1):47–67.
26. Atienza-Navarro I, Alves-Martinez P, Lubian-Lopez S, Garcia-Alloza M. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage of the Preterm Newborn and Preclinical Models: Inflammatory Considerations. *Int J Mol Sci.* 6 de novembro de 2020;21(21):8343.
27. J D, SJ S, S H. State-of-the-art neonatal cerebral ultrasound: Technique and reporting. 2020;(Pediatric research):87(1):3-12.
28. Silveira RC, Procianoy RS. Lesões isquêmicas cerebrais no recém-nascido pré-termo de muito baixo peso Ischemic brain damage in very low birth weight preterm newborn infants. 2005;23–32.
29. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H, Papile LA. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500g. *J Pediatr.* abril de 1978;92(4):529–34.
30. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):27.
31. Özmeral Odabaşı I. Neonatal Sepsis. *SiSli Etfal Hastan Tip Bul Med Bull Sisli Hosp [Internet].* 2020 [citado 11 de abril de 2021].
32. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, Cummings J, et al. Management of Neonates Born at $\leq 34 \frac{6}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 1º de dezembro de 2018;142(6):e20182896.
33. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics.* 1º de dezembro de 2016;138(6):e20162013.
34. Sociedade Brasileira de Pediatria. Documento científico: Sepsis precoce e a abordagem do recém-nascido de risco: o que há de novo? Departamento Científico de Neonatologia; 2022.
35. Silveira R de C, Procianoy RS. Científico de Pediatria: Uma revisão atual sobre sepsis neonatal. 1. 2012;(1):7.
36. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest.* junho de 1992;101(6):1644–55.
37. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr.* 2015;61(1):1–13.
38. Barbano DBA, Klassmann LR, Takara LS, de Oliveira NA. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde Neonatologia. 2013;70.

39. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* julho de 2015;100(4):F350–4.
40. Camargo JF de, Caldas JP de S, Marba STM. Early neonatal sepsis: prevalence, complications and outcomes in newborns with 35 weeks of gestational age or more. *Rev Paul Pediatr.* 2022;40:e2020388.
41. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet.* outubro de 2017;390(10104):1770–80.
42. Silveira R de C, Giacomini C, Procianoy RS. Sepse e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos. *Rev Bras Ter Intensiva.* setembro de 2010;22(3):280–90.
43. Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, Costa CS da. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J).* 30 de maio de 2008;84(3):211–6.
44. Kadhim H, Tabarki B, Verellen G, Prez CD. CME Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. :8.
45. Nayeri UA, Buhimschi CS, Zhao G, Buhimschi IA, Bhandari V. Components of the antepartum, intrapartum, and postpartum exposome impact on distinct short-term adverse neonatal outcomes of premature infants: A prospective cohort study. Szyld E, organizador. *PLOS ONE.* 5 de dezembro de 2018;13(12):e0207298.
46. McCormick MC, Litt JS, Smith VC, Zupancic JAF. Prematurity: An Overview and Public Health Implications. *Annu Rev Public Health.* 21 de abril de 2011;32(1):367–79.
47. Rugolo LMSS, Bentlin MR, Rugolo Junior A, Dalben I, Trindade CEP. Crescimento de prematuros de extremo baixo peso nos primeiros dois anos de vida. *Rev Paul Pediatr.* junho de 2007;25(2):142–9.
48. Urzêda RN, De Oliveira TG, Campos AM, Formiga CKMR. Reflexos, reações e tônus muscular de bebês pré-termo em um programa de intervenção precoce. *Rev Neurocienc.* 2009;17(4):319–25.
49. Colditz PB, Boyd RN, Winter L, Pritchard M, Gray PH, Whittingham K, et al. A Randomized Trial of Baby Triple P for Preterm Infants: Child Outcomes at 2 Years of Corrected Age. *J Pediatr.* julho de 2019;210:48-54.e2.
50. Children S aged, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and Behavioral Outcomes. 2007;288(6):728–37.
51. Silva AMR, de Almeida MF, Matsuo T, Soares DA. Fatores de risco para nascimentos pré-termo em Londrina, Paraná, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2009;25(10):2125–38.

52. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 1º de março de 2015;169(3):230.
53. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *PEDIATRICS.* 1º de setembro de 2010;126(3):443–56.

6. CONCLUSÃO

Os resultados encontraram associação entre a presença de sepse precoce em prematuros até 34 semanas e o aumento do risco de hemorragia peri-intraventricular para essa população. Além disso, foi possível encontrar uma redução na ocorrência de hemorragia peri-intraventricular no grupo de pacientes que utilizou ao menos uma dose de corticóide.

7. ANEXO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Grupo Hospitalar Conceição (CAAE 50041921.5.0000.5530)

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Sepsis e prematuridade como fator de risco para hemorragia periventricular - Estudo de Coorte Retrospectivo.

Pesquisador: CATIA REJANE SOARES DE SOARES

Versão: 2

CAAE: 50041921.5.0000.5530

Instituição Proponente: HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO SA

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 082399/2021

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Sepsis e prematuridade como fator de risco para hemorragia periventricular - Estudo de Coorte Retrospectivo, que tem como pesquisador responsável CATIA REJANE SOARES DE SOARES, foi recebido para análise ética no CEP Hospital Nossa Senhora da Conceição - Grupo Hospitalar Conceição em 23/07/2021 às 14:53.