

MARINA PICOLO MENEGOLLA

**EFEITO DA ANTIBIOTICOTERAPIA SOBRE DISPLASIA BRONCOPULMONAR E  
NEURODESENVOLVIMENTO DE PRÉ-TERMOS NA AUSÊNCIA DE SEPSE  
NEONATAL PRECOCE COMPROVADA**

A apresentação dessa dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Renato Soibelman Procianoy

Coorientadora: Profa. Dra. Rita de Cassia dos Santos Silveira

Porto Alegre

2024

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

MENEGOLLA, MARINA PICOLO  
EFEITO DA ANTIBIOTICOTERAPIA SOBRE DISPLASIA  
BRONCOPULMONAR E NEURODESENVOLVIMENTO DE PRÉ-TERMOS NA  
AUSÊNCIA DE SEPSE NEONATAL PRECOCE COMPROVADA /  
MARINA PICOLO MENEGOLLA. -- 2024.

75 f.

Orientador: Renato Soibermann Procianoy.

Coorientador: Rita de Cassia dos Santos Silveira.

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, 2024.

1. Sepsis neonatal. 2. Antibióticos. 3.  
Recém-nascido prematuro. 4. Transtornos do atraso do  
desenvolvimento. 5. Displasia broncopulmonar. I.  
Procianoy, Renato Soibermann, orient. II. Silveira,  
Rita de Cassia dos Santos, coorient. III. Título.

**MARINA PICOLO MENEGOLLA**

**EFEITO DA ANTIBIOTICOTERAPIA SOBRE DISPLASIA BRONCOPULMONAR E  
NEURODESENVOLVIMENTO DE PRÉ-TERMOS NA AUSÊNCIA DE SEPSE  
NEONATAL PRECOCE COMPROVADA**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Renato Soibelman  
Procianoy

Coorientadora: Profa. Dra. Rita de Cassia  
dos Santos Silveira

Porto Alegre, 19 de janeiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

---

Profa. Dra. Clarissa Gutiérrez Carvalho

Universidade Federal do Rio Grande do Sul / Programa de Pós Graduação da Saúde da Criança e Adolescente

---

Profa. Dra. Luciana Friedrich

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Profa. Dra. Sandra Helena Machado

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Essa dissertação é dedicada às pessoas espetaculares que estiveram ao meu lado apoiando e incentivando durante todas as etapas. Principalmente à minha família.

Muito obrigada.

## AGRADECIMENTOS

Uma dissertação de mestrado é sem dúvidas um grande desafio na vida acadêmica de todo aluno, e certamente não seria possível sem a ajuda de pessoas fundamentais em toda a minha formação. É por isso, que gostaria de agradecer nominalmente quem mais esteve ao meu lado, incentivando, apoiando, torcendo e vibrando a cada conquista.

Gostaria de agradecer primeiramente aos meus pais, Marisete Fátima Picolo Menegolla e Moacir Vitória Menegolla por me ensinarem desde criança a importância de estudar e seguir se aperfeiçoando, além de é claro, por toda a torcida e entusiasmo em cada etapa superada.

Além disso, obrigada também ao meu irmão Maurício Picolo Menegolla, que sempre esteve ao meu lado.

Importante também agradecer ao meu noivo Antônio Rebello Horta Görgen, que foi umas das principais pessoas a me encorajar na realização do mestrado, e que foi maravilhoso durante toda a caminhada, sempre disposto a me ajudar a qualquer momento, inclusive nas horas mais difíceis.

E com certeza não poderia deixar de agradecer ao meu orientador Prof. Dr. Renato Soibelman Procyanoy e minha coorientadora Profa. Dra. Rita de Cassia dos Santos Silveira, que juntos foram brilhantes em suas alegações, discussões sobre o tema e me guiaram da melhor maneira possível.

Muito obrigada a todos que direta ou indiretamente me ajudaram nessa etapa tão desafiadora.

## RESUMO

**Introdução:** A sepse neonatal precoce, definida como uma síndrome clínica com manifestações sistêmicas associada a uma infecção nas primeiras 72 horas de vida do recém-nascido, é um importante fator de risco de mortalidade, principalmente, nos pré-termos. Dessa forma, seu tratamento empírico é imprescindível e determinante para que os antibióticos sejam a classe medicamentosa mais prescrita na unidade de terapia intensiva neonatal. Contudo, o uso desses medicamentos, além de desenvolver resistência antimicrobiana, aumento de enterocolite necrotizante e sepse fúngica, mais recentemente, estudos têm demonstrado associação com a displasia broncopulmonar e com prejuízos no neurodesenvolvimento da criança. **Objetivos:** Analisar o uso do antibiótico empírico nas primeiras 72 horas de vida com o desenvolvimento da displasia broncopulmonar durante internação, no do recém-nascido pré-termo com sepse neonatal precoce e cultura negativa. Além de, quantificar a repercussão desse antibiótico utilizado nas primeiras hora de vida no neurodesenvolvimento desse pré-termo entre 12 e 36 meses de idade corrigida. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo baseado em dados secundários de neonatos nascidos vivos com idade gestacional (IG) maior ou igual a 24 semanas e menor que 33 semanas de IG, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2021. Os pacientes incluídos na amostra final foram alocados em dois grupos, grupo A que utilizou antibioticoterapia nas primeiras 72 horas de vida e o grupo B que não utilizou. Primeiramente, foi avaliada a associação do uso da antibioticoterapia na sepse neonatal precoce com cultura negativa com a displasia broncopulmonar, óbito ou desfecho composto (displasia broncopulmonar e/ou óbito durante internação). Posteriormente, os pacientes que mantiveram o seguimento ambulatorial com avaliações da Bayley Scales of Infant Development, *third edition* (BSID – III) entre 12 e 36 meses de idade corrigida, foram novamente divididos em quem usou e quem não usou antibiótico nas primeiras 72 horas de vida para avaliar o impacto desses antibióticos no neurodesenvolvimento. **Resultados:** Ao analisar 454 nascidos vivos com IG menor que 33 semanas, aqueles que usaram antibióticos nas primeiras 72 horas de vida ( $n = 279$ ) tiveram mais displasia broncopulmonar (35,5% vs. 10,3%,  $p < 0,001$ ) e mais desfecho combinado de displasia broncopulmonar ou morte (54,5% vs. 18,3%,  $p < 0,001$ ) quando comparados com aqueles que não usaram antibióticos ( $n = 175$ ). Entre os 261 pré-termos em acompanhamento ambulatorial e com avaliações da BSID-III, o grupo que utilizou antibioticoterapia ( $n = 138$ ) não apresentou maior atraso no neurodesenvolvimento nos domínios cognitivo, de linguagem e motor. **Conclusões:** Conclui-se que o uso de antibioticoterapia precoce na suspeita de sepse neonatal em recém-nascidos com IG menor que 33 semanas e que posteriormente apresentaram culturas negativas está diretamente ligado à ocorrência de displasia broncopulmonar e ao desfecho composto de displasia broncopulmonar ou óbito. Porém, no grupo com acompanhamento ambulatorial, não foi demonstrada associação entre uso de antibióticos e atrasos no desenvolvimento neurológico.

**Palavras-chave:** Sepse neonatal. Antibióticos. Recém-nascido prematuro. Transtornos do atraso do desenvolvimento. Displasia broncopulmonar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Early neonatal sepsis, defined as a clinical syndrome with systemic manifestations associated with an infection in the first 72 hours of a newborn's life, is an important risk factor for mortality, especially in preterm infants. Therefore, its empirical treatment is essential and decisive for antibiotics to be administered to the most prescribed medication class in the neonatal intensive care unit. However, the use of these medications, in addition to developing antimicrobial resistance, increasing necrotizing enterocolitis and fungal sepsis, more recently, studies have demonstrated an association with bronchopulmonary dysplasia and impairments in the child's neurodevelopment. **Objectives:** To analyze the use of empirical antibiotics in the first 72 hours of life with the development of bronchopulmonary dysplasia during hospitalization, in preterm newborns with early neonatal sepsis and negative culture. In addition, to quantifying the impact of this antibiotic used in the first hour of life on the neurodevelopment of this preterm infant between 12 and 36 months of corrected age. **Methods:** Retrospective cohort study based on secondary data of neonates born alive with gestational age (GA) greater than or equal to 24 weeks and less than 33 weeks of GA, between January 2014 and December 2021. The patients included in the final sample were allocated into two groups, group A that used antibiotic therapy in the first 72 hours of life and group B that did not use it. Firstly, the association between the use of antibiotic therapy in early neonatal sepsis with negative culture and bronchopulmonary dysplasia, death or composite outcome (bronchopulmonary dysplasia and/or death during hospitalization) was evaluated. Subsequently, patients who remained in outpatient follow-up with Bayley Scales assessments of Child Development (BSID – III) between 12 and 36 months of corrected age, were again divided into those who used and those who did not use antibiotics in the first 72 hours of life to evaluate the impact of these antibiotics on neurodevelopment. **Results:** When analyzing 454 live births with GA less than 33 weeks, those who used antibiotics in the first 72 hours of life had more bronchopulmonary dysplasia (35.5% vs.10.3%,  $p < 0.001$ ) and a more combined outcome of bronchopulmonary dysplasia or death ( 54.5% vs. 18.3%,  $p < 0.001$ ) when compared to those who did not use antibiotics. Among the 261 preterm infants with outpatient follow-up included, the group that used antibiotic therapy in the first 72 hours of life did not had greater delays in neurodevelopment in the cognitive, language and motor domains. **Conclusions:** It is concluded that the use of early antibiotic therapy in suspected neonatal sepsis in newborns with GA less than 33 weeks who subsequently had negative cultures is directly linked to the occurrence of bronchopulmonary dysplasia and the composite outcome of bronchopulmonary dysplasia or death. Furthermore, the sample with outpatient follow-up did not associate the use of antibiotics with neurodevelopmental delays.

**Keywords:** Neonatal sepsis. Antibiotics. Preterms infants. Developmental delay disorders. Bronchopulmonary dysplasia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figure 1</b> - Patient inclusion flowchart .....	45
<b>Figure 2</b> - Outcomes during hospitalization among preterm infants who received antibiotic therapy compared to those who did not.....	47
<b>Figure 1</b> - Means per domain in the BSID-III of the last assessment carried out between 12-36 months of corrected age of preterm infants who used antibiotics and those who did not .....	62



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Critérios de diagnóstico da NICHD 2019 para displasia broncopulmonar.....	24
<b>Table 1</b> - Clinical characteristics of patients who used and did not use antibiotics in the first 72 hours of life .....	46
<b>Table 2</b> - Analysis of estimated risks for the presence of bronchopulmonary dysplasia.....	48
<b>Table 3</b> - Analysis of estimated risks for death during neonatal hospitalization .....	48
<b>Table 4</b> - Analysis of estimated risks for the combined outcome of bronchopulmonary dysplasia or death during neonatal hospitalization.....	49
<b>Table 1</b> - Clinical characteristics of patients who used antibiotics and who did not use.....	61
<b>Table 2</b> - Univariate and multivariate analysis in the assessment of severe neurodevelopmental delay in preterm infants who used antibiotics and who did not.....	63
<b>Table 3</b> - Univariate and multivariate analysis in the assessment of mild to moderate neurodevelopmental delay in preterm infants who used antibiotics and who did not.....	64

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BPD	<i>Bronchopulmonary dysplasia</i>
BSID-III	Bayley Scales of Infant Development
C-section	<i>Cesarean delivery</i>
DBP	Displasia broncopulmonar
EOS calculator	Early onset sepsis calculator
EUA	Estados Unidos da América
FiO <sub>2</sub>	Fração de oxigênio inspirada
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IG	Idade gestacional
IVH	<i>Intraventricular hemorrhage</i>
LOS	<i>Late-onset neonatal sepsis</i>
NEC	<i>Necrotizing enterocolitis</i>
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NICU	<i>Neonatal intensive care unit</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PROM	<i>Premature rupture of membranes</i>
Relação I/T	Razão dos neutrófilos imaturos sobre os neutrófilos totais
SAMIS	Serviço de arquivo médico e informações em saúde
STORCH	Sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes
UTIn	Unidade de terapia intensiva neonatal
VLBW	<i>Very low birth weight</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
2.1 PREMATURIDADE .....	16
2.2 SEPSE NEONATAL .....	17
2.3 USO DE ANTIBIÓTICOS .....	22
2.4 DISPLASIA BRONCOPULMONAR .....	23
2.5 NEURODESENVOLVIMENTO .....	26
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>29</b>
<b>4 HIPÓTESES .....</b>	<b>30</b>
4.1 HIPÓTESE NULA .....	30
4.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA .....	30
<b>5 OBJETIVOS .....</b>	<b>31</b>
5.1 OBJETIVO GERAL .....	31
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	31
<b>6 METODOLOGIA .....</b>	<b>32</b>
6.1 DELINEAMENTO .....	32
6.2 LOCAL DO ESTUDO .....	32
6.3 POPULAÇÃO .....	32
6.4 LOGÍSTICA .....	32
6.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	32
6.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	33
6.7 VARIÁVEIS CLÍNICAS .....	33
6.8 COLETA DE DADOS .....	34
6.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	34
6.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	35
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>
<b>7 RESULTADOS .....</b>	<b>42</b>
7.1 ARTIGO 1.....	42

7.2 ARTIGO 2 .....	56
<b>8 CONCLUSÕES .....</b>	<b>72</b>
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXO A - BAYLEY SCALES OF INFANT DEVELOPMENT, <i>THIRD EDITION</i> .....</b>	<b>74</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A sepse neonatal é definida como uma síndrome clínica com manifestações sistêmicas resultantes de microrganismos em fluidos corporais assépticos, como sangue e líquido, em recém-nascidos com idade menor que 28 dias de vida. Sabe-se que a sepse neonatal é uma importante causa de morbimortalidade nessa faixa etária, principalmente em pré-termos (FJALSTAD *et al.*, 2018).

Por definição, a sepse neonatal é classificada em precoce e tardia a depender do tempo de instalação dos sintomas, e por mais que haja divergência, quando se trata de pré-termos internados em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIn), a sepse neonatal precoce é mais comumente definida quando os sinais e sintomas iniciam em até 72 horas do nascimento e a sepse neonatal tardia como ocorrendo após 72 horas de vida (TING; SHAH, 2020). Além disso, na sepse neonatal precoce normalmente a transmissão ocorre no período periparto, sendo os patógenos do trato geniturinário materno os principais agentes (LIANG *et al.*, 2018).

Muitos pré-termos podem apresentar clínica de infecção sem presença de hemocultura ou outro cultural positivo, e um questionamento que se faz é o quão preditor é a cultura de líquidos estéreis para fungos e bactérias (PIANTINO *et al.*, 2013). Em um estudo observacional sobre sepse neonatal, obteve-se como resultado que dos neonatos sintomáticos, suspeitos de quadro de sepse neonatal, apenas 2,3% estavam infectados com cultura positiva e no total 38,2% foram tratados para sepse neonatal (PIANTINO *et al.*, 2013). Além disso, verificou-se que o desfecho de mortalidade a curto prazo é muito similar entre os neonatos infectados comprovadamente comparados aos que foram tratados com cultura negativa (PIANTINO *et al.*, 2013).

Na UTIn, a classe de medicamentos mais prescrita é os antibióticos, comumente iniciada de maneira empírica, ainda na suspeita da sepse devido à alta associação entre sepse neonatal com mortalidade e sequela neurocognitiva (TING *et al.*, 2019a). Sabe-se de revisões sistemáticas, que entre os mais frequentes preditores de mortalidade em neonatos estão o baixo peso ao nascer e a prematuridade, associados a infecções (LIANG *et al.*, 2018).

A variedade de apresentações clínicas e a falta de especificidade dos sintomas tornam o diagnóstico de sepse neonatal desafiador e provocam um uso excessivo de antibióticos (PROCIANOY; SILVEIRA, 2020). Diversos modelos tentam prever a

probabilidade de sepse neonatal precoce: uma calculadora, a Early onset sepsis calculator (EOS calculator), que utiliza parâmetros como idade gestacional, tempo de ruptura de membranas, temperatura materna, presença ou ausência de colonização materna por *Streptococcus agalactiae* e o uso da antibioticoterapia profilática materna; e um rígido protocolo de observação clínica nas primeiras horas de vida (BENINCASA *et al.*, 2020). Porém, ambos os métodos são validados apenas para neonatos com idade gestacional maior que 34 semanas, muito embora tenha se demonstrado uma eficácia de redução de 40% no uso de antibióticos empíricos com o uso da calculadora quando comparado aos antigos protocolos de sepse (BENINCASA *et al.*, 2020; KUZNIEWICZ *et al.*, 2016; PROCIANOY; SILVEIRA, 2020).

Atualmente já é notória a percepção de que o uso de antibióticos, principalmente os de amplo espectro, é reconhecido fator de risco para desenvolvimento de resistência bacteriana, induzindo gradativamente o aumento de patógenos multirresistentes (SILVA *et al.*, 2018). Além disso, outros desfechos adversos conhecidos ocorrem em neonatos, como por exemplo, o aumento de risco de enterocolite necrotizante, infecção fúngica invasiva, sepse neonatal tardia, aumento de mortalidade e aumento da displasia broncopulmonar (KUZNIEWICZ *et al.*, 2016).

A displasia broncopulmonar (DBP) é a principal morbidade da prematuridade e é classificada de acordo com a necessidade de suporte ventilatório na 36ª semana pós-menstrual (BONADIES *et al.*, 2020; JENSEN *et al.*, 2022). Estudos têm tentado realizar associações entre a antibioticoterapia e o desenvolvimento da DBP, já que esta apresenta causas multifatoriais e apesar dos avanços na neonatologia, permanece com altas taxas de prevalência que não tem sido reduzidas ao longo dos anos (PAMMI *et al.*, 2019).

Estudos mostraram que o uso de antibióticos tem um impacto na microbiota intestinal, que traz consequências a longo prazo, como asma, alergias e obesidade na vida adulta (FOUHY *et al.*, 2012). E, em estudos pioneiros em países desenvolvidos, levantou-se a hipótese de que o uso de antibióticos empíricos prolongados no período neonatal estaria associado a um provável prejuízo no neurodesenvolvimento (TING *et al.*, 2019a). Contudo, é um questionamento novo, e que ainda demanda mais estudo.

O neurodesenvolvimento do recém-nascido pré-termo é alvo de diversos estudos e modelos que possam quantificar sua normalidade e com esse fim, tem-se

na literatura o uso de testes e escalas para rastrear e diagnosticar o atraso de neurodesenvolvimento, respectivamente. Devido a essa superioridade em poder diagnosticar, atualmente, a escala mais utilizada é a Bayley Scales of Infant Development, *third edition* (BSID – III) (ALBERS; GRIEVE, 2007).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 PREMATURIDADE

O conceito da prematuridade é definido por meio da idade gestacional obtida ao nascimento (GOLDENBERG *et al.*, 2008). O recém-nascido considerado pré-termo é aquele cuja gestação foi interrompida, seja espontaneamente ou obstetricamente, antes de completar 37 semanas de idade gestacional (MARTINELLI *et al.*, 2021).

Além disso, cada vez mais se tem classificado esses recém-nascidos em novas categorias, sendo considerados extremamente pré-termos quando menores que 28 semanas, muito pré-termos entre 28 semanas e 31 semanas com 6 dias, moderadamente pré-termos se entre 32 e 33 semanas com 6 dias, e pré-termos tardios quando entre 34 semanas e 36 semanas com 6 dias (MARTINELLI *et al.*, 2021). Outra maneira de se classificar esses recém-nascidos é pela avaliação por meio do peso ao nascimento, considerados como extremo baixo peso ao nascer quando menor que 1000 gramas, muito baixo peso se menor que 1500 gramas e baixo peso se menor que 2500 gramas (FLANNERY *et al.*, 2018b).

Essas classificações são essenciais devido a diferenciação proposta nas taxas de morbidade e mortalidade a depender da categoria. Uma vez que, um estudo americano demonstrou que a taxa de sobrevivência é maior quanto maior o peso ao nascimento em cada categoria da idade gestacional e que as incidências de morbidade e mortalidade aumentam quanto menor a idade gestacional (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019). Além disso, os recém-nascidos de baixo peso ao nascimento representam cerca de 60-80% das mortes neonatais (MORISAKI *et al.*, 2014).

Mundialmente, são esperados aproximadamente 15 milhões de partos prematuros por ano (GLADSTONE; OLIVER; VAN DEN BROEK, 2015). As taxas de incidência variam conforme a região estudada (GOLDENBERG *et al.*, 2008). Em média, os Estados Unidos da América (EUA) apresentam taxa estimada entre 12-13%, já na Europa essa taxa diminui para 5-9%, e quando se analisa os dados brasileiros, percebe-se uma variação da taxa de 9,95% a 10,87% entre os anos de 2012-2019, ocupando, assim, o Brasil o nono lugar entre os dez países com as maiores taxas de prematuridade do mundo (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019; GOLDENBERG *et al.*, 2008). Quando se analisa esses nascimentos nas



subcategorias pela idade gestacional, cerca de 5% dos partos prematuros são pré-terms extremos, 15% muito pré-termo, 20% moderados e aproximadamente 60-70% são pré-terms tardios (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019).

Por mais que os recursos da medicina atual melhoraram os índices, a prematuridade segue sendo a principal causa da mortalidade neonatal e infantil no mundo, estimando cerca de 1 milhão de mortes no período neonatal, e um adicional de 125.000 mortes em crianças com idade entre um e cinco anos (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019; GLADSTONE; OLIVER; VAN DEN BROEK, 2015). Na comunidade internacional, a margem de viabilidade é uma idade gestacional de 24 semanas, com uma taxa de sobrevivência maior que 70%, sendo os melhores resultados encontrados em países como Japão e Alemanha (HUMBERG *et al.*, 2020). A mortalidade desses recém-nascidos é inversamente proporcional a sua idade gestacional, como mostrou Humberg *et al.*, 2020, quando dividiu em três grupos, e verificou que os pré-terms extremos (idade gestacional menor que 28 semanas) apresentaram 10-20% de taxa de mortalidade intra-hospitalar, os muito pré-terms (entre 28-32 semanas) de 2-5% e os moderados a tardios (33 a 36 semanas e 6 dias) de apenas 1% (HUMBERG *et al.*, 2020).

O impacto da prematuridade é também reconhecido por ser fator de risco para diversos desfechos que aumentam a morbidade a curto e a longo prazo, muitos ainda em estudo. Classicamente, ser pré-termo é ter risco aumentado para DBP, enterocolite necrotizante, apneia, hemorragia intracraniana, leucomalácia periventricular, sepse neonatal, retinopatia e atrasos de neurodesenvolvimento (GLADSTONE; OLIVER; VAN DEN BROEK, 2015). Nos últimos anos, se demonstrou que o cérebro dos pré-terms responde diferentemente quando exposto a injúrias se comparado com nascidos a termo, o que explica a maior susceptibilidade para atrasos de neurodesenvolvimento, desordens neurológicas, como transtorno do espectro autista e déficit de atenção e hiperatividade, além da paralisia cerebral (HUMBERG *et al.*, 2020; SONCINI; BELOTTO; DIAZ, 2020).

## 2.2 SEPSE NEONATAL

A sepse é definida como uma disfunção orgânica ameaçadora da vida causada pela desregulação da resposta do hospedeiro diante da infecção, sendo a sepse neonatal, uma síndrome clínica decorrente de uma infecção sistêmica com cultura de

líquidos estéreis positiva, classificada em sepse neonatal precoce e tardia (BETHOU; BHAT, 2022). A sepse neonatal precoce ocorre quando os sinais e sintomas manifestam-se dentro das primeiras 72 horas de vida, e normalmente tem como mecanismo de transmissão a exposição vertical, antes ou durante o parto (BETHOU; BHAT, 2022). Já a sepse neonatal tardia, manifesta-se após 72 horas de vida, geralmente em decorrência de infecção intra-hospitalar (BETHOU; BHAT, 2022; GLASER *et al.*, 2021).

Do ponto de vista epidemiológico, a incidência da sepse neonatal é estimada entre 4 a 22 por 1000 nascidos vivos no mundo e cerca de 0,5 a 1 por 1000 nascidos vivos na Europa (GLASER *et al.*, 2021; SONCINI; BELOTTO; DIAZ, 2020). Além disso, a sepse neonatal segue sendo a principal causa de morte neonatal nos EUA, seguida por distúrbios ventilatórios (GLASER *et al.*, 2021). A sepse neonatal precoce tem uma incidência em torno de 11 a 20 casos por 1000 nascidos vivos de baixo peso, sendo sua mortalidade e morbidade aumentadas quanto menor for a idade gestacional, cerca de 30-50% em menores de 28 semanas (MUKHOPADHYAY; PUOPOLO, 2017).

A etiologia da sepse neonatal é variável de acordo com sua classificação, e devido a sepse neonatal precoce responder por 83% das sepSES em neonatos, a etiologia mais comum é o *Streptococcus agalactiae* ou *Escherichia coli*, ambos microorganismos maternos que apresentam transmissão periparto (BETHOU; BHAT, 2022). Quando se fala exclusivamente de sepse neonatal tardia, estudos novos têm identificado principalmente *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococci Coagulase-negativo*, *Acinetobacter*, e *Staphylococcus aureus* (BETHOU; BHAT, 2022).

A cultura segue sendo o padrão ouro para diagnóstico (GLASER *et al.*, 2021). As culturas realizadas na suspeita de sepse neonatal precoce são basicamente culturas de líquidos estéreis, como as hemoculturas e a cultura do líquido cefalorraquidiano, uma vez que, a infecção do trato urinário não costuma ocorrer nas primeiras 72 horas, sendo realizada a urocultura apenas se existir alguma má-formação conhecida do trato urinário (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017).

No entanto, diferentemente do que ocorre nos pacientes pediátricos com sepse, nos neonatos a taxa de hemoculturas que confirmam a sepse é baixa, sendo positivas em torno de 0,4% a 2% das vezes quando avaliadas as culturas coletadas no dia do nascimento (KLINGENBERG *et al.*, 2018). Esse dado foi corroborado com dados brasileiros, em um estudo que avaliou 10.045 recém-nascidos prematuros com muito

baixo peso e com idade gestacional menor que 33 semanas, e obteve uma taxa de positividade para hemocultura positiva na suspeita de sepse neonatal precoce de aproximadamente 2,6% com uma variação entre 0,4-6,4% (CALDAS *et al.*, 2021).

Dessa maneira, estima-se que a incidência de sepse confirmada seja muito menor, e varie entre 0,01 a 0,53 a cada 1000 nascidos vivos (VAN HERK; STOCKER; VAN ROSSUM, 2016). O fato dos exames culturais, principalmente hemoculturas, apresentarem baixa especificidade em neonatos, provavelmente possa ser justificado pelo volume inadequado no momento de coleta, o satisfatório é cerca de 1ml de sangue, e na maioria das amostras se obtém apenas 0,5ml, o que leva a falsos negativos, além de possibilidade de contaminação da amostra (GLASER *et al.*, 2021; KLINGENBERG *et al.*, 2018).

Assim, estima-se que aproximadamente 39% dos diagnósticos de sepse neonatal sejam baseados na clínica do paciente e tenham caracteristicamente culturas negativas (PIANTINO *et al.*, 2013). Por isso que, em um estudo observacional prévio, a taxa de infecção em neonatos assintomáticos foi de 0,9%, em contrapartida com uma taxa de 15,6% de tratamento empírico; o que foi corroborado em outra série observacional que verificou que apenas 2,3% dos neonatos estavam infectados quando 38,2% foram tratados com antibioticoterapia (ESCOBAR, 2005; PIANTINO *et al.*, 2013).

O risco de sepse neonatal precoce confirmada é muito pequena quando os recém-nascidos estão bem, assintomáticos, cerca de 0,21 em cada 1000 nascidos vivos, com um *number needed to treat* (NNT) de 9,370. É notório que quando se tem um recém-nascido com sinais clínicos evidentes nas primeiras 12 horas de vida, esse risco sobe para 11 em cada 1000 nascidos vivos, mesmo sabendo que existe um risco inequívoco de 2,6 a cada 1000 nascidos vivos mesmo sintomáticos (TING *et al.*, 2019b).

A sepse com cultura negativa se baseia principalmente na análise da sintomatologia e na identificação de fatores de risco do neonato no momento da suspeição. Esse conjunto de sintomas e sinais, tais como: disfunção ventilatória, apneia, cianose, taquicardia ou bradicardia, hipotermia ou hipertermia, irritabilidade, letargia, convulsões, distensão abdominal, intolerância alimentar, aumento de resíduo gástrico, vômitos, icterícia inexplicada, ou petéquias e púrpuras, é extremamente pouco específico, visto que os pontos de corte dos sinais vitais são variáveis conforme a idade gestacional e existem diversas patologias que podem simular os mesmos

quadros clínicos (VAN HERK; STOCKER; VAN ROSSUM, 2016). Por isso, para guiar o uso de antibioticoterapia, o neonato deve apresentar manifestação de três sistemas distintos, ou dois sistemas associados a fatores de risco materno (PROCIANOY; SILVEIRA, 2020).

Os fatores de risco materno, que estão mais conectados à sepse neonatal precoce são primariamente a colonização pelo *Streptococcus agalactiae*, o tempo de ruptura da membrana amniótica acima de 18 horas, e a presença de corioamnionite materna (PROCIANOY; SILVEIRA, 2020). A presença de infecção intra-amniótica é suspeitada clinicamente pela febre materna intraparto associada a um dos outros critérios, sendo eles: leucocitose materna, drenagem cervical purulenta ou taquicardia fetal; e quando confirmada histologicamente, é fortemente associada a sepse neonatal precoce, sendo necessário um NNT de apenas 6 a 40 neonatos para cada caso confirmado de sepse neonatal (PUOPOLO *et al.*, 2018). Quando analisa-se a existência de fatores de risco gerais para sepse neonatal, a prematuridade é sem dúvida um dos mais importantes, aliada ao baixo peso ao nascimento (PROCIANOY; SILVEIRA, 2020; VAN HERK; STOCKER; VAN ROSSUM, 2016).

Na avaliação de risco do neonato por meio da avaliação do hemograma, é comum analisar o número absoluto de leucócitos e a razão dos neutrófilos imaturos sobre os neutrófilos totais (relação I/T), assumindo que quando maior que 0,2 seja alto risco para infecção bacteriana (PUOPOLO *et al.*, 2018). No entanto, em um estudo multicêntrico, Puopolo *et al.*, 2018 demonstrou que a relação entre sepse e os valores da série branca no hemograma foi considerada fraca, tendo um baixo valor preditivo positivo para sepse. Uma vez que, as taxas só foram boas preditores, quando se considerou valores extremos, aumentando o risco em três vezes para sepse caso a contagem de leucócitos totais fosse menor que 1000, e uma relação I/T maior que 0,25 (PUOPOLO *et al.*, 2018).

Outra maneira laboratorial corriqueira na suspeita de sepse neonatal é a análise da proteína C reativa, ou algum outro marcador inflamatório, como procalcitonina, haptoglobulina ou citocinas, que também apresentam baixo valor preditivo positivo. Menos acessíveis, são os sistemas quantitativos de amplificação em tempo real das culturas, que embora apresentem alta sensibilidade, rapidez do resultado e um alto valor preditivo negativo, a especificidade é baixa, tendo uma alta probabilidade de detectar contaminações e por isso necessitam ser usados com cautela em conjunto com a clínica do paciente (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017).

Assim sendo, a soma de uma clínica inespecífica com exames culturais e laboratoriais com dificuldades de um diagnóstico acurado de sepse neonatal precoce, resulta em um número aumentado de tratamentos iniciados, em sua grande maioria, de maneira empírica. E para isso, os antibióticos mais prescritos levam em consideração o perfil de resistência antimicrobiana local e quais os agentes comunitários mais comuns causadores de sepse neonatal precoce, sendo muitas vezes utilizados a ampicilina e a gentamicina, reservando as cefalosporinas de terceira geração para casos de meningite (KLINGENBERG *et al.*, 2018; SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017).

Esse esquema empírico é utilizado em diversas literaturas, visto que fornece ampla cobertura para *Streptococcus agalactiae* e *Listeria* com a ampicilina e para os microrganismos gram-negativos, como por exemplo a *Escherichia coli*, com a gentamicina. E nos casos de meningite, é possível ajustar a dose da ampicilina para cobertura de sistema nervoso central, mas empiricamente, o mais comum é utilizar o cefepime até liberação dos culturais (PROCIANOY; SILVEIRA, 2020).

Por meio da literatura atual já é possível a realização de um bom *screening* para selecionar melhor o neonato que irá receber antibioticoterapia precocemente, nas primeiras 72 horas de vida, quando se tem como população os neonatos maiores que 34 semanas de idade gestacional. Essa avaliação é realizada por meio de uma calculadora de risco para sepse neonatal precoce, a EOS Calculator, que se mostrou eficaz na redução de prescrição de antibióticos nas primeiras 24 horas de vidas em 40%, quando comparada com neonatos que não utilizaram a calculadora (FERNANDES *et al.*, 2022).

Além disso, nessa população com idade gestacional maior que 34 semanas, tem-se também a utilização da avaliação clínica rigorosa nas primeiras horas de vida como um grande fator poupador da utilização de antibióticos. Em Benincasa *et al.*, 2020, um estudo retrospectivo de caso e controle demonstrou que a utilização do protocolo rigoroso de observação clínica foi capaz de reduzir a utilização de antibióticos em cerca de 80% nessa população, maiores que 34 semanas, sendo um ótimo aliado da calculadora (BENINCASA *et al.*, 2020) .

No entanto, quando a população estudada volta a ser os menores de 34 semanas de idade gestacional, os critérios para utilização de antibióticos são baseados principalmente na clínica do neonato, acompanhada da existência de fatores de risco e da experiência do profissional neonatologista (FERNANDES *et al.*,

2022). Dessa forma, é gerada atualmente a grande discussão em termos de antibioticoterapia na sepse neonatal precoce, por mais que já se tenha o conhecimento da dificuldade para realização de diagnóstico preciso e do impacto de uma sepse neonatal comprovada na vida desse neonato, é crescente a preocupação com o uso indiscriminado dos antibióticos (AIN IBRAHIM *et al.*, 2020).

### 2.3 USO DE ANTIBIÓTICOS

O uso de qualquer medicamento não é isento de riscos, e quando se trata da classe medicamentosa mais prescrita na UTIn, esses riscos são cada vez mais levados em conta antes da prescrição dos antibióticos. Dessa forma, é crescente a preocupação de toda a comunidade científica com um uso mais racional da antibioticoterapia (CALDAS *et al.*, 2021).

Nos EUA, estima-se que de todos os neonatos nascidos vivos, independentemente da idade gestacional, cerca de 10% recebem antibióticos nas primeiras horas de vida (HICKEY *et al.*, 2021). Em estudo publicado utilizando dados de hospitais na Califórnia, EUA, dos 326.845 nascidos vivos, a exposição a antibióticos variou de 1,6% a 42,6% (SOLA, 2020a).

A associação mais utilizada para tratamento de sepse neonatal precoce é a associação de ampicilina e gentamicina, o que se justifica pela predominância de *Streptococcus Agalactiae* e bacilos entéricos gram-negativos nas culturas (STOLL *et al.*, 2020).

Associado a isso, não apenas o uso do antibiótico tem sido questionado, mas também o seu não descalonamento ou suspensão em decorrência das culturas negativas, prática ainda não usual em muitos centros de assistência neonatal (FLANNERY *et al.*, 2018b). Até porque, em muitos estudos têm-se avaliado que o tempo para positivar uma hemocultura é de cerca de 48 horas de incubação em mais de 97% das vezes (KUZNIEWICZ *et al.*, 2020).

Sendo assim, tem-se diferentes taxas de descontinuação de antibióticos após o terceiro dia de vida. Em estudo canadense, os resultados encontrados são favoráveis, entre 14.000 prematuros de muito baixo peso ao nascer, cerca de 21% não utilizaram antibióticos e apresentam uma taxa de descontinuação dos antibióticos com 72 horas de vida de 38% (TING *et al.*, 2019a). Já em um estudo multicêntrico americano os dados são mais preocupantes, visto que a taxa de utilização de

ampicilina segue sendo em torno de 74 a 80% no terceiro dia de vida (ELLSBURY *et al.*, 2016). Ainda, em estudo conduzido na Califórnia encontrou-se uma média de 10,8 dias na duração do uso de antibióticos na sepse precoce sem cultura positiva (RUEDA *et al.*, 2019).

Esse uso irracional dos antibióticos, principalmente prolongado e na maioria das vezes, desnecessário, tem impacto em diversos desfechos neonatais desfavoráveis (SOLA, 2020a). O que se observa no período neonatal é uma elevação da resistência antimicrobiana, das infecções fúngicas sistêmicas, enterocolite necrotizante, sepse neonatal tardia, displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade, alterações na microbiota intestinal e mais recentemente um aumento de mortalidade (CANTEY *et al.*, 2017, 2018; FLANNERY *et al.*, 2018a)

O aumento da resistência antimicrobiana é um desafio da política pública global. A preocupação é cada vez maior, visto que estima-se que a cada ano aproximadamente 2,8 milhões de pessoas apresentem uma infecção por patógeno resistente, com cerca de 35.000 mortes por ano, nos EUA (SOLA, 2020b).

Além disso, em novas pesquisas, têm se relacionado alterações desse microbioma intestinal com o desenvolvimento do sistema nervoso central, principalmente da micróglia (BUFFET-BATAILLON *et al.*, 2021; SOLA, 2020b) A exposição a microorganismos ocorre primeiro durante o nascimento e depois é influenciada por fatores ambientais, como dieta e exposição a antibióticos, que afetam a composição da microbiota intestinal e do microbioma. Como consequência do tratamento com antibióticos, pode-se ter alteração no microbioma e subsequentemente na função cerebral e no comportamento (SLYKERMAN *et al.*, 2019).

## 2.4 DISPLASIA BRONCOPULMONAR

A DBP é a morbidade mais comum decorrente da prematuridade com uma prevalência anual de cerca de 45% nos pré-termos extremos nos EUA (DEMAURO, 2021). Sua incidência entre os nascidos menores de 28 semanas de idade gestacional é variável no mundo, entre 10-89%, com cerca de 10-37% na Europa, 18-82% na Ásia e 18-89% na América do Norte (MAYTASARI; HAKSARI; PRAWIROHARTONO, 2023).

O diagnóstico é clínico e baseado na persistência da necessidade de oxigenioterapia após o nascimento (HIGGINS *et al.*, 2018). A definição de displasia broncopulmonar tem evoluído desde a sua primeira classificação, e recentemente em 2001, a DBP foi classificada em ausente, leve, moderada ou severa (WALSH *et al.*, 2003). Classificada como ausente é quando o recém-nascido usa menos que 28 dias de oxigênio suplementar; leve é quando recebe oxigênio ou algum tipo de suporte ventilatório por mais de 28 dias porém está em ar ambiente com 36 semanas de idade pós-menstrual; moderada é quando a fração de oxigênio inspirada (FiO<sub>2</sub>) com 36 semanas de idade pós-menstrual é menor que 30%; e na grave é quando a FiO<sub>2</sub> é maior que 30% (JOBE; BANCALARI, 2001).

Já em 2019, o National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) propôs uma mudança importante na graduação da severidade em graus I, II, e III, e na inclusão de novos métodos ventilatórios não-invasivos. Nessa nova classificação, o recém-nascido menor que 32 semanas de idade gestacional com DBP na 36<sup>o</sup> semana de idade pós menstrual seria classificado conforme a necessidade de suporte ventilatório, conforme tabela 1 abaixo (JENSEN *et al.*, 2022)

**Tabela 1:** Critérios de diagnóstico da NICHD 2019 para displasia broncopulmonar

Gravidade da displasia broncopulmonar	Modo de suporte respiratório administrado na 36 <sup>o</sup> semana de idade pós-menstrual
Sem BDP	Ar ambiente
Grau I	Cânula nasal $\leq 2$ L/min
Grau II	Cânula nasal $> 2$ L/min, CPAP ou NIPPV
Grau III	Ventilação mecânica invasiva

CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas; NIPPV, ventilação não invasiva com pressão positiva intermitente

Fonte: Jensen *et al.*, 2022.

O desenvolvimento da DBP ocorre quando os agravos, principalmente, os pós-natais agem exatamente no estágio de transição pulmonar, entre o estágio canalicular e o sacular. Esses agravos, como ressuscitação neonatal, administração de oxigênio, infecções e a própria ventilação mecânica, geralmente são decorrentes de síndromes inflamatórias que resultam em um desenvolvimento alveolar deficiente (CHEONG; DOYLE, 2018).



A DBP está associada com o atraso na maturação cerebral e com anomalias difusas na substância branca cerebral que aumentam o risco de prejuízos no neurodesenvolvimento (PUIA-DUMITRESCU *et al.*, 2022). Além disso, o uso de corticosteroides para prevenir ou tratar a DBP também é um fator de risco associado a pior desfecho em neurodesenvolvimento (CHEONG; DOYLE, 2018).

Em estudo com 839 pré-termos menores que 25 semanas de idade gestacional, a razão de chances encontrada para desenvolvimento de paralisia cerebral nos pacientes com diagnóstico de DBP foi de aproximadamente 1,7 (IC 95% 1,01- 1,74), mesmo após ajustes para hemorragia intracraniana e leucomalácia periventricular (HINTZ *et al.*, 2005).

Em estudo recente, Yu *et al.*, 2023, validou uma escala de risco para o desenvolvimento de DBP em pré-termos e identificou nove variáveis mais associadas, obtendo um escala para os menores de 32 semanas de idade gestacional e/ou peso ao nascimento de 1500g, com sensibilidade de 89% e especificidade de 87% (YU *et al.*, 2023). Dentre os nove preditores da escala, tem-se presença de corioamnionite, idade gestacional, peso ao nascimento, sexo, se pequeno para a idade gestacional, escore de Apgar no 5 min, necessidade de intubação em sala de parto, uso de surfactante e a presença da síndrome do desconforto respiratório agudo (YU *et al.*, 2023).

Em análise na Noruega, Vatne *et al.*, 2023 demonstrou que nos 3790 pré-termos que fizeram uso prolongado de antibióticos na primeira semana de vida sem sepse neonatal precoce comprovada, houve aumento de mortalidade, com *odds ratio* (OR) de 9.33, (IC 95% 1.10-79.5; P = 0.041) e de DBP severa, com OR de 2.17 (IC 95% 1.18-3.98;  $p = 0.012$ ) (VATNE *et al.*, 2023).

A DBP parece ser fator independente para mortalidade e atraso no neurodesenvolvimento dos prematuros, visto que as intervenções precoces para se diminuir a incidência da DBP, como o uso de suporte ventilatório não invasivo, uso de surfactante precoce, alvo na saturação, uso antenatal e pós-natal de corticoides, não conseguiram diminuir os desfechos neurológicos, à exceção da cafeína, que além de diminuir a incidência da DBP, também teria um impacto em um melhor desfecho motor (DEMAURO, 2021).

## 2.5 NEURODESENVOLVIMENTO

O atraso no neurodesenvolvimento ocorre em cerca de 15% da população pediátrica e sabe-se que os prematuros apresentam maiores chances de possuir atraso de neurodesenvolvimento quando comparados com recém-nascidos a termo (DEL ROSARIO *et al.*, 2021). E isso se torna mais evidente com o aumento nas taxas de sobrevivência desses recém-nascidos, apesar de as taxas de comprometimento e distúrbios do neurodesenvolvimento permanecerem relativamente inalteradas nas últimas décadas (ROGERS; HINTZ, 2016; SAIGAL; DOYLE, 2008).

Acredita-se que cerca de 25% dos pré-termos apresentem deficiências neurológicas significativas, possuindo também atrasos menores de baixo funcionamento cognitivo, comprometimento da atenção e problemas comportamentais. Alguns desses desfechos podem ser detectados nos primeiros anos de vida, enquanto outros surgem ao longo da infância e podem persistir na idade adulta (GASPARINI *et al.*, 2017).

Dessa forma, as avaliações de desenvolvimento padronizadas são fundamentais na detecção de atrasos no desenvolvimento infantil e, para isso, a BSID-III representa um dos instrumentos mais utilizados no acompanhamento dos prematuros (ALBERS; GRIEVE, 2007; GREENE *et al.*, 2012). Essa escala mede as habilidades de desenvolvimento das crianças de 1 a 42 meses de idade, utilizando a idade corrigida, especialmente entre a população com idade gestacional menor que 37 semanas. A BSID-III inclui vários domínios, entre eles: cognitivo, linguagem e motor, por meio da comparação das habilidades da criança com uma amostra normativa de crianças de mesma idade (ALBERS; GRIEVE, 2007).

A pontuação obtida pela BSID-III é calculada separadamente nos três domínios, não sendo realizado desfecho composto. Uma pontuação abaixo de 85 (isto é, um desvio padrão abaixo da média) significa atraso leve, enquanto abaixo de 70 (isto é, dois desvios padrões abaixo) significa atraso moderado a severo (JOHNSON; MOORE; MARLOW, 2014). Uma vez iniciada a intervenção quando identificado atraso leve, a BSID-III pode ser aplicada novamente para acompanhar o desenvolvimento da criança após as medidas de intervenção para melhorar as habilidades (DING *et al.*, 2020).

Em estudo italiano conduzido por Gasparini *et al.*, 2017, ao avaliar 104 pré-termos e 58 nascidos a termo, as medianas dos escores obtidos nas escalas da BSID-

III foram menores em todos os domínios nos pré-termos quando comparados ao grupo de nascidos a termo (cognitivo 103,9 *versus* 107,1; linguagem 97,1 *versus* 103,5; e motor 92,3 *versus* 102,2) e com diferenças estatisticamente significativas (GASPARINI *et al.*, 2017).

Em outra coorte retrospectiva, Adams-Chapman *et al.*, 2018 analisaram os desfechos neurológicos em 2113 prematuros com idade gestacional média de 25 semanas e peso ao nascimento de 760 gramas por meio da BSID-III aplicada entre 18 e 26 meses de idade corrigida. Em todos os domínios quando realizada análise multivariada, observou-se que a idade gestacional, o peso ao nascimento e a presença de DBP eram fatores de risco independentes para BSID-III menor que 70 (ADAMS-CHAPMAN *et al.*, 2018).

Mais recentemente, por conta de toda a preocupação com o uso irracional dos antibióticos na neonatologia, alguns estudos têm procurado entender qual o impacto do uso de antibióticos nos primeiros dias de vida no neurodesenvolvimento.

A rede nacional canadense conduziu uma coorte retrospectiva em recém-nascidos com peso nascimento menor que 1500 gramas e que não tiveram sepse neonatal com cultura positiva ou enterocolite necrotizante, totalizando 11.669 participantes que receberam antibióticos nos primeiros 7 dias de vida. Em Ting *et al.*, 2016, foi demonstrado que o aumento na taxa de uso de antibióticos estava relacionado com piora nos índices de mortalidade, retinopatia grave e doença pulmonar grave, quando em desfecho combinado (TING *et al.*, 2016).

Já em Ting *et al.*, 2018, foi a primeira vez que uma maior taxa de uso de antibióticos estaria relacionada com pior desfecho no neurodesenvolvimento. Quando foi identificado um OR de 7,44 (IC 95% 4,55-12,2) no desfecho combinado de comprometimento neurológico severo e morte quanto maior a taxa de uso de antibióticos, porém com BSID-III cognitivo, linguagem e motor menor que 85 sem diferenças estatisticamente significativas, quando analisados separadamente (TING *et al.*, 2018).

Resultado semelhante foi identificado em estudo multicêntrico chinês, onde Hou *et al.*, 2022, demonstraram que quanto maior a taxa de uso de antibióticos em prematuros de muito extremo peso ao nascer, maior o risco para um desfecho combinado para dano severo de neurodesenvolvimento, mortalidade e DBP (55% *versus* 30.3 %) com diferença estatisticamente significativa (HOU *et al.*, 2022).

Contudo, Mukhopadhyay *et al.*, 2020, analisaram 6565 pacientes pré-termos com sepse neonatal precoce confirmada e 5807 com uso de antibióticos prolongados e cultura negativa, e só identificaram risco de atraso de neurodesenvolvimento no grupo com sepse neonatal comprovada, com um risco relativo (RR) de 1,34 (1,05-1,71), sendo o grupo com sepse não comprovada sem diferença estatística, com um RR de 1,06 (0,98-1,16) (MUKHOPADHYAY *et al.*, 2020).

E novamente em uma análise secundária do estudo francês EPIPAGE-2, Letouzey *et al.*, 2021, demonstraram associação de hemorragias intraventriculares de grau moderado a severo e/ou leucomalácia com um OR de 2,30 (IC 95% 0,72-1,50) e da DBP com OR de 2,30 (IC 95% 1,21-4,38), com a exposição precoce ao uso de antibióticos em pacientes de baixo risco para sepse neonatal, numa coorte 173 pré-termos menores de 31 semanas de idade gestacional (LETOUZEY *et al.*, 2022).

Com o aumento de sobrevida proporcionado pelos avanços nas unidades de terapias intensivas neonatais, cada vez mais a preocupação com os desfechos a longo prazo desses pré-termos tem sido o centro de grandes estudos (DRETVIK *et al.*, 2020). Assim, qualquer intervenção deveria ser estudada em relação a melhora da sobrevida, mas também o impacto no neurodesenvolvimento (LETOUZEY *et al.*, 2022).

### 3 JUSTIFICATIVA

A prática do uso da antibioticoterapia empírica em pré-termos, especialmente se idade gestacional menor que 33 semanas, é muito comum visto que a clínica de sepse neonatal é inespecífica e os testes laboratoriais de confirmação diagnóstica apresentam baixo valor preditivo positivo. Contudo, antibióticos não são isentos de riscos, e cada vez mais tem-se descoberto novos prejuízos e preferido seu uso racional.

Atualmente, a grande dúvida reside no fato de estudos serem conflitantes no tamanho do impacto dessa classe medicamentosa no desenvolvimento da displasia broncopulmonar e no neurodesenvolvimento dos pré-termos. Por isso, fazem-se necessários novos estudos para avaliar essa possível interferência dos antibióticos com vistas a qualificar o manejo da sepse neonatal.

## **4 HIPÓTESES**

### **4.1 HIPÓTESE NULA**

O uso precoce de antibiótico empírico em neonato pré-termo não está associado com displasia broncopulmonar ou com alteração no neurodesenvolvimento.

### **4.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA**

O uso precoce de antibiótico empírico em neonato pré-termo está associado com displasia broncopulmonar ou com alteração no neurodesenvolvimento.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

Associar o uso de antibióticos, prescritos nos primeiros 3 dias de vida, em neonatos pré-termos com idade gestacional menor que 33 semanas sem sepse comprovada por hemocultura com a displasia broncopulmonar durante internação neonatal e com alteração do neurodesenvolvimento entre 12 a 36 meses de idade corrigida.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os desfechos de mortalidade e displasia broncopulmonar em todos os neonatos nascidos vivos com idade gestacional menor que 33 semanas que fizeram uso de antibioticoterapia empírica (grupo A) ou não fizeram (grupo B), independente do tempo de uso;

- Comparar o neurodesenvolvimento nos neonatos prematuros com idade gestacional maior que 24 semanas e menor que 33 semanas que usaram antibiótico empírico sem sepse precoce comprovada por hemocultura com os neonatos prematuros que não usaram antibiótico.

## **6 METODOLOGIA**

### **6.1 DELINEAMENTO**

Estudo de coorte retrospectivo.

### **6.2 LOCAL DO ESTUDO**

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul, Brasil.

### **6.3 POPULAÇÃO**

Neonatos pré-termos com idade gestacional menor que 33 semanas e maior que 24 semanas, nascidos no HCPA, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2021.

### **6.4 LOGÍSTICA**

Os pacientes foram alocados em dois grupos: o grupo A que recebeu antibioticoterapia empírica na sepse neonatal precoce não confirmada por cultura de líquidos corporais estéreis, e o grupo B que não recebeu antibioticoterapia nos primeiros 3 dias de vida. Assim, após os critérios de exclusão foram analisados os desfechos de displasia broncopulmonar, óbito e desfecho composto (displasia broncopulmonar ou óbito). Posteriormente, os pacientes que tiveram seguimento no ambulatório da prematuridade com avaliação da BSID-III nos primeiros 12 a 36 meses de idade corrigida, foram divididos em dois grupos, quem usou antibioticoterapia empírica na sepse neonatal precoce não confirmada por cultura de líquidos corporais estéreis e quem não utilizou antibióticos, para avaliar o impacto do uso do antibiótico no desfecho de neurodesenvolvimento

### **6.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Todos os neonatos nascidos vivos com idade gestacional maior que 24 semanas e menor que 33 semanas no HCPA durante o período definido acima.



## 6.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Quando avaliado o desfecho da displasia broncopulmonar, foram excluídos todos os neonatos que vieram a óbito nas primeiras 24 horas de vida, que foram transferidos de hospital durante a internação, filhos de mãe com vírus da imunodeficiência humana (HIV) positivas, recém-nascidos com idade gestacional menor que 24 semanas (devido ao ponto de corte de inviabilidade internacionalmente definido), pacientes com malformações maiores (mais de 2 sistemas acometidos), pacientes com sepse neonatal precoce comprovada (culturas positivas).

Quando avaliado o desfecho de neurodesenvolvimento, foram excluídos os recém-nascidos com infecções congênitas comprovadas do grupo STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes), com síndromes genéticas comprovadas, malformações maiores, sepse neonatal precoce confirmada e filhos de mãe HIV positivas.

## 6.7 VARIÁVEIS CLÍNICAS

As variáveis clínicas utilizadas na avaliação do desfecho de displasia broncopulmonar, óbito ou desfecho combinado (displasia broncopulmonar ou óbito) foram: tempo de bolsa rota maior que 18 horas, tipo de parto, suspeita de corioamnionite clínica, sexo, idade gestacional, peso de nascimento, perímetro cefálico ao nascimento, escore de Apgar no 1º e no 5º minutos, uso de antibioticoterapia nas primeiras 72 horas de vida, resultados das hemoculturas, presença de displasia broncopulmonar (definida pela necessidade de oxigenioterapia ou qualquer suporte ventilatório na 36ª semana pós-menstrual).

As variáveis clínicas na avaliação do desfecho de neurodesenvolvimento foram: sexo, idade gestacional, peso de nascimento, tipo de parto, escore de Apgar no 5º minuto, uso de antibioticoterapia nas primeiras 72 horas de vida, resultados das hemoculturas, hemorragia intraventricular e o seu grau (I a IV), persistência do canal arterial com repercussão hemodinâmica, sepse tardia com cultura positiva, displasia broncopulmonar, tempo de bolsa rota maior que 18 horas, suspeita de corioamnionite clínica materna, e escores da BSID-III entre 12 e 36 meses de idade corrigida, obtidos pela equipe de profissionais capacitados, considerando escore composto cognitivo,

linguagem e motor menor que 70 como atraso grave de neurodesenvolvimento e escores cognitivos, linguagem e motor compostos menor que 85 como atraso leve a moderado de neurodesenvolvimento.

## 6.8 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados através de consulta ao Serviço de arquivo médico e informações em saúde (SAMIS) do HCPA, com os filtros nascidos vivos com idade gestacional menor que 33 semanas durante o período de 2014 a 2021, e com as colunas com número de prontuário, data de nascimento, idade gestacional final, sexo, cor, peso de nascimento, escore de Apgar em 1 e 5 minutos, uso de antibioticoterapia, resultado de hemoculturas nos primeiros 3 dias de vida, e data do óbito ou alta hospitalar. Os demais dados foram coletados individualmente via consulta aos prontuários.

## 6.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram armazenados em um banco de dados no Microsoft Excel em computador pessoal, sendo os dados armazenados de forma anônima (pacientes apenas numerados, sendo avaliado o nome do paciente apenas no momento da coleta dos mesmos) para reduzir o risco de quebra de confidencialidade. Na análise estatística, os dados foram incluídos no SPSS versão 25.0, com intervalo de confiança definido de 95% e definidos como estatisticamente significativos quando o valor de  $p$  foi menor que 0.05. Todas as variáveis foram inicialmente avaliadas para distribuição de normalidade usando teste de Shapiro-Wilk.

Para o desfecho referente ao desenvolvimento de displasia broncopulmonar, foi inicialmente comparado a taxa de displasia broncopulmonar em cada grupo utilizando o teste Qui-quadrado. Posteriormente, foi utilizada uma regressão logística multivariada na qual foi incluído o uso de antibioticoterapia e demais características clínicas que foram significativas numa regressão logística univariada prévia.

Da mesma forma, foi realizada uma regressão logística multivariada para comparar os neonatos que usaram com aqueles que não usaram antibioticoterapia empírica referente à presença ( $BSID-III < 70$  ou  $BSID-III < 85$ ) ou a ausência ( $BSID-III \geq 70$  ou  $BSID-III \geq 85$ ) de atraso no neurodesenvolvimento.

Para a comparação de demais variáveis do estudo: as variáveis categóricas foram avaliadas como frequência (porcentagem), enquanto as variáveis contínuas foram avaliadas como média e desvio-padrão (nas com distribuição normal) ou mediana e intervalo interquartil (nas com distribuição anormal). Para verificar a distribuição das variáveis entre cada grupo, foram utilizados o teste t de Student, teste de Mann Whitney U e teste Qui-quadrado, conforme o tipo de variável.

## 6.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi submetido à Plataforma Brasil e à avaliação pelo Comitê de Ética Pesquisa do HCPA conforme Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e sua realização só teve início após aprovação.

Os dados foram armazenados de forma anônima (numerados), sendo avaliado o nome do paciente apenas no momento da coleta dos mesmos. Esse cuidado visou minimizar a possibilidade de ocorrer quebra de confidencialidade.

O estudo foi dispensado da obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido por ser um estudo observacional retrospectivo que empregou apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; porque todos os dados foram analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e, por último, porque se tratou de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente, sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS-CHAPMAN, I. *et al.* Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants in the Neonatal Research Network. **Pediatrics**, [s. l.], v. 141, n. 5, p. e20173091, 2018.
- AIN IBRAHIM, N. *et al.* A Prospective Cohort Study of Factors Associated with Empiric Antibiotic De-escalation in Neonates Suspected with Early Onset Sepsis (EOS). **Pediatric Drugs**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 321–330, 2020.
- ALBERS, C. A.; GRIEVE, A. J. Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development– Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. **Journal of Psychoeducational Assessment**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 180–190, 2007.
- BENINCASA, B. C. *et al.* Multivariate risk and clinical signs evaluations for early-onset sepsis on late preterm and term newborns and their economic impact. **European Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 179, n. 12, p. 1859–1865, 2020.
- BETHOU, A.; BHAT, B. V. Neonatal Sepsis—Newer Insights. **Indian Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 267–273, 2022.
- BONADIES, L. *et al.* Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 1539, 2020.
- BUFFET-BATAILLON, S. *et al.* New Insights Into Microbiota Modulation-Based Nutritional Interventions for Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 12, p. 676622, 2021.
- CALDAS, J. P. D. S. *et al.* Temporal trend in early sepsis in a very low birth weight infants' cohort: an opportunity for a rational antimicrobial use. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 97, n. 4, p. 414–419, 2021.
- CANTEY, J. B. *et al.* Antibiotic Exposure and Risk for Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 181, p. 289-293.e1, 2017.
- CANTEY, J. B. *et al.* Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Preterm, Very Low Birth Weight Infants. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 203, p. 62–67, 2018.
- CHAWANPAIBOON, S. *et al.* Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The Lancet Global Health**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. e37–e46, 2019.
- CHEONG, J. L. Y.; DOYLE, L. W. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. **Seminars in Perinatology**, [s. l.], v. 42, n. 7, p. 478–484, 2018.
- DEL ROSARIO, C. *et al.* How to use the Bayley Scales of Infant and Toddler

Development. **Archives of disease in childhood - Education & practice edition**, [s. l.], v. 106, n. 2, p. 108–112, 2021.

DEMAURO, S. B. Neurodevelopmental outcomes of infants with bronchopulmonary dysplasia. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 56, n. 11, p. 3509–3517, 2021.

DING, S. *et al.* Neurodevelopmental outcome descriptions in cohorts of extremely preterm children. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, [s. l.], v. 105, n. 5, p. 510–519, 2020.

DRETVIK, T. *et al.* Active antibiotic discontinuation in suspected but not confirmed early-onset neonatal sepsis—A quality improvement initiative. **Acta Paediatrica**, [s. l.], v. 109, n. 6, p. 1125–1130, 2020.

ELLSBURY, D. L. *et al.* A Multifaceted Approach to Improving Outcomes in the NICU: The Pediatrix 100 000 Babies Campaign. **Pediatrics**, [s. l.], v. 137, n. 4, p. e20150389, 2016.

ESCOBAR, G. J. What have we learned from observational studies on neonatal sepsis?!. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 6, n. Supplement, p. S138–S145, 2005.

FERNANDES, M. *et al.* Screening for early-onset neonatal sepsis on the Kaiser Permanente sepsis risk calculator could reduce neonatal antibiotic usage by two-thirds. **Pediatric Investigation**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 171–178, 2022.

FJALSTAD, J. W. *et al.* Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 73, n. 3, p. 569–580, 2018.

FLANNERY, D. D. *et al.* Association between early antibiotic exposure and bronchopulmonary dysplasia or death. **Journal of Perinatology**, [s. l.], v. 38, n. 9, p. 1227–1234, 2018a.

FLANNERY, D. D. *et al.* Temporal Trends and Center Variation in Early Antibiotic Use Among Premature Infants. **JAMA Network Open**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. e180164, 2018b.

FOUHY, F. *et al.* High-Throughput Sequencing Reveals the Incomplete, Short-Term Recovery of Infant Gut Microbiota following Parenteral Antibiotic Treatment with Ampicillin and Gentamicin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 56, n. 11, p. 5811–5820, 2012.

GASPARINI, C. *et al.* Neurodevelopmental outcome of Italian preterm children at 1 year of corrected age by Bayley-III scales: An assessment using local norms. **Early Human Development**, [s. l.], v. 113, p. 1–6, 2017.

GLADSTONE, M.; OLIVER, C.; VAN DEN BROEK, N. Survival, morbidity, growth and developmental delay for babies born preterm in low and middle income countries - a systematic review of outcomes measured. **PloS One**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. e0120566, 2015.

GLASER, M. A. *et al.* Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. **Advances in Neonatal Care**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 49–60, 2021.

GOLDENBERG, R. L. *et al.* Epidemiology and causes of preterm birth. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 371, n. 9606, p. 75–84, 2008.

GREENE, M. M. *et al.* Evaluating preterm infants with the Bayley-III: Patterns and correlates of development. **Research in Developmental Disabilities**, [s. l.], v. 33, n. 6, p. 1948–1956, 2012.

HICKEY, M. K. *et al.* Infants exposed to antibiotics after birth have altered recognition memory responses at one month of age. **Pediatric Research**, [s. l.], v. 89, n. 6, p. 1500–1507, 2021.

HIGGINS, R. D. *et al.* Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 197, p. 300–308, 2018.

HINTZ, S. R. *et al.* Changes in Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months' Corrected Age Among Infants of Less Than 25 Weeks' Gestational Age Born in 1993–1999. **Pediatrics**, [s. l.], v. 115, n. 6, p. 1645–1651, 2005.

HOU, S. *et al.* Association Between Antibiotic Overexposure and Adverse Outcomes in Very-Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis: A Multicenter Prospective Study. **Indian Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 89, n. 8, p. 785–792, 2022.

HUMBERG, A. *et al.* Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. **Seminars in Immunopathology**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 451–468, 2020.

JENSEN, E. A. *et al.* Contributions of the NICHD neonatal research network to the diagnosis, prevention, and treatment of bronchopulmonary dysplasia. **Seminars in Perinatology**, [s. l.], v. 46, n. 7, p. 151638, 2022.

JOBE, A. H.; BANCALARI, E. Bronchopulmonary Dysplasia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 163, n. 7, p. 1723–1729, 2001.

JOHNSON, S.; MOORE, T.; MARLOW, N. Using the Bayley-III to assess neurodevelopmental delay: which cut-off should be used?. **Pediatric Research**, [s. l.], v. 75, n. 5, p. 670–674, 2014.

KLINGENBERG, C. *et al.* Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis — At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 6, p. 285, 2018.

KUZNIEWICZ, M. W. *et al.* Development and Implementation of an Early-Onset Sepsis Calculator to Guide Antibiotic Management in Late Preterm and Term Neonates. **Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 232–239, 2016.

KUZNIEWICZ, M. W. *et al.* Time to Positivity of Neonatal Blood Cultures for Early-

onset Sepsis. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 39, n. 7, p. 634–640, 2020.

LETOUZEY, M. *et al.* Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Very Preterm Infants at Low Risk of Early-Onset Sepsis: The EPIPAGE-2 Cohort Study. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 243, p. 91-98.e4, 2022.

LIANG, L. D. *et al.* Predictors of Mortality in Neonates and Infants Hospitalized With Sepsis or Serious Infections in Developing Countries: A Systematic Review. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 6, p. 277, 2018.

MARTINELLI, K. G. *et al.* Prematuridade no Brasil entre 2012 e 2019: dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. **Revista Brasileira de Estudos de População**, [s. l.], v. 38, p. e0173, 2021.

MAYTASARI, G. M.; HAKSARI, E. L.; PRAWIROHARTONO, E. P. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia in Infants With Birth Weight Less Than 1500 g. **Global Pediatric Health**, [s. l.], v. 10, p. 2333794X2311521, 2023.

MORISAKI, N. *et al.* Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, [s. l.], v. 121 Suppl 1, p. 101–109, 2014.

MUKHOPADHYAY, S. *et al.* Impact of Early-Onset Sepsis and Antibiotic Use on Death or Survival with Neurodevelopmental Impairment at 2 Years of Age among Extremely Preterm Infants. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 221, p. 39-46.e5, 2020.

MUKHOPADHYAY, S.; PUOPOLO, K. M. Clinical and Microbiologic Characteristics of Early-onset Sepsis Among Very Low Birth Weight Infants: Opportunities for Antibiotic Stewardship. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 477–481, 2017.

PAMMI, M. *et al.* Airway Microbiome and Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 204, p. 126-133.e2, 2019.

PIANTINO, J. H. *et al.* Culture Negative Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome in Neonates. **NeoReviews**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. e294–e305, 2013.

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. The challenges of neonatal sepsis management. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 96, p. 80–86, 2020.

PUIA-DUMITRESCU, M. *et al.* Dexamethasone, Prednisolone, and Methylprednisolone Use and 2-Year Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Infants. **JAMA Network Open**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. e221947, 2022.

PUOPOLO, K. M. *et al.* Management of Neonates Born at  $\leq 34 \frac{6}{7}$  Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. **Pediatrics**, [s. l.], v. 142, n. 6, p. e20182896, 2018.

ROGERS, E. E.; HINTZ, S. R. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. **Seminars in Perinatology**, [s. l.], v. 40, n. 8, p. 497–509, 2016.

RUEDA, M. S. *et al.* Antibiotic Overuse in Premature Low Birth Weight Infants in a Developing Country. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 302–307, 2019.

SAIGAL, S.; DOYLE, L. W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. **The Lancet**, [s. l.], v. 371, n. 9608, p. 261–269, 2008.

SHANE, A. L.; SÁNCHEZ, P. J.; STOLL, B. J. Neonatal sepsis. **The Lancet**, [s. l.], v. 390, n. 10104, p. 1770–1780, 2017.

SILVA, A. C. B. *et al.* Inadequate use of antibiotics and increase in neonatal sepsis caused by resistant bacteria related to health care assistance: a systematic review. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 328–337, 2018.

SLYKERMAN, R. F. *et al.* Exposure to antibiotics in the first 24 months of life and neurocognitive outcomes at 11 years of age. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 236, n. 5, p. 1573–1582, 2019.

SOLA, A. Abuse of Antibiotics in Perinatology: Negative Impact for Health and the Economy. **NeoReviews**, [s. l.], v. 21, n. 8, p. e559–e570, 2020a.

SOLA, A. Mismanagement of Antibiotics in Neonatal Medicine. **Global Journal of Pediatrics & Neonatal Care**, [s. l.], v. 2, n. 2, 2020b. Disponível em: <https://irispublishers.com/gjpcn/fulltext/mismanagement-of-antibiotics-in-neonatal-medicine.ID.000532.php>. Acesso em: 7 set. 2023.

SONCINI, T. C. B.; BELOTTO, G. A.; DIAZ, A. P. Association Between Prematurity and Diagnosis of Neurodevelopment Disorder: A Case–Control Study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 145–152, 2020.

STOLL, B. J. *et al.* Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies. **JAMA Pediatrics**, [s. l.], v. 174, n. 7, p. e200593, 2020.

TING, J. 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**, [s. l.], v. 170, n. 12, p. 1181, 2016.

TING, J. *et al.* Association of Antibiotic Utilization and Neurodevelopmental Outcomes among Extremely Low Gestational Age Neonates without Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. **American Journal of Perinatology**, [s. l.], v. 35, n. 10, p. 972–978, 2018.

TING, J. Y. *et al.* Duration of Initial Empirical Antibiotic Therapy and Outcomes in Very Low Birth Weight Infants. **Pediatrics**, [s. l.], v. 143, n. 3, p. e20182286, 2019a.



TING, J. Y. *et al.* Reduction of Inappropriate Antimicrobial Prescriptions in a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit After Antimicrobial Stewardship Care Bundle Implementation. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 54–59, 2019b.

TING, J. Y.; SHAH, P. S. Antibiotic stewardship in neonates: challenges and opportunities. **Translational Pediatrics**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 198–201, 2020.

VAN HERK, W.; STOCKER, M.; VAN ROSSUM, A. M. C. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. **Journal of Infection**, [s. l.], v. 72, p. S77–S82, 2016.

VATNE, A. *et al.* Early Empirical Antibiotics and Adverse Clinical Outcomes in Infants Born Very Preterm: A Population-Based Cohort. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 253, p. 107-114.e5, 2023.

WALSH, M. C. *et al.* Safety, Reliability, and Validity of a Physiologic Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. **Journal of Perinatology**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 451–456, 2003.

YU, Z. *et al.* Development and Validation of a Risk Scoring Tool for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants Based on a Systematic Review and Meta-Analysis. **Healthcare**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 778, 2023.