

**AMR AHMAD SALEH MUSTAFA KALANDER**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**VITOR TAROSSO FLORY DIAS DA SILVA**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**YUDI FUKUDA**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**LUIZA CUNHA**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**BEATRIZ ZANGROSSI RODRIGUES**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**ELLEN OLIVEIRA DANTAS**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em agosto de 2020.  
Aprovado em dezembro de 2020.*

## O USO DA IMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA HUMANA PARA PREVENÇÃO DE SEPSE EM PREMATUROS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

### RESUMO

A sepse neonatal continua sendo a principal causa de mortalidade e morbidade, incluindo comprometimento do desenvolvimento neurológico e internação prolongada em recém-nascidos. Apesar dos avanços tecnológicos e do tratamento antibiótico ideal, a incidência de sepse neonatal e suas complicações permanece inaceitavelmente alta, especialmente nos países em desenvolvimento. Método: Busca de artigos foi realizada de forma sistemática nas bases de dados online PUBMED/Medline, Scielo, LILACS e BIREME, COCHRANE, OMNIS, WEB SCENCE. Resultado: A mortalidade por todas as causas não foi significativa entre os pacientes que receberam imunoterapias de imunoglobulina (IgG) e suas variantes daqueles que receberam placebo. Conclusão: Não foram encontradas diferenças significativas na mortalidade por todas as causas ou na duração da internação hospitalar em neonatos com sepse suspeita ou comprovada tratados com os tipos de imunoterapias.

**Palavras-Chave:** sepse neonatal, imunoglobulina intravenosa humana, prematuro.

## THE USE OF HUMAN INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN TO PREVENT SEPSIS IN PREMATURE INFANTS: SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

The neonatal sepsis remains as the main mortality and morbidity cause, including neurological development damage and new-born long-term hospitalization. Despite of the technology improvement and the ideal antibiotic treatment, the neonatal sepsis and it's complications remain unacceptably high, especially at the developing countries. Method: the articles search has been done in a systematic way at the online data basis PUBMED/Medline, Scielo, LILAS and BIREME, COCHRANE, OMNIS, WEB SCENCE. Results: the mortality due to all types of causes wasn't relevant among the patients who received immunoglobulin therapy (IgG) and it's kinds, comparing to the others who received placebo. Conclusion: No significative differences were found in the mortality of all causes or at the hospitalization time of new-borns with suspicious sepsis or truly treated with any immunotherapy kind.

**Keywords:** neonatal sepsis, human intravenous immunoglobulin, premature infant.

## INTRODUÇÃO

Sepse é uma complicação de infecção grave que tem como característica uma resposta inflamatória sistêmica com possível evolução à óbito. As taxas de mortalidade por sepsis variam entre 25% a 30% para sepsis grave e 40% a 70% para choque séptico. A apresentação clínica da sepsis é altamente variável, dependendo da etiologia, dificultando ainda mais seu diagnóstico precoce. Os locais mais comuns de infecção são os sistemas respiratório, geniturinário e gastrointestinal, bem como a pele e tecidos moles. A febre é frequentemente a primeira manifestação de sepsis, sendo a pneumonia a apresentação mais comum que leva à esse quadro. A terapia precoce orientada a metas, concluída nas primeiras seis horas do reconhecimento da sepsis, diminui significativamente a mortalidade extra-hospitalar [1].

Sepsis neonatal apresenta-se como uma síndrome clínica caracterizada por sinais sistêmicos de infecção e acompanhada de bacteremia no primeiro mês de vida. A sepsis que ocorre nas primeiras 72 horas de vida é definida como sepsis de início precoce (EOS) e a que ocorre após 72 horas como sepsis de início tardio (LOS). A sepsis neonatal de início precoce é definida pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) como infecção pelo sangue ou pelo líquido cefalorraquidiano que ocorre em recém-nascidos com menos de 7 dias de idade. A sepsis neonatal de início tardio é geralmente definida como uma infecção sistêmica comprovada por cultura em uma criança entre sete dias e três meses de idade [2].

O manejo da sepsis pediátrica foi amplamente defendido por meio do processo de revisão sistemática nas Diretrizes da Surviving Sepsis Campaign (SSCG) 2008 [3][4]. Infelizmente, no entanto, muitas recomendações e sugestões ainda eram baseadas em evidências de baixa qualidade e em consenso de especialistas, e às vezes apenas em evidências na sepsis em adultos. Além disso, a última versão do SSCG ainda segue sem uma descrição específica do tratamento da sepsis pediátrica [5].

É uma prática clínica comum, além de um desafio diário, o ato de descartar possíveis infecções bacterianas nos recém-nascidos doentes e, principalmente, nos prematuros. Aproximadamente metade de todos os recém-nascidos internados na enfermaria neonatal tem diagnóstico de “sepsis descartada”, e o diagnóstico se mostra muitas vezes difícil, pois os sintomas e sinais de infecção bacteriana são sutis, variáveis e inespecíficos [6]. A incidência de infecção é maior no período neonatal do que em qualquer outro momento da vida, e os fatores que determinam esse aumento da suscetibilidade à infecção bacteriana incluem, por um lado, a imaturidade do sistema imunológico com respostas humorais ruins aos organismos (IgG e A), respostas de neutrófilos relativamente pobres e atividade de complemento alterada, função de macrófagos prejudicada e função de célula T relativamente ruim e, por outro lado, a exposição a incontáveis microrganismos do trato genital materno por infecções ascendentes através de líquido amniótico ou disseminação hematogênica transplacentária. A sepsis associada à gravidez ou ao puerpério (sepsis periparto) resulta de infecção bacteriana em vários locais, incluindo aqueles tornados vulneráveis pelos fenômenos da gravidez e do nascimento (por exemplo, trato genital, tecido mamário, feridas cirúrgicas). Além disso, fatores periparto como trauma na pele ou nos vasos durante o parto ou ainda a exposição a procedimentos obstétricos invasivos, bem como portais de colonização e subsequente invasão (umbigo, superfícies mucosas, olhos, pele, especialmente em bebês muito prematuros) contribuem para esse risco aumentado de infecção bacteriana [7]. Entre os bebês que apresentam baixo peso ao nascer, pelo menos 65% desses tiveram uma ou mais infecções durante a hospitalização em um estudo da Rede de Pesquisa Neonatal do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano, incluindo 6093 crianças as quais foram acompanhadas de 18 a 22 meses de idade gestacional corrigida.

O tratamento empírico precoce feito com administração de antibióticos é essencial para a sepse bacteriana neonatal. A rápida deterioração clínica, no entanto, ainda pode vir a ocorrer mesmo se o tratamento com antibióticos for iniciado logo de imediato. Possíveis complicações com risco de progressão à óbito incluem o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva e choque. Essas complicações podem ser o resultado de fases de inflamação excessiva, bem como de imunossupressão [10][11].

Os ensaios clínicos que examinam o potencial benefício da imunoglobulina intravenosa (IVIg), com o objetivo de reduzir a incidência e a mortalidade da infecção em neonatos, tiveram seu início há mais de 15 anos [1]. A infusão de IVIg faz o papel de aumentar os níveis tipicamente baixos de imunoglobulina sérica em recém-nascidos prematuros e é postulada a desencadear a uma melhor função imunológica que, por sua vez, leva a um melhor resultado clínico. O aumento na qualidade da modulação do sistema imunológico neonatal com a finalidade de reduzir tanto a mortalidade por sepse quanto a morbidade dos sobreviventes à mesma, seria um grande avanço no campo. O papel da imunoterapia no aumento do sistema imunológico imaturo tem sido extensivamente estudado. Diferentes tipos de agentes imunomoduladores, como imunoglobulina (IgG), imunoglobulina enriquecida por IgM (IgGAM), e anticorpos humanos para endotoxina (antilipopopolissacarídeo), foram avaliados para uso no tratamento de sepse neonatal. Foi demonstrado que a IgG polivalente melhora a opsonização, evita a ativação inespecífica do complemento e neutraliza a endotoxina [8].

No entanto, ainda não há evidências definitivas sobre qual tipo de imunoterapia é mais eficaz. Um grande ensaio clínico randomizado multicêntrico mostrou que o tratamento com imunoglobulina intravenosa (IVIg) reduziu a taxa de mortalidade precoce, mas não afetou significativamente a taxa de sobrevivência global em pacientes neonatos sépticos [9].

Até o momento, apesar de um grande número de ensaios clínicos, nenhuma terapia específica recentemente desenvolvida para sepse tem se mostrado eficaz. Somente a proteína C ativada humana recombinante (rhAPC), com suas propriedades antitrombóticas, anti-inflamatórias e profibrinolíticas, foi aprovada para uso após o estudo mundial de recombinação da proteína C ativada por humanos em sepse grave (PROWESS) em 2001, o rhAPC deu resultados apreciáveis em pacientes com sepse grave ou choque séptico com uma redução absoluta de 6,1% e uma redução de 19,4% no risco relativo de mortalidade em 28 dias devido a todas as causas em pacientes com sepse grave ( $p = 0,005$ ). Todavia, esses resultados foram confirmados em um número limitado de estudos clínicos, além de ser relatado que o medicamento é caro e apresenta um risco elevado de sangramento. No final do ano de 2011, o estudo PROWESS SHOCK foi lançado, e não mostrou benefício do rhAPC em pacientes com choque séptico. Consequentemente, o medicamento sofreu sua retirada do mercado e, em recentes diretrizes internacionais sobre sepse publicadas em 2012, já não há qualquer menção para tal indicação.

O presente estudo visa reunir as informações já existentes na literatura científica sobre o uso da imunoglobulina endovenosa humana em casos de sepse na população prematura.

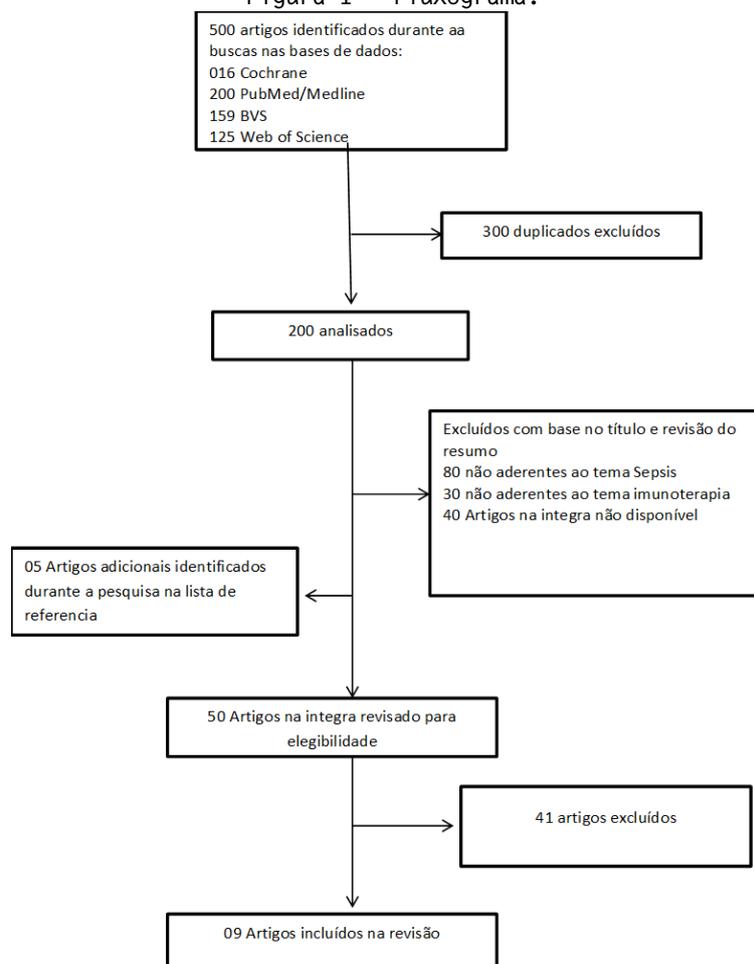
## MATERIAIS E MÉTODOS

A busca de artigos foi realizada de forma sistemática nas bases de dados online PUBMED/Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scielo (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) e BIREME (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), COCHRANE, OMNIS, WEB SCENCE. A sequência de pesquisa compreendeu a combinação de palavras-chave (ou seja, títulos de assuntos MeSH) e termos de texto livre. A ligação foi realizada com o uso de operadores booleanos (OR,



AND). A seguinte estratégia de pesquisa foi aplicada nos idiomas português, inglês e espanhol. Para a realização da busca nas bases de dados os seguintes descritores foram utilizados: em inglês “neonatal sepsis and human intravenous immunoglobulins and premature infant”. Uma pesquisa manual de artigos relevantes publicados entre os anos de 1970 e 2020 foi executada nos seguintes periódicos. Int J Med Res Health Sci, BMC Pediatrics, Journal of Microbiology, Immunology and Infection, Frontiers in Pediatrics, Medicine Journal, British Medical Bulletin, American Journal of Perinatology Reports, PEDIATR Ann, J Pediatr Perinatol Child Health, European Journal of Internal Medicine. Finalmente, as referências de todos os artigos de texto completo selecionados foram pesquisadas para artigos relevantes. Foram analisados os artigos mais relevantes, estudos publicados originalmente na língua inglesa, espanhola e portuguesa disponíveis na íntegra, após a leitura dos resumos, foram selecionados os textos que melhor se enquadravam nos seguintes critérios definidos: ser uma publicação nacional ou internacional, independentemente do idioma, que demonstrasse aderência ao objetivo de pesquisa e correspondesse ao período de corte temporal estabelecido. Em primeiro momento foi efetuada a leitura do resumo e em seguida a leitura integral do artigo selecionado e assim determinada sua elegibilidade. Os artigos foram incluídos nesta revisão sistemática se atendessem aos seguintes critérios de inclusão: estudos controle randomizados. Intervenções elegíveis foram claramente descritas como neonato, sepses e imunoglobulina humana para o tratamento de infecções por septicemia em neonatos ou em prematuros.

Figura 1 - Fluxograma.



## RESULTADO

Foram identificados 500 estudos com base em seus respectivos títulos e resumos. Logo em seguida, recuperamos o texto completo de 50 artigos potencialmente elegíveis para uma avaliação. Por fim, excluimos 41 artigos irrelevantes ao presente estudo; dessa maneira, a metanálise de rede incluiu 09 estudos controlados randomizados (ECRs) [16][19][21][24][26][27][28][29][30] publicados entre os anos de 2013 a 2017 que compararam 4 tipos de imunoterapia com placebo.

Havia 02 estudos que incluíam 162 pacientes no grupo IgGAM, 01 estudos com 41 pacientes no grupo pentoxifilina e 27 estudos, incluindo 2380 pacientes no grupo placebo.

Esses estudos tiveram sua realização em diferentes localidades apresentando-se nos países EUA, Itália, Reino Unido, Arábia Saudita, França, Tailândia, Bélgica, Turquia, Suécia e Áustria.

O nível de terapia intensiva ofertado a esses neonatos foi pouco detalhado, de maneira que se torna difícil uma descrição esmiuçada dos procedimentos realizados, os quais provavelmente sofreram algumas variações dentro dos diferentes estudos analisados. A quantidade de IGIV por dose variou de 0,5-1g / kg. O número de doses variou de uma dose única a sete doses.

Em todos os estudos, os bebês foram inscritos por suspeita de infecção. É nossa interpretação que a randomização e o início do tratamento ocorreram durante essa fase. A mortalidade durante a internação em lactentes com suspeita clínica de infecção não se mostrou significativamente diferente após o tratamento com IGIV.

Tabela 1 Características dos ensaios clínicos randomizados de diferentes imunoterapias para neonatos com suspeita ou sepse comprovada.

Autor/Ano	País	Pacientes	Tratamento	Resultado
MIRZA et al., 2017	Índia	60	IgGAM 500mg/kg uma vez ao dia	Maior tempo de hospitalização
AKDAG, 2014	USA	102	IgGAM 250mg/kg/d, IV, 3dias	Não foram observadas diferenças significativas. Maior tempo de hospitalização
INIS 2011	USA	3493	IgG 500mg/kg 2 dias	Nenhum efeito em suspeita ou sepse comprovada
AHMED et al. 2006	Índia	60	IVIg 500 mg/kg 3 dias consecutivos	Não houve significância estatística
SANDBERG et al. 2000	Áustria	81	IgG 1g/kg administrada nos dias de vida: 0,3,7,14,21	Sepse em 21 pacientes do grupo intervenção e 21 do grupo controle.
STABILE et al. 2015	Itália	80	Venogamma polivalente 0.5g/kg administrada nos dias de vida: 1,2,3,7,14,21,2	Sepse em 7 pacientes do grupo intervenção e 7 do grupo controle (p > 0.1). Não houve significância estatística
DEJONGE et al. 2007	USA/ Canadá	1983	INH-A21 (especifica para S.aureus) 0.75g/kg administrada nos dias de vida: 1,3,8,15	Sepse em 60 pacientes do grupo intervenção e 50 pacientes do grupo controle (p>0.34). Não houve significância estatística
WEISMAN et al. 1994	USA	753	Sandoglobulin 0.5g/kg Dose única no dia 0 de vida	Sepse em 40 pacientes do grupo intervenção e 39 do grupo controle
BUSSEL et al. 1985	USA	126	Sandoglobulin 1g/kg administrada nos dias de vida: 1,2,3,4,15	Sepse em 20 pacientes do grupo intervenção e 23 do grupo controle (p> 0.1). Sem significância estatística.

## DISCUSSÃO

Durante as últimas décadas, vários ensaios buscaram investigar os efeitos das imunoterapias em neonatos com sepse, ainda se apresentam desafios no tratamento incluindo a falta de uma definição de consenso. No entanto, as terapias antimicrobianas podem não ser igualmente eficazes para todos os pacientes, particularmente aqueles que apresentam comorbidades graves ou infecções de difícil tratamento. Assim, se mostram necessárias novas terapias personalizadas para o paciente. Além disso, a disfunção ou supressão imune está sendo cada vez mais reconhecida como um fator crítico na sepse.

Apesar dos inúmeros avanços nos cuidados neonatais, levando a melhores taxas de sobrevivência e complicações reduzidas em prematuros, houve pouca melhora na profilaxia, tratamento e resultados adversos no desenvolvimento neurológico associados à sepse neonatal nas últimas três décadas.

Em um ensaio clínico randomizado e controlado em 9 países, 3.493 lactentes sob suspeita de sepse neonatal que receberam imunoglobulina intravenosa ou placebo durante um período de 48 horas de 113 no hospital foram randomizadas para receber antibióticos com um local de transição entre antibióticos com imunoglobulina. A terapia de imunoglobulina intravenosa (IGIV) nesse conjunto não demonstrou melhora do resultado do paciente versus terapia antimicrobiana isolada [26]

No entanto, nenhuma metanálise anterior apresentou uma comparação entre os efeitos de diferentes tipos de imunoterapias com o efeito do placebo. Cada um desses estudos anteriores fez um comparativo apenas de um único tipo de imunoterapia com um placebo. Em uma metanálise comparando vários tipos de imunoterapia apresenta a síntese mais abrangente dos dados atuais sobre imunoterapias para recém-nascidos com quadro de sepse. Descobriu-se que a imunoterapia não foi significativamente mais eficaz que o placebo [12].

No ano de 2007, outro estudo clínico randomizado multicêntrico, envolvendo 95 locais nos EUA e no Canadá, avaliou o efeito de até 4 infusões de INH-A21 (Veronate, dose = 750mg / kg dosado nos dias 1, 3, 8 e 15), IVIg anti-estafilocócicas (Fator A anti-aglomerado e repetição de dipeptídeo anti-Ser-Asp G), na prevenção de sepse estafilocócica de início tardio em 1.983 crianças que apresentavam peso ao nascer <1.250 g e que receberam pelo menos uma infusão do medicamento em estudo ou placebo (989 vs. 994, respectivamente). Neste estudo, não foi observada diferença entre os grupos de tratamento na frequência de infecções por *Staphylococcus aureus*, 5% para INH-A21 vs 6% para placebo 23. Pagibaximabe, um anticorpo monoclonal anti-estafilocócicas (ácido anti-lipoteicóico) administrado em 3 doses (7 dias de intervalo, 60 a 90 mg / kg / dose), foi avaliado em um estudo de fase II randomizado, controlado por placebo, em bebês com peso ao nascer < 1.300 g (n = 88). Pôde ser observada uma tendência na redução de infecções da corrente sanguínea estafilocócica; nenhum dos indivíduos no grupo de 90 mg / kg havia confirmado sepse estafilocócica em comparação com 20% e 13% nos demais grupos de 60 mg / kg e placebo, respectivamente (P <0,11) [12][14][22][25].

Foi realizado um estudo de caráter prospectivo para avaliar a virologia e a resposta sorológica em 16 neonatos. No único estudo randomizado em neonatos, a administração de IVIG na dose de 750 mg/kg foi associada a aumentos modestos dos títulos séricos de anticorpos neutralizantes para isolados virais de anticorpos pacientes, benefícios clínicos sutis e cessação mais rápida de viremia e virúria em pacientes que receberam um título elevado (1: 800) de anticorpos neutralizantes para seus próprios isolados virais. Em estudo conduzido por Abzug e colaboradores, em uma série casos com pacientes que apresentavam necrose hepática, não foi encontrada correlação da IGIV com os desfechos clínico [31].

A administração intravenosa de imunoglobulina em neonatos tinha como objetivos o tratamento de sepse além de profilaxia para reduzir sua incidência. Em relação ao uso de IVIg como tratamento para sepse, uma metanálise Cochrane apontou uma redução na mortalidade de recém-nascidos tratados com IVIg nas infecções subsequentemente comprovadas (RR 0,55 (IC 95%, 0,31-0,98), 7 dos estudos incluídos que mostraram um benefício de sobrevivência (n 32 - 129, total de neonatos) revelaram a inclusão de poucos neonatos muito prematuros (apenas 15% foram <30 semanas e 7,5% foram <28 semanas de idade gestacional). Recentemente, um grande ensaio clínico randomizado, controlado por placebos, duplo-cego e randomizado, internacional (neonatos B5000), foi realizado para examinar novamente o benefício do tratamento policlonal com IVIg para sepse comprovada ou suspeita na população de neonatos. No entanto, critérios amplos de entrada permitem a inclusão de neonatos de todas as idades gestacionais e pós-natal com infecção suspeita ou já comprovada. Embora a randomização seja estratificada por sexo, idade gestacional (IG) e peso ao nascerem, os tamanhos das amostras dos subgrupos podem deixar sem resposta as questões de eficácia clínica para os quadros de sepse de início precoce e tardio em vários grupos de IG, como observado em outros importantes ensaios neonatais de grandes matrículas [13].

Vários estudos encontraram forte tendência no suporte à preparação de imunoglobulinas enriquecidas com IgA e IgM (IgGAM). Nos adultos, as estimativas agrupadas dos riscos relativos foram de 0,66 para IgGAM vs. 0,85 para IgG, equivalente a uma redução de 34% e 15% no risco de morrer, respectivamente, e a comparação mostrou uma tendência a favor do IgGAM, no entanto não alcançou significância. Em neonatos, a

estimativa combinada do risco relativo foi menor do que em adultos ou crianças (RR 0,56 vs 0,79, respectivamente). Entre as duas modalidades de tratamento em neonatos foram encontradas uma pequena diferença sem significância estatística (RR 0,50 para IgGAM vs. 0,63 para IgG). A tendência para resultados superiores com preparações enriquecidas com IgM em comparação com preparações exclusivamente contendo IgG pode ser explicada pelo fato de que a IgM representa a primeira linha de resposta imune além de conter anticorpos e títulos de opsonina mais altos [12][13][15][16][19][21].

Em um estudo realizado por Fischer<sup>20</sup>, a concentração média de IgG em recém-nascidos prematuros foi de 368 mg / dl logo ao nascimento, houve um declínio para 104 mg / dl aos 3 meses de idade e posteriormente mostrou-se aumentando lenta e progressivamente. Em seu estudo, Weisman et al [21] foram capazes de observar um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) da IgG sérica em pacientes tratados com IVIG. Kinney et al [22] também vieram a perceber que os níveis médios de IgG obtidos antes de cada dose subsequente eram significativamente mais altos nos neonatos tratados com IVIG do que nas preparações com placebo ( $p < 0,5$ ). Em outro estudo sobre a terapia UIVIG para sepse de início precoce em prematuros Weisman et al [23] observaram que em pacientes com sepse precoce, os níveis séricos totais de IgG foram significativamente aumentados após a infusão de IVIG em comparação com a albumina.

Akdag [16] no ano de 2014 em análise do subgrupo IVIG enriquecido com IgM, pôde concluir que "Entre os recém-nascidos com sepse, existe evidência suficiente de que a IVIG policlonal padrão, como terapia adjuvante, não reduz a mortalidade com base na inclusão do grande teste policlonal de IVIG em neonatos. Para a IVIG enriquecida por IgM, os ensaios em neonatos e adultos foram pequenos e a totalidade das evidências ainda é insuficiente para apoiar uma conclusão robusta de benefício".

Todos os trabalhos incluídos nessa revisão progrediram para o mesmo desfecho, no qual não houve observação de diferença significativa entre a intervenção e o placebo para a profilaxia da sepse em prematuros. Em contrapartida, trabalhos como a metanálise de Ohsson e Lacy [13] demonstraram que possivelmente há uma diferença significativa, mesmo que baixa, da redução de sepse usando IgEV profilática, divergindo os resultados. Entretanto, essa revisão incluiu artigos que não passaram nos critérios de inclusão dessa presente revisão.

## CONCLUSÃO

Apesar do recente desenvolvimento no diagnóstico e no tratamento, a taxa de mortalidade por sepse grave e choque séptico permanece inaceitavelmente alta, e novas ferramentas terapêuticas se mostram necessárias. Evidências crescentes apoiam o papel potencial de um monitoramento imunológico oportuno para orientar a seleção de estratégias terapêuticas individualizadas, capazes de modular a função imune do hospedeiro e, como consequência, reduzir a gravidade e a mortalidade associadas a essa condição.

Não houve diferença estatisticamente significativa na idade gestacional, peso ao nascer e sepse precoce ou tardia. Isso é devido ao fato de que não apenas o resultado é inalterado, mas também a duração média da permanência no hospital foi semelhante nos grupos (IVIG) e controle.

Embora (IVIG) tenha sido usado pela primeira vez na sepse neonatal há mais de um quarto de século, muitos médicos ainda veem a terapia (IVIG) como experimental ou não baseada em evidências. Assim, (IVIG) como terapia adjuvante não oferece uma vantagem significativa sobre a terapia convencional em sepse.

Foi encontrada uma redução pequena, mas estatisticamente significativa, na incidência de sepse e de qualquer infecção grave. Foi observada heterogeneidade estatisticamente significativa entre os estudos para esses resultados.

A profilaxia de IVIg em recém-nascidos prematuros mostrou um benefício muito modesto na prevenção de sepse. Os estudos que documentam os benefícios incluídos na metanálise do tratamento com IVIg para sepse neonatal incluíram apenas alguns recém-nascidos muito prematuros. Muitas das modulações imunológicas atribuídas ao IVIg não estão presentes ou não foram examinadas em neonatos muito prematuros.

Apesar de não ser o foco do presente trabalho, não é possível ignorar que um avanço na estrutura física das instituições, de uma melhor qualificação de todos os profissionais da saúde envolvidos, além da criação de centros de referência no tema poderá gerar uma melhora natural nos números visualizados da sepse, bem como o melhor manejo do quadro apresentado, visto que o diagnóstico, o tratamento e a recuperação dependem, em muito, de uma boa capacidade de reconhecimento da patologia e conduta precoce.

Logo, foi notado que não existe uma certa unanimidade literária no sentido de que a utilização da imunoglobulina humana na prevenção da sepse em prematuros não se mostra significativamente eficaz, pois em alguns estudos foi possível verificar um mínimo benefício. Porém, os dados não se mostram suficientemente maduros no sentido de se tornar um protocolo capaz de alterar a utilização ou não da imunoglobulina em prematuros, necessitando de pesquisas futuras.

## REFERÊNCIAS

1. LIU, L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 385, 430-440 (2015).
2. STOLL BJ, KP et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*;127(5):817-26. 2011
3. DELLINGER, RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* v. 34, n. 1, p. 17-60. 2008
4. DELLINGER RP, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* v.1, n. 2, p. 580-637. 2013
5. RHODES, A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* v.45, n.3, p.486-552. 2017
6. UNITED NATIONS INTER-AGENCY GROUP FOR CHILD MORTALITY ESTIMATION. Levels and Trends in Child Mortality; [https://www.unicef.org/media/files/Levels\\_and\\_Trends\\_in\\_Child\\_Mortality\\_2014.pdf](https://www.unicef.org/media/files/Levels_and_Trends_in_Child_Mortality_2014.pdf) (UNICEF, WHO, The World Bank, UNDP, 2014).
7. SEALE, A. C. et al. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 14, 731-741 (2014).
8. LIU J, et.al. Fc $\mu$  Receptor Promotes the Survival and Activation of Marginal Zone B Cells and Protects Mice against Bacterial Sepsis. *Front Immunol*;5; 9:160. 2018
9. MATHIAS B, Szpila BE, Moore FA, Efron PA, Moldawer LL. A Review of GM-CSF Therapy in Sepsis. *Medicine (Baltimore).*;94(50): e2044. 2015
10. ZHAO J, et.al. Hyper innate responses in neonates lead to increased morbidity and mortality after infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2008) 105:7528-33. doi: 10.1073/pnas.0800152105 (2008)
11. WYNN JL, WONG HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol.* 37:439-79. doi: 10.1016/j.clp.2010. 04.002 (2010)
12. DEJONGE M, et al. Clinical trial of safety and efficacy of INH-A21 for the prevention of nosocomial staphylococcal bloodstream infection in premature infants. *J Pediatr.*; 151:260-5. 265 e1. 2007

13. OHLSSON A, LACY JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.*;2(7):CD001239. PMID: 25815707, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001239.pub5>. 2013
14. THACKRAY H, et al. Phase II Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Safety, Pharmacokinetics (PK), and Clinical Activity Study in Very Low Birth Weight (VLBW) Neonates of Pagibaximab, a Monoclonal Antibody for the Prevention of Staphylococcal Infection. *Pediatric Academic Societies' Annual Meeting*; San Francisco, United States. p. Abstract 3724.6. 2006
15. BUSANI S, Damiani E, Cavazzuti I, Donati A, Girardis M. Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anestesiol.*;82(5):559-72. 2016
16. AKDAG A, et.al. Role of pentoxifylline and/or IgM enriched intravenous immunoglobulin in the management of neonatal sepsis. *Am J Perinatol.*;31(10):905-12. 2014
17. MIRZA A, et.al. A Study to Evaluate the Role of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) as an Adjuvant in the Management of Neonatal Sepsis in Preterm Babies. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 6(3): 107-113 (2017)
18. ALEJANDRIA MM, et.al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*;2:CD001090. 2013
19. PATEL M, KAUFMAN DA. Anti-lipoteichoic acid monoclonal antibody (pagibaximab) studies for the prevention of staphylococcal bloodstream infections in preterm infants. *Expert Opin Biol Ther.* 15:595-600. doi: 10.1517/14712598.2015.1019857 (2015)
20. FOSCHER GW. Use of intravenous immune globulin in newborn infants. *Clin. Exp. Immunol.*; 97(1): 73-7. 1994
21. WEISMAN LF, et al. Intravenous immune globulin prophylaxis for late-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr*, 125: 922-30. 1994
22. KINNEY J, et.al. Efficacy and Pharmacokinetics of Intravenous Immune Globulin Administration to High-Risk Neonates. *Am J Dis Child*; 145:1233-8. 1991
23. WEISMAN LE, et al. Intravenous immune globulin therapy for early-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr*; 121; 434-43. 1992
24. DEJONGE M, et al. Clinical trial of safety and efficacy of INH-A21 for the prevention of nosocomial staphylococcal bloodstream infection in premature infants. *J Pediatr*;151(3):260-65. [PubMed: 17719934] 2007
25. WEISMAN LE, et.al. A Randomized Study of a Monoclonal Antibody (Pagibaximab) to Prevent Staphylococcal Sepsis *Pediatrics*;128(2):271-78. (2011)
26. INIS STUDY COLLABORATIVE GROUP. The INIS Study. International Neonatal Immunotherapy Study. Non-specific intravenous immunoglobulin therapy for suspected or proven neonatal sepsis: an international, placebo controlled, multicentre randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 8:52. (2008)
27. STABILE A, et.al.. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of neonatal sepsis in premature infants. *Archives of Disease in Childhood*, 63(4), 441-443. (1988)
28. SANDBERG K, et.al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *The Journal of Pediatrics*, 137(5), 623-628 (2000)
29. AHMED SS, et.al. Role of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) as an Adjuvant in the Treatment of Neonatal Sepsis in Preterm Babies. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*. Vol. 24 N 3, September 2006
30. BUSSEL JB, et.al. Treatment of idiopathic thrombocytopenia of Childhood with intravenous infusions of gamma globulin. *J Pediatr* 106:886-890, 1985
31. ABZUG MJ, et.al. Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis* 1995;20: 1201e6.1995