



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Instituto de Ciências Biomédicas

Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

**SEPSE PRECOCE DE ORIGEM MATERNA EM UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA NEONATAL NO BRASIL: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS, FATORES DE
RISCO E EVOLUÇÃO CLÍNICA**

Nayara Gonçalves Barbosa

Uberlândia - MG

2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Instituto de Ciências Biomédicas

Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

**SEPSE PRECOCE DE ORIGEM MATERNA EM UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA NEONATAL NO BRASIL: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS, FATORES
DE RISCO E EVOLUÇÃO CLÍNICA**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Nayara Gonçalves Barbosa

Orientador Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho

Uberlândia - MG

2012



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas
E-Mail: coipa@ufu.br - Telefax: www.imunoparasito.ufu.br (034)3218-2333
Av. Pará 1720 - Campus Umuarama 38400-902 Uberlândia MG



Nayara Gonçalves Barbosa

"Sepse precoce de origem materna em uma unidade de terapia intensiva neonatal no Brasil: critérios diagnósticos, fatores de risco e evolução clínica"

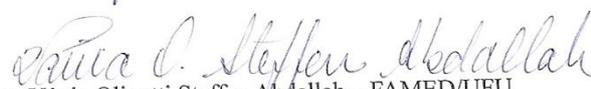
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do título de Mestre.

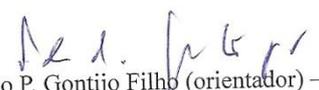
Área de concentração: Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Banca Examinadora:

Uberlândia, 23 de agosto de 2012.


Dra. Marisa Márcia Massi-Pinhata – USP/RP


Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah – FAMED/UFU


Dr. Paulo P. Gontijo Filho (orientador) – ICBIM/UFU



*dedico respeitosamente esta singela
dissertação ao sofrimento de todas
as mães, ao longo dos séculos; As
que perderam suas vidas e dos seus
recém-nascidos vitimados por
doenças infecciosas, silenciosamente
sem o conhecimento do que ocorria em seu
corpo, por falta de cuidados e assistência
necessária;*

*A todos os recém-nascidos: àqueles que passaram
rapidamente pela terra, aos que continuaram em
seus primeiros passos; Que o sofrimento destas
crianças não represente apenas números de uma
triste estatística, mas a reflexão e o pulsar para
uma assistência digna e integral;*

*A todos que acreditam e dedicam suas vidas por
melhorias na saúde materno-infantil, sobretudo
em países onde os recursos são limitados.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho

Por seu espírito nobre, grandioso, um verdadeiro mestre e exemplo de pesquisador, cujos ensinamentos ultrapassam os limites do meio acadêmico, por ser também professor da vida, ensinando a ser humilde, generoso, racional, mostrando sempre respeito ao próximo;

Pela única oportunidade de realizar esta pesquisa, desde o curso de graduação em Enfermagem, bem como o aprendizado e conhecimento adquirido, e por sua grande influência em minha formação e espírito acadêmico, a partir do seu caráter questionador, desafiador e de ousadia em suas propostas de estudo, que despertaram sonhos e ampliaram meus horizontes;

Por todo amparo, sinceridade e consideração nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS ACADÊMICOS

Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho pela orientação;

Prof. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah e Dr. Heloísio Reis, pelas valiosas colaborações, apoio, ensinamentos, exemplos, amor e comprometimento com a unidade e atenção materno-infantil no país;

Prof. Dr. Orlando Cesar Mantese pelo exemplo de integridade e comprometimento com a saúde da criança e do recém-nascido no país;

Prof. Dra. Denise von Dolinger de Brito, por sua contribuição na fase inicial do projeto;

Dra. Juliana Carvalho Penha Pereira, departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Uberlândia (HC-U), pelo auxílio na realização das coletas de espécimes clínicos das gestantes;

Prof. Dra. Rosineide Marques Ribas, pelas sugestões durante a pesquisa;

Profa. Dra. Mônica Camargo Sopelete, por todo apoio e carinho;

Estudantes e técnicos do Laboratório de Microbiologia, do Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

Laboratório de Virologia do ICBIM-UFU, Prof. Dr. Jonny Yokosawa e Dr. Lourenço Faria Costa pela permissão e ajuda no armazenamento das amostras em *freezer* -70°C;

Prof. Genival Francisco pela revisão da língua portuguesa na dedicatória do trabalho;

Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas;

Laboratório de bacteriologia do HC-U;

Setor de arquivo médico e pesquisa do HC-U e setor de estatística e informações hospitalares do HC-U.

A todos que contribuíram de forma direta ou indireta e que torceram positivamente para realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS PESSOAIS

Família

Bisavós: Sr. Massao Akegawa (*in memorian*) e Sra. Julieta Araújo Akegawa (*in memorian*),
por me ensinarem a valorizar os estudos desde criança e toda bondade para comigo;

Avós: Sra. Elisabete Akegawa e Sr. Mauro Gonçalves Rios;

Sra. Vitalina Barbosa de Freitas (*in memorian*);

Pais: Sr. Luismar Barbosa da Cruz e Sra. Marli Gonçalves Rios;

Irmão: Luismar Barbosa da Cruz Júnior;

Tia: Sra. Márcia Gonçalves Rios;

Amigos e pessoas queridas

Sra. Helena Satsuki Mitsutake, Sr. Cesar Nishi

Sra. Kimiko Oshima, Sr. Massato Oshima

Augusto Seiji Ikeda, Evelyn Hidemi Oshima, Fabrício Hayashi Ney, Genival Francisco,
Jéssika Rodrigues Álvares, Lourenço Faria Costa, Marcília Batista Amorim Finzi, Maria
Luisa Santos, Mariana Lima Prata, Michel Moreira, Patrícia Oliveira Marcacine, Paulo
Ewerton Lemes, Tathiane Ribeiro, Vitor Hugo Santos.

Igor Forigo Beloti

“Se o feto pudesse votar e alocar dinheiro para pesquisa e cuidados clínicos (em perinatologia), uma parcela muito superior de recursos seria realocada nesta direção, prontamente.”

Frederick P. Zuspan.

“A todos os que sofrem e estão sós, daí sempre um sorriso de alegria. Não lhes proporcione apenas os vossos cuidados, mas também o vosso coração.”

Madre Teresa de Calcutá.

RESUMO

A sepse neonatal é a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal, sobretudo em países em desenvolvimento, onde há evidências de uma maior proporção de infecções de origem materna. O objetivo do estudo foi avaliar a incidência de sepse precoce baseado em critérios clínicos e/ou microbiológicos, fatores de risco e evolução em um hospital universitário do Brasil. Estudo retrospectivo modelo caso (neonatos com sepse), controle (não infectados), de vigilância através de consultas de prontuários das mães e recém-nascidos. Os pacientes foram internados na UTIN nível II/III, do Hospital de Clínicas de Uberlândia (HC-U), no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011 e foram acompanhados até receberem alta hospitalar. A taxa de incidência de sepse precoce foi extremamente alta de 110,91 casos por 1.000 nascidos vivos, predominantemente de origem materna (91,93%). Este índice representou 37,8% dos casos de sepse na unidade, com uma mortalidade hospitalar de 38,7%, a maioria (75,0%) na primeira semana de vida. O diagnóstico foi baseado principalmente (93,5%) por critérios clínicos, sendo identificado apenas um caso com EGB (1,78 casos por 1000 nascidos vivos); além do mais, a colonização das gestantes era desconhecida em 56,4%. Os fatores de risco independentemente associados foram: parto vaginal, <3 consultas pré-natais. Em síntese, a sepse de origem materna foi parte expressiva nos casos de sepse neonatal hospitalar, deste modo, as medidas relativas a melhorias no cuidado pré-natal, educação em saúde, diagnóstico, tratamento de infecções na gestante, condições assépticas e atendimento especializado durante o parto e continuidade de cuidados à saúde materna e neonatal, se fazem necessárias para diminuir a morbidade e mortalidade neonatal, sobretudo em países com recursos humanos e financeiros limitados, como o Brasil.

Palavras chave: Sepse neonatal precoce, fatores de risco, prognóstico.

ABSTRACT

Neonatal sepsis is the leading cause of morbidity and mortality mainly in developing countries, in which major proportion are maternally acquired. The purpose of this study was to investigate the incidence of early-onset sepsis (EOS) based on clinical and/or microbiological criteria, risk factors and outcome in a tertiary center in a Brazilian university hospital. We conducted a retrospectively study, case (infected) and control (no infected) model through consulting the medical chart records from mothers and newborn. Neonates admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) and born at the University Hospital between January 2010 and December 2011 were enrolled in our analysis and followed until discharge. We detected a high EOS incidence rate accounted for 110.91 cases per 1,000 live births and mainly of probable maternal origin (91.93%). This rate represented 37.80% of all sepsis occurred in NICU, with 38.7% of mortality, most of all within first week of life (75.9%). The majority of EOS diagnosis was based on clinical criteria (93.5%) in which in only one case was identified GBS; moreover, mothers colonization was unknown in 56.4% of cases. The risk factor associated to EOS identified at the present study was: vaginal delivery and 1-3 consults antenatal care. Thus, early-onset sepsis represents a greater contribution to the incidence of neonatal sepsis and represents a major burden in neonatal health assistance. We believe that simples and efficient efforts concerning several pre-natal practices and improving laboratorial diagnostics of maternal infections may have a greater impact in reducing neonatal mortality in developing countries like Brazil.

Key words: Early onset neonatal sepsis, Risk factors, outcome.

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 01. Etiologia de sepse precoce de provável origens materna e hospitalar em neonatos internados na UTIN do HC-U, no período de janeiro de 2010 à dezembro de 2011. | 27 |
| Tabela 02. Estudo caso versus controle dos fatores de risco neonatais e mortalidade, em recém-nascidos com diagnóstico de sepse precoce, internados na UTIN do HC-U, período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. | 28 |
| Tabela 03. Estudo caso versus controle das variáveis sócio-demográficas e obstétricas em RN com diagnóstico de sepse precoce, na UTIN do HC-U, período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011..... | 29 |
| Tabela 04. Fatores de risco e mortalidade analisados pelo modelo de regressão logística múltipla em RN com sepse precoce, internados na UTIN do HC-U, período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. | 30 |
| Tabela 05. Fatores de risco associados com mortalidade neonatal precoce em recém-nascidos com diagnóstico de sepse precoce internados na UTIN do HC-U no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. | 31 |
| Tabela 06. Fatores de risco para mortalidade precoce, analisados pelo modelo de regressão logística múltipla em recém-nascidos com sepse precoce, internados na UTIN do HC-U, período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. | 32 |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01.** Sepsis precoce na UTIN do HC-U, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. LAS: Limite alerta superior ($2\sigma+X$). X: linha central (média de sepsis precoce = 110,91 casos por 1.000 nascidos vivos).25
- Figura 02.** Valores séricos de proteína C reativa (PCR) nas primeiras 48 horas de vida, em neonatos com diagnóstico de sepsis precoce e controle (não infectados). Média sepsis precoce: 2,85 mg/dl, mínimo: 0,50 mg/dl, máximo: 12,30 mg/dl; Média controles: 0,80 mg/dl, mínimo: 0,50 mg/dl; máximo 4,20 mg/dl. $\chi^2 = 38,68$; Coeficiente de correlação = 0,82.....26
- Figura 03.** Curva de sobrevivência nos primeiros sete dias de vida de 62 neonatos com sepsis precoce internados na UTIN do HC-U no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011...30

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|---------------------------------|---|
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| EGB | Estreptococos do Grupo B |
| HC-U | Hospital de Clínicas de Uberlândia |
| IC 95% | Intervalo de confiança de 95% |
| IG | Idade gestacional |
| IPCS | Infecção primária de corrente sanguínea |
| ITU | Infecção de trato urinário |
| LAS | Limite de alerta superior |
| mg/dl | Miligramas por decilitro |
| mm³ | Milímetros cúbicos |
| OR | “ <i>Odds ratio</i> ” |
| <i>P</i> | Valor de <i>P</i> (significância estatística) |
| RN | Recém-nascido |
| PCR | Proteína C reativa |
| TPP | Trabalho de parto prematuro |
| UFU | Universidade Federal de Uberlândia |
| UTIN | Unidade de Terapia Intensiva Neonatal |
| σ | Desvio padrão |
| °C | Graus Celsius |
| μg | Microgramas |
| χ^2 | Teste de Qui-quadrado |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 15 |
| 2 OBJETIVOS..... | 20 |
| 2.1 Objetivo Geral | 20 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 20 |
| 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS | 21 |
| 3.1 Hospital/unidades | 21 |
| 3.2 Modelo de estudo..... | 21 |
| 3.3 Definições..... | 22 |
| 3.4 Análise Estatística..... | 23 |
| 4 RESULTADOS | 24 |
| 4.1 Vigilância epidemiológica de sepse precoce na UTIN | 24 |
| 4.1.1 Descrição da população | 24 |
| 4.1.2 Incidência e diagnóstico de sepse neonatal precoce..... | 24 |
| 4.1.3 Fatores de risco..... | 27 |
| 4.1.4 Mortalidade neonatal precoce..... | 30 |
| 5 DISCUSSÃO..... | 33 |
| 6. CONCLUSÕES | 41 |
| 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 42 |
| ANEXO A - Parecer do Comitê de ética em pesquisa..... | 47 |
| ANEXO B - Ficha do paciente da UTIN..... | 48 |
| APÊNDICE A - Formulário aplicado à gestante | 49 |
| APÊNDICE B - Formulário aplicado ao recém-nascido..... | 50 |

1 INTRODUÇÃO

Em contraposição aos contínuos avanços na assistência perinatal observados nas últimas décadas, estima-se ainda a ocorrência de quatro milhões de óbitos neonatais anualmente, problema que é mais expressivo em países em desenvolvimento (VERGNANO et al., 2005; THAYER; ZAIDI, 2009; GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010), nos quais os indicadores epidemiológicos são usualmente subestimados, por ocorrerem no ambiente domiciliar (STOLL; SCHUCHAT, 1998; VERGNANO et al., 2005; ZAIDI et al., 2005; QUAZI; STOLL, 2008; BHUTTA et al., 2009; ZAIDI et al., 2009; BLACK et al., 2010; GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010; LAWN et al., 2010). As infecções neonatais respondem por mais de um terço da mortalidade nestas regiões geográficas, incluindo: sepse, pneumonia, tétano e diarreia (VERGNANO et al., 2005; ZAIDI et al., 2005; THAYER; ZAIDI, 2009; UNICEF, 2009; BLACK et al., 2010; GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010; LAWN et al., 2010). No Brasil, 60% das mortes em menores de um ano de idade ocorrem no período neonatal, entretanto a proporção resultante de infecções relacionadas à assistência a saúde (IRAS) permanece desconhecida (PESSOA-SILVA et al., 2004).

Os neonatos apresentam maior suscetibilidade às doenças infecciosas devido à imaturidade do sistema imunológico, tanto a nível celular quanto humoral, bem como das barreiras físicas representadas pela pele e mucosas (CECCON, 2008; GANATRA; ZAIDI, 2010). A sepse neonatal constitui um problema de saúde pública global, responsável por taxas expressivas de morbidade e mortalidade (QUAZI; STOLL, 2009), especialmente entre recém-nascidos internados em Unidades de Terapia Intensiva, acarretando um aumento no tempo de hospitalização, custos, e impacto econômico na assistência a saúde, ainda mais grave nos países em desenvolvimento, onde existe uma falta crônica de recursos humanos, financeiros e inexistência de laboratórios de microbiologia e de práticas de prevenção e controle de infecções hospitalares, além de uso abusivo e pouco judicioso de antibióticos favorecendo a emergência de microrganismos multirresistentes (VERGNANO et al., 2005; ZAIDI et al., 2005; SRIVASTAVA; SHETTY, 2007). Como consequência da limitação de recursos humanos e financeiros, em países em desenvolvimento as taxas de sepse são cerca de 3 a 20 vezes mais elevadas que as observadas em países desenvolvidos (ZAIDI et al., 2005).

A sepse neonatal é classificada em precoce, de provável origem materna, e tardia, de origem hospitalar; a primeira ocorre nas primeiras 48 horas após o nascimento, e é

comumente associada a fatores de risco gestacionais e periparto, de transmissão vertical e epidemiologia distinta das infecções hospitalares, adquiridas após 48 horas de vida, relacionadas à hospitalização e uso de dispositivos invasivos (VERGNANO et al., 2005; ZAIDI et al., 2005; ANVISA, 2010; VERGNANO et al., 2011). Embora a frequência da sepse precoce seja menor em relação da sepse tardia, ela é responsável por uma taxa elevada de mortalidade, podendo chegar até a 40% em neonatos de baixo peso (MARTIUS et al., 1999; STOLL et al., 2005; PUOPOLO, 2008; KLINGER et al., 2010).

Nos países em desenvolvimento a distinção quanto à origem da sepse é mais difícil, devido às condições precárias durante o parto, incluindo a inadequação da higiene de mãos dos profissionais de saúde e esterilização dos instrumentos, tornando o neonato mais exposto aos microrganismos do ambiente e favorecendo infecções hospitalares adquiridas precocemente (<48 horas) (ZAIDI et al., 2005; SRIVASTAVA; SHETTY, 2007; ZAIDI et al., 2009; GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010). Adicionalmente, as dificuldades ao acesso aos serviços de saúde, a precariedade na assistência pré-natal, condução inapropriada do parto e do recém-nascido nas primeiras horas críticas de vida, condições socioeconômicas precárias, baixo status social e educacional da mulher, desnutrição, hábitos culturais inadequados são condições que aumentam o risco de infecção do recém-nascido (WHO, 2006; BHUTTA et al., 2009; UNICEF, 2009; GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010; GANATRA; ZAIDI, 2010). Assim, as intervenções para se obter a redução da sepse neonatal, abrangem tanto o nível comunitário quanto hospitalar (ZAIDI et al., 2005; UNICEF, 2009).

Comumente nos países em desenvolvimento, há muitos partos em ambiente domiciliar, e como as informações quanto à etiologia e o perfil de resistência aos antimicrobianos são restritas aos hospitais, o conhecimento do problema fica prejudicado (ZAIDI et al., 2009; GANATRA; ZAIDI, 2010). A etiologia de sepse neonatal precoce é variável com as regiões geográficas e provavelmente reflete características culturais, hábitos sexuais e de higiene, condições nutricionais, atenção à saúde obstétrica, assim como o uso de antibióticos na população estudada (MUSSI-PINHATA et al., 2004).

Há poucos relatos na literatura quanto às infecções neonatais de origem materna, que apontam a prevalência de patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* em regiões da Ásia e Oriente Médio, enquanto na África, predomina os cocos Gram positivos como: Estreptococos do grupo B (EGB), *Streptococcus pneumoniae*,

Streptococcus pyogenes e *Staphylococcus aureus* (GANATRA; ZAIDI, 2010). Por outro lado, em países desenvolvidos o EGB é o principal agente de sepse neonatal precoce (STOLL; SCHUCHAT, 1998; VERANI; McGEE; SCHRAG, 2010; VERGNANO et al., 2011; DAGNEW et al., 2012), enquanto em países em desenvolvimento sua importância é menos evidente (STOLL; SCHUCHAT, 1998; VERGNANO et al., 2005; ZAIDI et al., 2005; ZAIDI et al., 2009; DUTTA et al., 2010; BAHT Y; LEWIS; KE, 2011; DAGNEW et al., 2012). Considerando que a maioria dos estudos não distingue entre sepse precoce e tardia, há relatos do EGB como um agente importante de infecções neonatais em hospitais em países tropicais (MUSSI-PINHATA et al., 2004).

Embora o diagnóstico definitivo de sepse precoce seja baseado em critérios clínicos e microbiológicos, com a hemocultura considerada como o padrão ouro (BENITIZ, 2010), a falta de recursos humanos e laboratoriais em países em desenvolvimento, resulta na utilização predominante de critérios clínicos como método diagnóstico, e na necessidade do uso empírico de antibióticos (ZAIDI et al., 2005; GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010; GANATRA; ZAIDI, 2010). Entretanto, a escolha do regime terapêutico apropriado é prejudicada devido à falta de conhecimento etiológico destas infecções em países em desenvolvimento (BHUTTA et al., 2009). O reconhecimento precoce de sinais clínicos tanto da família quanto de profissionais de saúde inseridos na comunidade ou no hospital tem o potencial de direcionar a assistência ao neonato, sobretudo nos países de recursos financeiros limitados (THAVER; ZAIDI, 2009; GANATRA; ZAIDI, 2010).

Apesar do melhor conhecimento atual acerca da fisiopatologia da sepse, o seu diagnóstico é complexo e difícil, pois os sinais e sintomas são usualmente inespecíficos e semelhantes àqueles verificados em outras patologias do período neonatal (MARTIUS et al., 1999; CECCON, 2008; DUTTA et al., 2010; GANATRA; ZAIDI, 2010; HOFER et al., 2012). A avaliação clínica abrange a constatação subjetiva de que o “neonato não está bem”, e clinicamente a doença pode manifestar-se com um ou mais sinais (MIURA; SILVEIRA; PROCIANOY, 1999; ANVISA, 2010). O desconforto respiratório ocorre nas primeiras horas de vida em 80% dos casos (MUSSI-PINHATA et al., 2004), além de instabilidade térmica, apnéia, bradicardia, hipoatividade, inapetência, intolerância a glicose, instabilidade hemodinâmica, sinais de sangramento sugestivo de coagulação intravascular disseminada, cianose, irritabilidade, convulsões e icterícia idiopática (MIURA; SILVEIRA; PROCIANOY, 1999; HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008; ANVISA, 2010).

A avaliação hematológica é uma ferramenta importante no diagnóstico de sepse; Manroe et al., (1979 apud CECCON, 2008), definiram valores normais do hemograma no período neonatal, e parâmetros sugestivos dos episódios de infecção que incluem: leucopenia ($<5.000 \text{ mm}^3$), leucocitose ($>20.000 \text{ mm}^3$), neutropenia ($<1.750 \text{ mm}^3$), relação de neutrófilos imaturos/número total de neutrófilos $>0,2$ e plaquetopenia ($<150.000 \text{ mm}^3$). Na tentativa de uma melhor acurácia diagnóstica, Rodwell, Leslie & Tudehope, (1988), propuseram um escore hematológico a partir da análise de sete parâmetros, considerando um ponto para cada alteração, que quando somados atinjam com mais de três pontos, tem sensibilidade de 96%, especificidade de 78%, valores preditivos positivo e negativo de 33% e 99% respectivamente para se considerar o diagnóstico de infecção. Entretanto, a análise destas variáveis, não deve ser realizada isoladamente, pois condições clínicas de origem não infecciosa, como: asfixia perinatal, hipertensão materna, estresse do trabalho de parto, aspiração de mecônio, hemorragia intraventricular, estão associadas com as mesmas alterações hematológicas (MIURA; SILVEIRA; PROCIANOY, 1999; CECCON, 2008).

O tratamento antibiótico utilizado geralmente é a combinação de penicilinas com aminoglicosídeos (gentamicina) ou cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxone, cefotaxime), considerado satisfatório, pela boa cobertura empírica contra os agentes mais comuns de sepse neonatal (GANATRA; ZAIDI, 2010). De acordo com Vergnano et al., (2011), a combinação de antibióticos cobre 95% dos patógenos associados a sepse precoce. Infelizmente, em países em desenvolvimento uma alta proporção de neonatos não tem acesso a estes medicamentos, bem como a assistência de saúde especializada (BHUTTA et al., 2009; THAYER; ZAIDI, 2009; GANATRA; ZAIDI, 2010).

Nos Estados Unidos, a sepse está entre as dez principais causas de morte em neonatos e lactentes. A sepse nas primeiras 48 horas de vida pode levar ao óbito assim como a sequelas entre os sobreviventes, sendo que em sua maioria resulta da transmissão vertical a partir de mães colonizadas durante o período intraparto (PUOPOLO, 2008; WESTON et al., 2011). Há evidências de que a sepse precoce representa um problema substancial, em uma era de prevenção daquela causada pelo EGB em unidades de terapia intensiva em países em desenvolvimento como Brasil, pois isto é importante na implementação de práticas corretas de prevenção e controle pela sua epidemiologia distinta da sepse neonatal de origem hospitalar. A dificuldade no diagnóstico etiológico de sepse precoce no Brasil, a necessidade do laboratório de Microbiologia e o uso abusivo de antibióticos com finalidades profilática e terapêutica

contribuem para subestimar a incidência destas infecções. O melhor conhecimento destas infecções será importante na implementação mais racional de medidas de prevenção e controle de infecções em UTIs neonatais no país, assim como uma melhor formulação de estratégias preventivas. Devido à existência de poucos estudos referentes à temática no país, a sua investigação epidemiológica no Hospital de Clínicas de Uberlândia (HC-U) é relevante.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a taxa de incidência de sepse neonatal precoce através de critérios clínicos e microbiológicos, os fatores de risco maternos e neonatais associados, e a evolução em neonatos internados na UTIN do Hospital das Clínicas de Uberlândia (HC-U).

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar a origem da sepse precoce se materna ou hospitalar, através da análise dos fatores de risco maternos e neonatais;
- Avaliar a etiologia e evolução dos casos de sepse precoce.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Hospital/unidades

A pesquisa foi realizada no Hospital de Clínicas de Uberlândia (HC-U) vinculado à Universidade Federal de Uberlândia (UFU), uma unidade de ensino e assistência terciária, de alta complexidade, conveniado com o Sistema Único de Saúde, com área física ativada de 52.305,64 m², capacidade total instalada de 510 leitos, referência para 30 municípios das macro e micro regiões do Triângulo Mineiro, realiza serviços nas especialidades médica, cirúrgica, obstétrica e pediátrica.

A vigilância ativa dos neonatos foi realizada na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) níveis II, III, com a existência de 15 leitos, oferecendo cuidados médicos e de enfermagem especializados, suporte de vida contínuo de maior complexidade e atendimento integral destinado a neonatos críticos.

3.2 Modelo de estudo

Estudo retrospectivo, modelo caso *versus* controle, incluindo neonatos com sepse de natureza precoce, (diagnóstico clínico, laboratorial e microbiológico), e não infectados, na proporção de aproximadamente 1:2, pareados de acordo com peso e idade gestacional no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia, protocolo 139/11 (ANEXO A).

A coleta de dados foi através de vigilância ativa, a partir de registros da comissão de controle de infecção hospitalar da UTIN (ANEXO B) e revisados por meio de consultas aos prontuários das mães e recém-nascidos (APÊNDICE A; APÊNDICE B), cujo parto ocorreu no centro obstétrico (CO) do HC-U. Os recém-nascidos (RN) foram acompanhados até a alta (domiciliar, para unidades de cuidados intermediários ou transferência hospitalar) ou óbito. Foram excluídos RN provenientes de outros serviços hospitalares, partos domiciliares, nascidos em ambulâncias e aqueles com má formação congênita e síndrome genética devido às dificuldades encontradas na avaliação diagnóstica.

A sepse precoce nas primeiras 48 horas, foi definida por critérios clínicos, laboratoriais e microbiológicos conforme descrito no item 3.3; a identificação e o teste de resistência dos microrganismos foram realizados pelo sistema Vitek[®] 2, bioMérieux (França), a partir da

rotina hospitalar. Mensalmente, foram determinadas as taxas de sepse precoce por mil nascidos vivos. A sepse foi considerada de origem materna, quando associados a fatores de risco obstétricos.

3.3 Definições

Sepse neonatal: É uma síndrome clínica, caracterizada por bacteremia, acompanhada por comprometimento hemodinâmico e sinais sistêmicos de infecção nos primeiros vinte e oito dias de vida pós-natal (GANATRA, STOLL, ZAIDI, 2010).

Infecção primária de corrente sanguínea com confirmação microbiológica: Presença de patógeno reconhecido no sangue, com necessidade de duas hemoculturas positivas, coletadas em sítios diferentes, com intervalo de 48 horas, de bactérias consideradas contaminantes da microbiota da pele, sem relação com infecções em outro sítio anatômico, e manifestações clínicas (vide sepse clínica) sem relação com outra causa não infecciosas (HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008). Em casos de infecções por *Staphylococcus* coagulase negativo, a utilização de apenas uma amostra de sangue positiva, a evolução clínica bem como a alteração de parâmetros laboratoriais foi utilizada para separação entre possível contaminação e infecção (ANVISA, 2010).

Infecção primária de corrente sanguínea sem critério microbiológico ou Sepse clínica: Este diagnóstico é utilizado apenas em neonatos e lactentes menores de um ano de idade, no qual o paciente deve apresentar as seguintes condições: presença de sinais e sintomas clínicos de infecção, como febre, hipotermia, apnéia, bradicardia (HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008; ANVISA, 2010), hipoatividade, letargia, intolerância alimentar, desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica, choque, sangramento, coagulação intravascular disseminada (ANVISA, 2010); hemocultura não realizada ou com resultado negativo, sem infecção aparente em outro sítio anatômico, terapêutica antimicrobiana instituída e mantida pelo médico assistente (HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008), além de hemograma com pelo menos três parâmetros laboratoriais alterados (RODWELL; LESLIE; TUDEHOPE, 1988), e/ou valores de proteína C reativa (PCR) quantitativa >1mg/dl (ANVISA, 2010).

Sepse precoce de provável origem materna: Infecção cujas evidências diagnósticas clínica, laboratorial e microbiológica, ocorreram nas primeiras 48 horas de vida, associada a

fatores de risco maternos para infecção, incluindo: rotura prolongada de membrana amniótica por um tempo >18 horas, cerclagem, trabalho de parto prematuro, procedimentos em medicina fetal nas últimas 72 horas, infecção de trato urinário (ITU) materna sem tratamento ou tratamento inferior à 72 horas, febre materna nas últimas 48 horas, corioamnionite, colonização materna de mucosas vaginal e/ou perianal por *Streptococcus agalactiae*, sem quimioprofilaxia intraparto quando indicada (ANVISA, 2010).

Sepse precoce de provável origem hospitalar: Infecção cuja evidência diagnóstica ocorreu nas primeiras 48 horas, com ausência de fatores de risco maternos, e submetidos a procedimentos invasivos (ANVISA, 2010).

3.4 Análise Estatística

Os fatores de risco foram analisados estatisticamente, através de tabelas de contingência pelo teste de χ^2 para comparação entre as variáveis quantitativas e o teste exato de Fisher para analisar as variáveis quantitativas com o n menor ou igual a 5. O resultado de $P<0,05$ foi considerado significativo. A análise multivariada foi utilizada para os fatores de risco significantes na análise univariada ($P<0,05$), o modelo de regressão logística através do programa BioEstat[®] versão 5.0. A significância estatística foi definida por um valor de $P<0,05$. Adicionalmente, foi utilizado o programa GraphPad Prism[®] versão 5.0.

O diagrama de controle na vigilância epidemiológica de sepse precoce na UTIN foi realizado a partir do gráfico u , baseado na distribuição probabilística de Poisson (AGLAI et al., 2003) para monitorar as taxas de sepse precoce por 1.000 nascidos vivos. A taxa média de infecções (X) foi calculada a partir do número de infecções/número total de pacientes multiplicado por 1.000; a taxa média de pacientes/mês foi a partir do número de pacientes/número total de meses; o cálculo do desvio padrão (σ) foi a partir da seguinte fórmula: $\sqrt{X/n}$, em que X representa a taxa média de infecções, e n o número de paciente de cada mês do estudo; as linhas de alerta superior, correspondente a 2σ , foi a partir da soma de $X+2\sigma$ (AGLAI et al., 2003).

4 RESULTADOS

4.1 Vigilância epidemiológica de sepse precoce na UTIN

4.1.1 Descrição da população

No período de estudo compreendido entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011, foram registrados 4.737 nascidos vivos, 731 internações na UTIN do HC-U, a maioria (560 - 76,61%) proveniente do CO e constituíram a população do estudo, com as seguintes características: 285 (50,89%) do sexo masculino, 82,78% nascida de parto cesáreo e com a ocorrência de 87 (15,54%) óbitos nesta população. A média dos pesos foi de 1.831 gramas (490-4.540 gramas), dos quais 34 (6,07%) apresentaram peso ao nascer <750 gramas; 46 (8,21%) entre 751-1.000 gramas; 116 (20,71%) entre 1.001-1.500 gramas; 260 (46,43%) entre 1.501-2.500 gramas; 104 (18,57%) maiores que 2.500 gramas; a idade gestacional média foi de 33 semanas (23-41 semanas).

4.1.2 Incidência e diagnóstico de sepse neonatal precoce

Mais de um terço (37,80%) dos episódios de sepse ocorreram nas primeiras 48 horas de vida. No total, foram detectados 62 casos de sepse precoce, e as taxas de incidência na unidade foi de 11,09% e 110,91 casos por 1.000 nascidos vivos, considerando a toda população do HC-U a taxa seria de 13,08 casos por 1.000 nascidos vivos (62/4.737). A média de internação na UTIN foi de 23 pacientes por mês, a distribuição mensal das frequências de neonatos com sepse precoce, baseado na população internada na UTIN é apresentada na figura 01, com uma taxa média de 110,91 casos por 1000 nascidos vivos e taxas abaixo do limiar de 2σ (limite de alerta superior) no período da investigação.

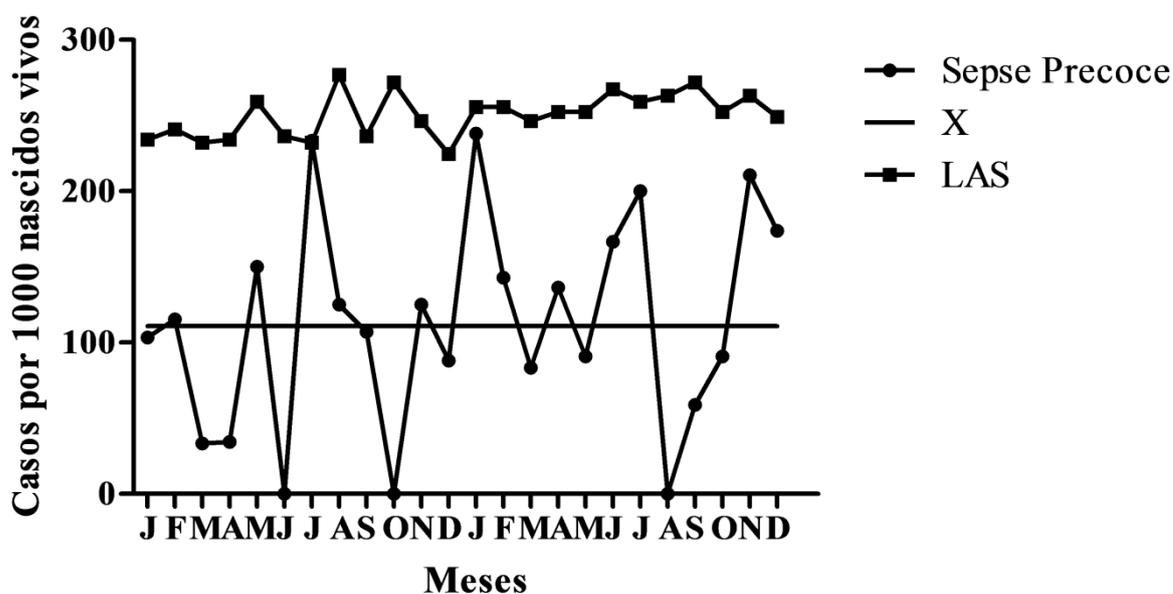


Figura 01. Sepse precoce na UTIN do HC-U, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. LAS: Limite alerta superior ($2\sigma+X$). X: linha central (média de sepse precoce = 110,91 casos por 1.000 nascidos vivos).

Na maioria dos episódios, (93,54% ou 103,75 casos por 1.000 nascidos vivos), o diagnóstico de sepse neonatal precoce foi realizado através de critérios clínicos e laboratoriais. Os principais achados foram: desconforto respiratório (77,41%), instabilidade térmica (66,13%), apnéia (33,81%), hipoatividade (33,81%), intolerância a glicose (20,97%), bradicardia (17,74%).

Nas primeiras 48 horas foram detectadas alterações nos seguintes parâmetros hematológicos: leucocitose ($\geq 30.000 \text{ mm}^3$) em 24,19% dos neonatos, leucopenia ($\leq 5.000 \text{ mm}^3$) em 29,03%, número total de neutrófilos $< 1.750 \text{ mm}^3$ em 25,81%, razão dos neutrófilos imaturos sobre os segmentados $\geq 0,3$ em 87,09%, índice neutrofilico $\geq 0,2$ em 93,55%, plaquetopenia ($< 150.000 \text{ mm}^3$) em 29,03%, presença de vacuolização citoplasmática e granulações tóxicas em neutrófilos em 11,29%. Os valores séricos de proteína C reativa (PCR) $> 1 \text{ mg/dl}$ nas primeiras 48 horas de vida foram detectados em 55,22% dos casos, com valor médio de 2,85mg/dl, enquanto no grupo controle a média foi de 0,80 mg/dl (Figura 02).

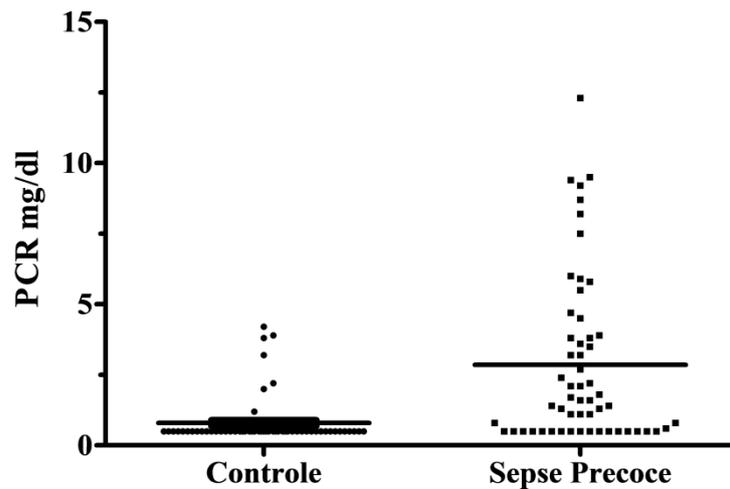


Figura 02 Valores séricos de proteína C reativa (PCR) nas primeiras 48 horas de vida, em neonatos com diagnóstico de sepse precoce e controle (não infectados). Média sepse precoce: 2,85 mg/dl, mínimo: 0,50 mg/dl, máximo: 12,30 mg/dl; Média controles: 0,80 mg/dl, mínimo: 0,50 mg/dl; máximo 4,20 mg/dl. $\chi^2 = 38,68$; Coeficiente de correlação = 0,82.

Em apenas quatro casos (6,45%) foi possível definir a sepse através de critérios microbiológicos (7,16 casos por 1.000 nascidos vivos) (Tabela 01). A sepse neonatal precoce foi predominantemente (91,93%) de origem materna, com *Streptococcus agalactiae* associado a apenas um neonato, por amostra resistente a eritromicina, com concentração inibitória mínima (CIM) de 8µg/ml e suscetível a clindamicina (CIM ≤0,25 µg/ml). A amostra de *Staphylococcus epidermidis*, responsável por um caso de sepse foi resistente às penicilinas, benzilpenicilina e oxacilina (CIM = 4 µg/ml).

Em cinco neonatos (8,06%) não foram detectados fatores de risco maternos, com a sepse definida como de provável origem hospitalar, com um caso devido a *Klebsiella pneumoniae*, amostra tanto resistente a ampicilina quanto a e ampicilina/sulbactam (CIM = 32 µg/ml).

Tabela 01. Etiologia de sepse precoce de provável origens materna e hospitalar em neonatos internados na UTIN do HC-U, no período de janeiro de 2010 à dezembro de 2011.

| Origem/Microrganismo | N = 4 (%) | Casos por 1.000 nascidos vivos | Resistência a antimicrobianos |
|-----------------------------------|------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Materna | | | |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1 (25,00) | 1,79 | Eritromicina |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1 (25,00) | 1,79 | - |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1 (25,00) | 1,79 | Oxacilina |
| Hospitalar | | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 (25,00) | 1,79 | Ampicilina + sulbactam |
| Total | 4 (100) | 7,16 | |

4.1.3 Fatores de risco

Mais de um terço (33, 87%) dos neonatos com sepse precoce foram de extremo baixo peso (<1.000 gramas), 29,03% apresentaram peso de 1001-1500 gramas, 27,41% peso de 1.501-2.500 gramas e 8,06% peso superior a 2.500 gramas. Quanto à idade gestacional (IG) 54,85% dos recém-nascidos apresentavam IG <31 semanas; 38,71% de 32-36 semanas e 6,45% ≥ 37 semanas.

Adicionalmente, foram comparados os grupos caso (infectados) *versus* controle (não infectados) (Tabela 02). Os fatores de risco relacionados ao neonato e mortalidade estão na tabela 02. Verificou-se a ausência de correlação com sexo, gemelaridade, porém valor de Apgar <7 no 5º minuto de vida ($P=0.0155$). O uso empírico de antibióticos, sobretudo da associação de ampicilina e aminoglicosídeos por um período >7 dias ocorreu 70,97% dos infectados. Adicionalmente, a mortalidade nestes recém-nascidos com sepse precoce foi alta, 38,71% *versus* 18,63% no grupo controle ($P=0.0079$).

Tabela 02. Estudo caso versus controle dos fatores de risco neonatais e mortalidade, em recém-nascidos com diagnóstico de sepse precoce, internados na UTIN do HC-U, período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.

| Características | Sepse Precoce N = 62 (%) | Controle N = 102 (%) | <i>P</i> | <i>Odds ratio</i> (IC 95%) |
|----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|----------|-------------------------------|
| Gênero | | | | |
| Masculino | 32 (51,61) | 53 (51,96) | 0,9061 | 0,99 (0,50-1,95) |
| Feminino | 30 (48,39) | 49 (48,04) | 0,9061 | 1,01 (0,51-2,00) |
| 1º gemelar | 5 (8,06) | 4 (3,92) | 0,3004 | 2,15 (0,48-10,02) |
| Apgar 5º min. <7 | 12 (19,35) | 6 (5,88) | 0,0155* | 3,84 (1,24-12,32) |
| Mortalidade | 24 (38,71) | 19 (18,63) | 0,0079* | 2,76 (1,27-6,00) |

* $P < 0,05$

Os fatores de risco maternos detectados foram: trabalho de parto prematuro (TPP) (67,74%), leucocitose materna (41,93%), ruptura prolongada de membranas por >18 horas (30,64%), valores séricos de proteína C reativa (PCR) ≥ 1.5 mg/dl, (30,65%) fisiometria, líquido amniótico (LA) purulento (29,03%), corioamnionite (29,03) e funiculite (9,67%) histológicas, infecção de trato urinário (20,96%), febre intraparto (9,67%), cerclagem cervical (4,83%), duas gestantes (3,23%) apresentaram febre puerperal e uma evoluiu para óbito.

Na maioria (56,45%) das mães a colonização por EGB era desconhecida, pois a triagem de todas as gestantes não é realizada como rotina no hospital, e quando feitas usado meio não seletivo, com 41,93% de resultados negativos. A detecção da colonização por EGB ocorreu em apenas um caso (1,61%).

Quanto aos dados sócio-demográficos e obstétricos, verificou-se a relação de sepse neonatal precoce com parto vaginal ($P=0.0042$), <3 consultas pré-natais ($P=0.0150$) (Tabela 03). As demais variáveis analisadas (idade materna, histórico de abortos e natimortos, escolaridade) não demonstraram associação com sepse precoce.

Tabela 03. Estudo caso versus controle das variáveis sócio-demográficas e obstétricas em RN com diagnóstico de sepse precoce, na UTIN do HC-U, período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.

| Características | Sepseprecoce N = 62 (%) | Controle N = 102 (%) | P | Odds ratio (IC 95%) |
|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------|-------------------------------|
| Idade | | | | |
| <15 anos | 1 (1,61) | 1 (0,98) | 1,0000 | 1,66 (0,0-61,84) |
| 15-19 anos | 14 (22,58) | 17 (16,67) | 0,4639 | 1,46 (0,62-3,45) |
| 19-34 anos | 44 (70,97) | 73 (71,57) | 0,9238 | 0,97 (0,46-2,07) |
| >34 anos | 3 (4,84) | 11 (10,78) | 0,3015 | 0,42 (0,09-1,72) |
| Aborto prévio | 13 (20,96) | 24 (23,53) | 0,8509 | 0,86 (0,37-1,97) |
| Natimorto prévio | 5 (8,06) | 5 (4,90) | 0,5055 | 1,70 (0,40-7,16) |
| Parto Vaginal | 25 (40,32) | 19 (18,63) | 0,0042* | 2,95 (1,37-6,40) |
| Cesáreo | 37 (59,68) | 83 (81,37) | 0,0042 | 0,34 (0,16-0,73) |
| Estado civil | | | | |
| Solteira | 16 (25,81) | 23 (22,55) | 0,7748 | 1,19 (0,54-2,65) |
| Casada/União estável | 46 (17,74) | 79 (44,12) | 0,3183 | 0,83 (0,40-1,77) |
| Anos de escolaridade | | | | |
| 1-3 | 2 (3,23) | 2 (1,96) | 0,6335 | 1,67 (0,16-17,09) |
| 4-7 | 16 (25,81) | 23 (22,55) | 0,7748 | 1,19 (0,54-2,65) |
| 8-11 | 38 (61,29) | 64 (62,75) | 0,9838 | 0,94 (0,47-1,90) |
| ≥12 | 6 (9,68) | 13 (12,75) | 0,7311 | 0,73 (0,23-2,23) |
| Assistência pré-natal | | | | |
| Não realizada | 5 (8,06) | 3 (2,94) | 0,1558 | 2,89 (0,57-15,97) |
| 1-3 consultas | 13 (20,97) | 7 (6,86) | 0,0150* | 3,60 (1,24-10,76) |
| 4-6 consultas | 33 (53,23) | 48 (47,06) | 0,5452 | 1,28 (0,65-2,53) |
| ≥7consultas | 10 (16,13) | 39 (28,24) | 0,0047 | 0,31 (0,13-0,72) |
| Não informado | 1 (1,61) | 5 (4,90) | 0,4102 | 0,32 (0,01-2,91) |

* $P < 0,05$

Quanto à análise multivariada os resultados que mostraram significância com sepse precoce foram: parto vaginal ($P = 0,0055$; OR: 2,9670; IC95%: 1,38-6,39) e <3 consultas pré-natais ($P = 0,0062$; OR: 4,0159, IC95%: 1,48-10,87), listados na tabela 05.

Tabela 04. Fatores de risco e mortalidade analisados pelo modelo de regressão logística múltipla em RN com sepse precoce, internados na UTIN do HC-U, período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.

| Características | P | Odds ratio (IC 95%) |
|------------------------|---------|---------------------|
| Maternas | | |
| Parto normal | 0,0199* | 2,4769 (1,15-5,32) |
| <3 consultas Pré-natal | 0,0323* | 3,1183 (1,10-8,83) |
| Mortalidade | 0,1617 | 1,8385 (0,78-4,31) |
| Neonatais | | |
| Apgar <7 no 5º min. | 0,3119 | 1,9080 (0,55-6,67) |

*P<0,05

4.1.4 Mortalidade neonatal precoce

Cerca de um terço (29,03%) dos RN com diagnóstico de sepse precoce evoluíram para óbito em menos de sete dias (mortalidade neonatal precoce), correspondendo a uma taxa de 32,14 casos por 1.000 nascidos vivos. Todos os quatro neonatos com sepse diagnosticada por critério microbiológico morreram nos primeiros dois dias de vida, enquanto 87,93% daqueles com diagnóstico clínico sobreviveram neste mesmo período (Figura 03) e aproximadamente dois terços sobreviveram nos primeiros sete dias de vida.

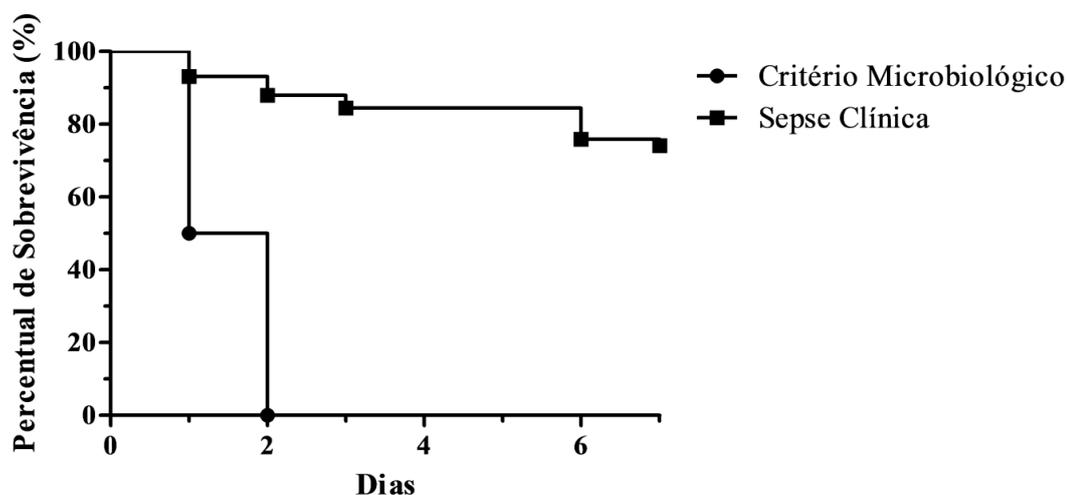


Figura 03. Curva de sobrevivência nos primeiros sete dias de vida de 62 neonatos com sepse precoce internados na UTIN do HC-U no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.

Na análise univariada, o gênero masculino, peso ao nascer <750 gramas, idade gestacional <26 semanas, apgar no 5º minuto <7, parto normal, trabalho de parto prematuro e nenhuma consulta pré-natal mostraram correlação com a mortalidade neonatal precoce no grupo (Tabela 06), com um OR de 12,28 para os neonatos sem assistência pré-natal.

Tabela 05. Fatores de risco associados com mortalidade neonatal precoce em recém-nascidos com diagnóstico de sepse precoce internados na UTIN do HC-U no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.

| | Óbitos precoces N=18 (%) | Sobreviventes N = 44 (%) | <i>P</i> | <i>Odds ratio</i> (IC 95%) |
|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------|-------------------------------|
| Gênero masculino | 13 (68,42) | 19 (43,18) | 0,0217* | 3,42 (1,03-11,26) |
| Peso <750 gramas | 7 (36,84) | 4 (9,09) | 0,0054* | 6,36 (1,57-25,75) |
| IG [#] <26 semanas | 8 (42,10) | 5 (11,62) | 0,0037* | 6,24 (1,67-23,25) |
| Apgar 5º min <7 | 8 (42,10) | 4 (9,30) | 0,0016* | 8,00 (2,00-31,98) |
| Pré-natal não realizado | 4 (21,05) | 1 (2,32) | 0,0221* | 12,28 (1,26-119,25) |
| 1-3 consultas | 5 (27,78) | 8 (18,60) | 0,2106 | 1,73 (0,47-6,25) |
| Idade materna <19 anos | 6 (33,33) | 9 (20,45) | 0,1535 | 1,94 (0,57-6,60) |
| Mãe solteira | 3 (16,66) | 13 (30,23) | 0,1585 | 0,47 (0,11-1,93) |
| <7 anos escolaridade | 5 (27,78) | 13 (30,23) | 0,4536 | 0,91 (0,27-3,10) |
| Parto normal | 11 (61,11) | 14 (31,81) | 0,0467* | 3,36 (1,07-10,53) |
| TPP [§] | 13 (72,22) | 29 (65,90) | 0,0039* | 5,02 (1,50-16,77) |

* $P < 0,05$; [#] Idade gestacional; [§] Trabalho de parto prematuro.

Enquanto na análise multivariada o peso <750 gramas ($P=0,0239$), gênero masculino ($P=0,0202$), valor de Apgar <7 no 5º minuto ($P=0,0068$) e ausência de cuidado pré-natal ($P=0,0313$) foram independentemente associados com a mortalidade precoce (Tabela 07).

Tabela 06. Fatores de risco para mortalidade precoce, analisados pelo modelo de regressão logística múltipla em recém-nascidos com sepse precoce, internados na UTIN do HC-U, período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.

| Características | <i>P</i> | <i>Odds ratio</i> (IC 95%) |
|-----------------------------------|----------|----------------------------|
| Peso <750 gramas | 0,0239* | 37,71 (1,62-879,49) |
| Gênero masculino | 0,0202* | 14,95 (1,52-146,99) |
| IG [#] <26 semanas | 0,4929 | 0,42 (0,04-5,01) |
| Apgar <7 no 5 ^o minuto | 0,0068* | 6,84 (0,87-54,10) |
| Pré-natal não realizado | 0,0313* | 35,57 (1,38-918,79) |
| Parto normal | 0,3341 | 2,42 (0,40-14,67) |
| TPP [§] | 0,9622 | 0,95 (0,13-6,82) |

* $P < 0,05$; [#] Idade gestacional; [§] Trabalho de parto prematuro.

5 DISCUSSÃO

Neonatos que exigem cuidados intermediários e intensivos em países em desenvolvimento apresentam um alto risco de infecções hospitalares devido a problemas tais como: excesso de recém-nascidos, equipes de enfermagem e médica limitadas, ausência ou uso inadequado de suplementos e equipamentos básicos, uso excessivo de antibiótico e conhecimento insuficiente das práticas de controle de infecções relacionadas à assistência a saúde, que constitui a principal causa de mortes neonatais, sobretudo quando presentes na primeira semana de vida (LANDRE-PEIGNE et al., 2011). A importância destas infecções e seu impacto são subestimados em virtude da complexidade no seu diagnóstico (QAZI; STOLL, 2009; ZAIDI et al., 2009; GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010).

No presente estudo foi investigada a incidência de sepse precoce em neonatos internados na UTIN, nascidos no HC-UFU, detectando-se altas taxas de 11,07% entre os neonatos admitidos na unidade e de 110,91 casos por 1.000 nascidos vivos, com mais de um terço (38,80%) dos episódios de sepse neonatal ocorrendo nas primeiras 48 horas de vida. O diagnóstico de sepse foi baseado principalmente (93,54%) em critérios clínicos, e observada uma alta taxa de mortalidade (38,71%), a maioria na primeira semana de vida pós-natal (75,0%). Em síntese, a sepse precoce, predominantemente de origem materna (91,%) representou cerca de 40% dos neonatos com sepse na unidade, com a mesma proporção evoluindo para o óbito.

As taxas de sepse neonatal variam na literatura, sobretudo em decorrência da aplicação de diferentes critérios diagnósticos, particularmente da pouca disponibilidade de recursos laboratoriais para o uso de critérios microbiológicos em países em desenvolvimento (VERGNANO et al., 2005; ZAIDI et al., 2005; THAYER; ZAIDI, 2009; ZAIDI et al., 2009; GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010), como o Brasil. Nos Estados Unidos, a taxa de sepse precoce é 0,77 por 1.000 nascidos nas primeiras 72 horas (WESTON et al., 2011). Enquanto um estudo multicêntrico realizado no Reino Unido relata uma taxa de 0,9 por 1.000 nascidos vivos nas primeiras 48 horas, e que reavaliada após 72 horas de internação aumentou de 23% para 26% (VERGNANO et al., 2011). Outro estudo multicêntrico realizado na França mostra uma taxa de sepse neonatal confirmada microbiologicamente de 1,19 por 1.000 nascidos

vivos, nas primeiras 72 horas (KUHN et al., 2010).

Em países em desenvolvimento, esses indicadores epidemiológicos são consideravelmente maiores, como constatado na Índia por Chacko & Sohi (2005), que observaram uma taxa de 20,7 por 1.000 nascidos vivos nas primeiras 72 horas, representando mais da metade (55,4%) do total de sepse na unidade, mas apenas 41,6% com cultura positiva. Em nosso estudo foi observado uma taxa extremamente alta de 110,91 casos por 1.000 nascidos vivos na UTIN, e a inexistência de critérios microbiológicos foi ainda maior (93,0%). Por ser um hospital de referência regional para gestações de alto risco, estas elevadas taxas são justificadas, e possivelmente não representam a realidade da comunidade. Se considerássemos todos os nascidos vivos no HC-U (4.737) a taxa seria de 13,08 casos por 1.000 nascidos vivos, entretanto não foi realizada a análise desta população, que provavelmente englobaria outros casos de sepse precoce.

No Brasil, Kawagoe et al., 2001, em um estudo realizado no Hospital Israelita Albert Einstein, também relataram uma alta proporção (29,4%) de sepse neonatal precoce, mas ao contrário dos dados obtidos em Uberlândia, a maioria (72,0%) foi diagnosticada microbiologicamente. Adicionalmente, Pessoa-Silva et al., (2004) avaliando unidades localizadas em três cidades brasileiras encontraram uma proporção ainda maior (39,2%) desta infecção, mas com apenas 13,2% dos episódios definidos por hemocultura positiva.

A sepse neonatal precoce em países em desenvolvimento é um problema de saúde pública significativo, mesmo quando considerados apenas aqueles detectados em UTIN (THAVER; ZAIDI, 2009; ZAIDI et al., 2009; GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010), o diagnóstico é difícil e complexo, sobretudo pela baixa especificidade dos critérios clínicos e sinais e sintomas são usualmente detectados em outras síndromes não infecciosas, e de carência de laboratórios de microbiologia, além de ausência de sistema de vigilância epidemiológica nos hospitais (STOLL; SCHUCHAT, 1998; THAVER; ZAIDI, 2009; ZAIDI, et al., 2005; ZAIDI et al., 2009; DUTTA et al., 2010; GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010). Assim a utilização do termo “sepse suspeita ou presumível” é mais comum nas UTIN destes países.

O desconforto respiratório foi a manifestação clínica mais frequente (77,41%) nos neonatos com diagnóstico de sepse precoce e representa uma das principais causas de

internação em UTIN. Mussi-Pinhata et al., (2004), analisaram 261 neonatos com evidência clínica de desconforto respiratório, admitidos na UTIN do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, e observaram evidências de sepse precoce em uma alta proporção (38,7%), mas a confirmação microbiológica ocorreu em somente em 11,9% .

Os nossos resultados evidenciaram uma elevação do valor de proteína C reativa (PCR), nas primeiras 48 horas de vida em 55,22% dos neonatos com sepse precoce, com um valor médio de 2,85 mg/dl *versus* 0,80 mg/dl no grupo controle. O PCR é um marcador sensível de processos inflamatórios, incluindo os de natureza infecciosa (CECCON, 2008; HOFER et al., 2012). E na sepse neonatal precoce apresenta sensibilidade e especificidade que variam de 29-100% e 6-100%, respectivamente. Entretanto, os valores são mais baixos na fase inicial da sepse, sendo considerado um marcador tardio mais valioso na infecção neonatal (HOFER et al., 2012).

Embora a hemocultura embora seja considerada padrão ouro no diagnóstico, também apresenta limitações devido a sua baixa sensibilidade. De forma que a presença de microrganismos no sangue não é um pré-requisito para o diagnóstico de sepse. Assim, o critério diagnóstico é usualmente baseado em critérios clínicos e no uso empírico de antibióticos (SRIVASTAVA; SHETTY, 2007; GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010).

Na nossa casuística foram realizadas culturas de sangue de todos os neonatos com diagnóstico de sepse presumível, seguindo a rotina da UTIN, a baixa frequência de resultados positivos pode ser atribuída aos seguintes aspectos: dificuldades na coleta de volume adequado de sangue em neonatos de baixo peso, quando a recomendação é da coleta de 1 ml de sangue, bacteremia usualmente com número baixo de microrganismos e o uso prévio de antibióticos (BENITZ, 2010).

O Estreptococo do Grupo B (EGB) é o principal agente etiológico de sepse precoce em países desenvolvidos (0,34 a 0,37 por 1.000 nascidos vivos) (PUOPOLO, 2008; VERANI; McGEE; SCHRAG, 2010; WESTON et al., 2011), mas há poucos relatos de estudos realizados em países em desenvolvimento (STOLL; SCHUCHAT, 1998; VERGNANO et al., 2005; DAGNEW et al., 2012), como os da América Latina (MIURA; MARTIN, 2001; VACIOTO et al., 2002). A incidência de infecção neonatal por EGB é baixa na Ásia e Oriente Médio (0 a 0,26 por 1.000 nascidos vivos), variam de 0,39 a 1,15 por 1.000 nascidos

vivos na América Latina, enquanto na África subsaariana, estudos realizados na Nigéria e Gâmbia, demonstraram taxas usualmente inferiores (0 a 0,17 por 1.000 nascidos vivos) às relatadas no Sul da África onde sua presença é mais expressiva, com taxas de 1,80 a 3,06 por 1.000 nascidos vivos. E a taxa de mortalidade variável (10-60%) dependendo da região geográfica (DAGNEW et al., 2012).

Apesar do baixo número amostral, a nossa investigação detectou uma taxa de 1,79 casos por nascidos vivos, superior à dos EUA (VERANI; McGEE; SCHRAG, 2010), ratificando relatos de trabalhos realizados no país como de Miura & Martin (2001), que detectaram uma alta prevalência de 1 por 1.000 nascidos vivos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Outros trabalhos brasileiros, apresentam taxas inferiores às dos EUA (KAWAGOE et al., 2001; VACIOTO et al., 2002; PESSOA-SILVA et al., 2004), enquanto, Mussi-Pinhata et al., (2004), relataram que o EGB foi o principal agente etiológico de sepse neonatal precoce, respondendo por 19,4% dos casos diagnosticados microbiologicamente em Ribeirão Preto, São Paulo. As dificuldades no diagnóstico microbiológico refletem a ausência de laboratórios bem equipados nos hospitais em países em desenvolvimento, assim como de não solicitação de culturas pelos médicos tanto no neonato como nas mães, e/ou inadequações quando da coleta de material clínico (NOMURA, 2004). Adicionalmente, as políticas públicas de saúde relacionadas à assistência pré-natal no país não abordam medidas diagnósticas nem o tratamento de gestantes colonizadas com antibióticos como rotina, contribuindo para o desconhecimento da real situação de infecções precoces por EGB (NOMURA, 2004; AMARAL, 2005).

Em nosso estudo foi observado um caso de sepse precoce por *Streptococcus pneumoniae*, com evolução para óbito em 24 horas. A participação deste microrganismo é de 0,1 a 11% nesta infecção, porém associada com um prognóstico pior, com taxa alta de mortalidade entre 20 e 60% (HOFFMAN et al., 2003; KARABAYIR et al., 2010; FAUST et al., 2012). A colonização em mucosa vaginal não é usual (<0,03%), mas é agente de infecções pélvicas nas parturientes, sugerindo em algumas situações a implementação da quimioprofilaxia (HOFFMAN et al., 2003; FAUST et al., 2012).

A participação de *Staphylococcus* coagulase negativo como um possível agente de sepse neonatal precoce deve ser avaliada com cuidado, em virtude da possibilidade de um resultado de cultura falso-positiva resultante de contaminação quando da coleta do sangue por

representantes da flora da pele (MUSSI-PINHATA et al., 2004). Em nossa casuística foi detectado um único caso (1,61%) por *Staphylococcus epidermidis* com evolução para óbito em 48 horas, em neonato com hemograma com três parâmetros alterados e as seguintes manifestações clínicas: hipotatividade, febre, hipotermia, hiperglicemia, acidose metabólica, hemorragia digestiva, pulmonar, tendência à oligúria e mãe com ITU não tratada. A sua presença na etiologia de sepse neonatal precoce foi relatada em 12,9% em um estudo realizado em Ribeirão Preto, São Paulo (MUSSI-PINHATA et al., 2004), 17,2% em Israel (KLINGER et al., 2010) e 20% na Inglaterra (VERGNANO et al., 2011).

A maioria dos casos (91,93%) de sepse precoce observados na nossa casuística foi associada à origem materna com a detecção de fatores de risco gestacionais e periparto. Que são relacionados a uma resposta imunológica ineficiente (baixo peso ao nascimento, prematuridade), além do aumento de exposição à microrganismos (rotura prolongada de membranas amnióticas, colonização por EGB), infecção materna (corioamnionite, funiculite), intra ou pós-parto (MARTIUS et al., 1999).

Entretanto, foram detectados cinco (8,17%) com infecções de natureza hospitalar, um com *Klebsiella pneumoniae* como agente etiológico, que evoluiu para óbito. A etiologia por Bacilos Gram negativos (BGN), destacando-se *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* predomina na maioria dos hospitais de países em desenvolvimento (VERGNANO et al., 2005; ZAIDI et al., 2009; BAHT Y; LEWIS; KE, 2011), mas sem informações quanto a sua origem se materna ou hospitalar (ZAIDI, et al., 2005). Embora as inadequações na aplicação de medidas de controle de infecções relacionadas à assistência a saúde, possam sugerir que muitos casos sejam de origem hospitalar e apareçam precocemente (ZAIDI et al., 2005; ZAIDI et al., 2009), a situação é complexa e necessita de mais e melhores investigações. *Klebsiella* é intrinsecamente resistente à ampicilina e a resistência à gentamicina é observada na maioria das amostras em países em desenvolvimento, em que a emergência de outros patógenos como *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* resistentes é comum, estima-se que a terapia empírica clássica de sepse de origem materna seja ineficaz em cerca de 70% dos casos observados nestas regiões geográficas (ZAIDI et al., 2005).

A prematuridade (<37 semanas) e peso menor que 1.500 gramas, correspondendo a 93,54% e 48,39% respectivamente, foram características importantes nos neonatos com sepse precoce. Diversos estudos documentaram associação de sepse precoce com os seguintes

fatores de risco: colonização materna por EGB (BENITZ; GOULD; DRUZIN, 1999), rotura prolongada de membranas (BENITZ; GOULD; DRUZIN, 1999; CHACKO; SOHI, 2005; MUSSI-PINHATA et al., 2004; KLINGER et al., 2010), fisiometria (CHACKO; SOHI, 2005), leucocitose (MARTIUS et al., 1999; POPOWSKI et al., 2011), PCR $\geq 1,5$ mg/dl (MARTIUS et al., 1999; POPOWSKI et al., 2011) corioamnionite (BENITZ; GOULD; DRUZIN, 1999; MARTIUS et al., 1999; DUTTA et al., 2010; KLINGER et al., 2010), funiculite (MARTIUS et al., 1999), infecção de trato urinário (CHACKO; SOHI, 2005), febre materna (BENITZ; GOULD; DRUZIN, 1999; MARTIUS et al., 1999; MUSSI-PINHATA et al., 2004), trabalho de parto prematuro (KLINGER et al., 2010), >3 exames vaginais antes do parto (DUTTA et al., 2010), ausência de profilaxia intraparto (DUTTA et al., 2010); etnia negra ou hispânica (VERANI; McGEE; SCHRAG, 2010), parto cesáreo (KLINGER et al., 2010) sexo masculino (DUTTA et al., 2010).

Em nosso estudo o parto normal e baixos valores de Apgar foram fatores de risco para sepse precoce quando da análise univariada, assim como observado na casuística de Mussi-Pinhata et al. (2004) e Martius et al. (1999), respectivamente. Em adição, o baixo número de consultas pré-natais (<3), foi um fator de risco independente, considerado inadequado de acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, em que se recomenda no mínimo a realização de seis consultas pré-natais em gestações de baixo risco, inferior aos Estados Unidos, cujas recomendações do “*American College of Gynecology and Obstetrics*” que é 11 a 14 consultas (COIMBRA et al., 2003). Entretanto, devido ao fato da maioria das gestantes apresentarem baixa idade gestacional, o baixo número de consultas pode ser justificado.

As doenças infecciosas representam a principal causa de mortalidade infantil em países em desenvolvimento com maior impacto e gravidade no período neonatal, comumente associada a complicações obstétricas e variáveis sócio-demográficas (WHO, 2006; VERGNANO et al., 2005; ZAIDI et al., 2005; BHUTTA et al., 2009). A sepse neonatal é uma das dez principais causas de morte entre os recém-nascidos dos Estados Unidos (PUOPOLO, 2008; WESTON, et al., 2011), enquanto em países em desenvolvimento, como os da África, ela representa a terceira causa de morte neonatal (BLACK et al., 2010). A estimativa é que aproximadamente um quarto (26%) dos óbitos neonatais, resultem de infecções maternas durante o parto (WHO, 2006).

Embora a mortalidade por sepse esteja entre as principais causas de morte nos Estados Unidos, ela tem decrescido substancialmente devido a melhorias nos cuidados em UTIN ocorridos nos últimos vinte anos, destacando avanço no suporte ventilatório, com a utilização de surfactante exógeno, ventilação mecânica, inalação de óxido nítrico (PUOPOLO, 2008), práticas adotadas no HC-U.

Entre os nossos resultados, cerca de um terço dos óbitos ocorreram na primeira semana de vida, e foram os seguintes preditores independentes: peso <750 gramas, sexo masculino, Apgar <7 no 5º minuto, ausência de assistência pré-natal. O peso extremamente baixo dos neonatos e ausência de assistência pré-natal, certamente influencia nas taxas de mortalidade infantil como observadas em nosso estudo. Adicionalmente, uma maior taxa de mortalidade em neonatos do sexo masculino é bem documentada na literatura, entretanto as razões pelo qual este índice se diferencia de acordo com o gênero não são bem esclarecidas (WHO, 2006).

A adoção de medidas relativamente simples, ideais para países com recursos limitados, com o objetivo de melhorar a qualidade da assistência perinatal e melhor acesso aos serviços básicos de saúde, tem um impacto na redução desta mortalidade (COIMBRA et al., 2003). Recentemente, Landre-Peigne et al., (2011), relataram em unidade no Senegal, África que cuidados de enfermagem, tratamento empírico imediato quando de suspeita de sepse precoce, menor número de procedimentos invasivos e alta precoce, tiveram um impacto positivo na redução dessa síndrome infecciosa, embora sem influência significativa na mortalidade.

Deste modo, as políticas de prevenção e controle de sepse precoce são complexas, particularmente aquela de origem materna, visto que além de práticas tradicionais utilizadas na prevenção e controle de infecções como higiene das mãos e cuidados na inserção, manutenção e remoção precoce do cateter venoso central; as medidas relativas a melhorias no cuidado pré-natal, incluindo intervenções na atenção básica, educação em saúde, atendimento especializado durante o parto, condições assépticas, acesso a atendimento obstétrico de emergência, diagnóstico de infecções maternas e seu tratamento durante o período gestacional, e continuidade de cuidados à saúde materna e neonatal, são de grande importância em países com recursos humanos e financeiros limitados e seus benefícios estão associados a um menor custo destas medidas a nível comunitário (BHUTTA et al., 2009). Adicionalmente, o diagnóstico de sepse neonatal e a terapêutica devem ser mais rápidos após

o parto (BHUTTA et al., 2009; GANATRA; ZAIDI, 2010). Em síntese, a saúde da mãe, bem como do neonato estão intimamente relacionadas, a redução da incidência de infecções e o seu tratamento dependem fundamentalmente da melhoria da assistência materno-infantil (UNICEF, 2009).

6. CONCLUSÕES

A taxa de incidência de sepse neonatal precoce foi extremamente alta na unidade (110,91 casos por 1.000 nascidos vivos), predominantemente de origem materna (91,93%), respondendo por mais de um terço do total de episódios de sepse, e diagnóstico baseado em critérios clínicos (93,54%), com o EGB responsável por apenas um caso. Os fatores de risco independentemente associados foram: parto normal, <3 consultas pré-natais. A mortalidade também foi muito alta, cerca de 40%, sobretudo na primeira semana de vida (75,00%), com os seguintes preditores independentes: ausência de assistência pré-natal, gênero masculino, peso ao nascer <750 gramas, Apgar <7 no 5º minuto de vida.

Apesar das limitações do estudo, os resultados obtidos e a expressividade de sepse de origem materna refletem a necessidade de melhorias na atenção pré-natal e materno-infantil. Diante da experiência adquirida neste trabalho, a sensação é que perguntas e dúvidas ainda sobressaem, apontando para a necessidade de mais pesquisas, pois apenas munidos do conhecimento e do valor de evidências será possível direcionar melhores estratégias adequadas à realidade local.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGLAI, A.; CARVALHO, E.S.; ALEXANDRINO, E.; MEDEIROS, S.; FARHAT, C.K.; MANTESE, O.C. Uso de diagramas de controle na vigilância epidemiológica das infecções hospitalares. **Revista de Saúde Pública**, v.37, n.6, p.768-774, 2003.

AMARAL, E. Estreptococo do grupo B: rastrear ou não rastrear no Brasil? Eis a questão. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n. 4, p. 165-167, 2005.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Neonatologia: Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. **ANVISA**, v. 2, p. 01-76, 2010.

BAHT Y, R.; LEWIS, L.E.S.; KE, V. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 37, p.01-06, 2011.

BENITZ, W. E. Adjunct Laboratory Tests in the Diagnosis of Early-Onset Neonatal Sepsis. **Clinics in Perinatology**, v. 37, p. 421-438, 2010.

BENITZ; W.E.; GOULD, J.B.; DRUZIN;M.L. Risk Factors for Early-onset Group B Streptococcal Sepsis: Estimation of Odds Ratios by Critical Literature Review. **Pediatrics**, v. 103, n. 6, p. 01-13, 1999.

BHUTTA, Z. A.; ZAIDI, A. K. M.; THAVER, D.; HUMAYUN, Q.; ALI, S.; DARMSTADT, G. L. Management of newborn infections in primary care settings: a review of the evidence and implications for policy? **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 28, n.1, p. S22-30, 2009.

BLACK, R. E.; COUSENS, S.; JOHNSON, H. L.; LAWN, J. E.; RUDAN, I.; BASSANI, D. G.; JHA, P.; CAMPBELL, H.; WALKER, C. F.; CIBULSKIS, R.; EISELE, T.; LIU, L.; MATHERS, C. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. **The Lancet**, v. 375, p. 1969–1987, 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 51, p. 01-24, 2002.

CECCON, M. E. J. R. Novas Perspectivas na Sepse Neonatal. **Pediatrics**, v. 30, n.4, p.198-202, 2008.

CHACKO, B.; SOHI, I. Early onset neonatal sepsis. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 72, n. 1, p. 23-26, 2005.

COIMBRA, L.C.; SILVA, A.A.M.; MOCHEL, E.G.; ALVES, M.T.S.S.B.; RIBEIRO, V.S. ARAGÃO, V.M.F.; BETTIOL, H. Fatores associados à inadequação do uso da assistência pré-natal. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 4, p. 456-462, 2003.

DAGNEW, A. F.; CUNNINGTON, M. C.; DUBE, Q.; EDWARDS, M. S.; FRENCH, N.; HEYDERMAN, R. S.; MADHI, S. A.; SLOBOD, K.; CLEMENS, S. A. C. Variation in reported neonatal group B streptococcal disease incidence in developing countries. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 1, p. 91-102, 2012.

DUTTA, S.; REDDY, R.; SHEIKH, S.; KALRA, J.; RAY, P.; NARANG, A. Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis. **Archive of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 95, p. F99-F103, 2010.

FAUST, K.; DEMMERT, M.; BENDIKS, M.; GÖPEL, W.; HERTING, E.; HÄRTEL, C. Intrapartum colonization with *Streptococcus pneumoniae*, early-onset sepsis and deficient specific neonatal immune responses. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 285, n. 3 p. 599-604, 2012.

GANATRA, H. A.; STOLL, B. J.; ZAIDI, A. K. International perspective on early-onset neonatal sepsis. **Clinics in Perinatology**, v. 37, n. 2, p. 501-523, 2010.

GANATRA, H. A.; ZAIDI, A. K. Neonatal infections in the developing world. **Seminars in Perinatology**, v. 34, n. 6, p. 416-425, 2010.

GARLAND, S.M.; COTTRILL, E.; MARKOWSKI, L.; PEARCE, C.; CLIFFORD, V.; NDISANG, D.; KELLY, N.; DALEY, A.J.; Antimicrobial resistance in group B streptococcus: the Australian experience. **Journal of Medical Microbiology**, v. 60, p. 230-235, 2011.

HOFER, N.; ZACHARIAS, E.; MULLER, W.; RESCH, B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. **Neonatology**, v.102, p.25-36, 2012.

HOFFMAN, J. A.; MASON, E. O.; SCHUTZE, G. E.; TAN, T. Q.; BARSON, W. J.; GIVNER, L. B.; WALD, E. R.; BRADLEY, J. S.; YOGEV, R.; KAPLAN, S. L. *Streptococcus pneumoniae* infections in the neonate. **Pediatrics**, v. 112, n. 5, p. 1095 -1102, 2003.

HORAN, T.C.; ANDRUS, M.; DUDECK, M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. **American Journal of Infection Control**, v. 36, n. 5, 309-332, 2008.

KARABAYIR, N.; HATIPOGLU, N.; ADAL, E.; SANLI, K. A rare case of sepsis in newborn: *Streptococcus pneumoniae* septicemia. **Archives of Gynecology and Obstetrics**. v. 282, n. 5, p. 591-592, 2010.

KAWAGOE, J.Y.; SEGRE, C.A.M.; PEREIRA, C.R.; CARDOSO, M.F.S.; SILVA, C.V. FUKUSHIMA. J.T. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: A 5-year prospective cohort study. **American Journal of Infection Control**, v. 29, p. 109-114, 2001.

KLINGER, G.; LEVY, I.; SIROTA, L.; BOYKO, V.; LERNER-GEVA, L.; REICHMAN, B. Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight Infants. **Pediatrics**, v. 125, n. 4, p. e736-740, 2010.

KUHN, P.; DHEU, C.; BOLENDER, C.; CHOIGNOT, D.; KELLER, L.; DEMIL, H.; DONATO, L.; LANGER, B.; MESSER, J.; ASTRUC, D. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 24, n. 5, p. 479-487, 2010.

LAWN, J. E.; KERBER, K.; ENWERONU-LARYEA, C.; COUSENS, S. 3.6 Million Neonatal Deaths - What Is Progressing and What Is Not? **Seminars in Perinatology** v. 34, p. 371-386, 2010.

LANDRE-PEIGNE, C.; KA, A.S.; PEIGNE, V.; BOUGERE, J.; SEYE, M.N., IMBERT, P. Efficacy of an infection control programme in reducing nosocomial bloodstream infections in a Senegalese neonatal unit. **Journal of Hospital Infection**, v. 79, n. 2, p. 161-165, 2011.

MARTIUS, J. A.; ROOS, T.; GORA, B.; OEHLER, M. K.; SCHROD, L.; PAPADOPOULOS, T.; GROß, U. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 85, p. 151-158, 1999.

MIURA, E.; SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. Neonatal sepsis: diagnosis and treatment. **The Journal of Pediatrics**, v. 75, p. S57-62, 1999.

MIURA, E.; MARTIN, M.C. Group B streptococcal neonatal infections in Rio Grande do Sul, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 43, n.5, p. 243-246, 2001.

MUSSI-PINHATA, M. M.; NOBRE, R. A.; MARTINEZ, F. E.; JORGE, S. M.; FERLIN, M. L. S.; GONÇALVES, A. L. Early-onset bacterial infection in Brazilian neonates with respiratory distress: a hospital-based study. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 50, n. 1, p. 06-11, 2004.

NOMURA, M. L. **Colonização materna e neonatal por Estreptococco do grupo B em gestantes com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura pré-termo de membranas**. 2004, 125 f. Tese (Doutorado), Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

PESSOA-SILVA, C. L. RICHTMANN, R.; CALIL, R.; SANTOS, R. M. R.; COSTA, M. L. M.; FROTA, A. C. C.; WEY, S. B. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 25, n. 9, p. 772-777, 2004.

POPOWSKI, T.; GOFFINET, F.; MAILLARD, F.; SCHMITZ, T.; LEROY, S.; KAYEM, G. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. **BioMed Central Pregnancy and Childbirth**, v. 11, n. 26, p. 01-09, 2011.

PUOPOLO, K. M. Epidemiology of neonatal Early-onset sepsis. **NeoReviews**, v. 9, n. 12, p.e571-578, 2008.

QAZI, S. A.; STOLL, B. J. Neonatal sepsis: a major global public health challenge? **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 28, n. 1, p. S1-2, 2009.

RODWELL, R. L.; LESLIE, A. L.; TUDEHOPE, D. I. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. **The Journal of Pediatrics**, v. 112, n. 5, p. 761-767, 1988.

SRIVASTAVA, S.; SHETTY, N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. **Journal of Hospital Infection**, v. 65, n. 4, p. 292-306, 2007.

STOLL, B. J.; SCHUCHAT, A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 17, n. 6, p. 499-503, 1998.

THAVER, D.; ZAIDI, A. K. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 28, n. 1, p. S3-9, Jan 2009.

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND (UNICEF). Situação mundial da infância 2009:

Saúde materna e neonatal. **UNICEF**, p.01-166, 2009.

VACIOTO, E.; RICHTMANN, R.; COSTA, H.P.F.C.; KUSANO, E.J.U.; ALMEIDA, M.F.B.; AMARO, E.R. Survey of the Incidence of Neonatal Sepsis by Group B Streptococcus During a Decade in a Brazilian Maternity Hospital. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.6, n. 2, p. 55-62, 2002.

VERANI, J.R.; McGEE, L.; SCHRAG, S.J. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. **Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports**, v. 59, p. 01-36, 2010.

VERGNANO, S., MENSON E.; KENNEA N.; EMBLETON N.; RUSSELL, A.B.; WATTS, T.; ROBINSON, M.J.; COLLINSON, A.; HEATH, P.T. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. **Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition**, v. 96, n. 1, p. F9-14, 2011.

VERGNANO, S.; SHARLAND, M.; KAZEMBE, P.; MWANSAMBO, C.; HEATH, P.T. Neonatal sepsis: an international perspective. **Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition**, v. 90, n. 3, p. F220-224, 2005.

WESTON, E. J.; PONDO, T.; LEWIS, M.M.; MARTELL-CLEARY P.; MORIN C.; JEWELL, B.; DAILY P.; APOSTOL, M.; PETIT, S.; FARLEY, M.; LYNFIELD, R.; REINGOLD, A.; HANSEN, N.I.; STOLL, B.J.; SHANE, A.J.; ZELL, E.; SCHRAG, S.J. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 30, n. 11, p. 937-941, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Neonatal and Perinatal Mortality: Country, Regional and Global Estimates. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**, p.01-75, 2006.

ZAIDI, A.K.M; HUSKINS, W.C.; THAVER, D.; BHUTTA, Z.A.; ABBAS, Z.; GOLDMANN, D.A. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. **The Lancet**, v. 365, n. 9465, p. 1175-1188, 2005.

ZAIDI, A. K.; THAVER, D.; ALI, S.A.; KHAN, T.A. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 28, n. 1, p. S10-18, 2009.

ANEXO A - Parecer do Comitê de ética em pesquisa



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
Av. João Naves de Ávila, nº 2121 - Bloco A - sala 224 - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
CEP 38408-144 - FONE/FAX (34) 3239-4131

ANÁLISE FINAL Nº. 653/11 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU
139/11

Projeto Pesquisa: "Presença de *Streptococcus agalactiae* e *Escherichia coli* na mucosa de gestantes e sua correlação com sepsse neonatal precoce".

Pesquisador Responsável: Paulo Pinto Gontijo Filho

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.

b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto

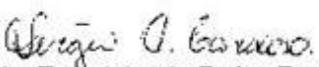
c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Entrega de Relatório Final: **Julho de 2012**

SITUAÇÃO: PROTOCOLO APROVADO

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 13 de outubro de 2011.


/ Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEP/UFU

APÊNDICE A - Formulário aplicado à gestante

1. Dados pessoais

Registro Geral no Hospital Escola: _____

Data de nascimento ____/____/____ Idade: _____

Estado conjugal: () solteira () casada () amasiada

Escolaridade: () Analfabeta () Fundamental () Médio () Superior

2. Histórico Gestacional

Número de Gestações: _____ Número de Partos: _____ Número de Abortos: _____

Natimorto: _____ Número de consultas pré-natal: _____

3. Dados atuais

Idade Gestacional: _____ semanas

Infecção Urinária: () sim () não.

Uso de antibióticos antes do parto: _____

Número de doses: _____

Intervalo de horas antes do parto: _____

Febre intraparto: () sim () não; Temperatura: _____

Bolsa rota: () sim () não Tempo: _____ horas

Corioamnionite: () Funiculite () Achados histológicos: _____

Líquido Amniótico: () purulento () fisiometria () mecônio

4. Resolução da Gestação (Parto HC-U)

Idade Gestacional: _____ semanas () TPP Parto vaginal () Parto cesáreo ()

5. Colonização por Estreptococos do Grupo B – coleta dia: ____/____/____

() Vaginal () Anorretal () Ambos sítios () ITU EGB

Considerações: _____

APÊNDICE B - Formulário aplicado ao recém-nascido

Registro Geral no Hospital Escola: _____

Sexo: () Mas () Fem;

Gemelar: () 1° () 2°

Peso do concepto _____ Apgar 1° minuto _____ Apgar 5° minuto _____

Encaminhamento: () alojamento conjunto () berçário () UTI neonatal

Tempo de internação em dias _____ () alta () óbito

Sepse: Agente etiológico: _____

Uso de Antibióticos: _____

| Hemograma/data | | | | | | | | | |
|--------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Leucocitose* | | | | | | | | | |
| Leucopenia* | | | | | | | | | |
| Neutrofilia | | | | | | | | | |
| Neutropenia | | | | | | | | | |
| Plaquetopenia*** | | | | | | | | | |
| I/T | | | | | | | | | |
| I/M** | | | | | | | | | |
| PCR >1mg/dl | | | | | | | | | |
| Granulação tóxica | | | | | | | | | |
| Vacuolização Neutrófilos | | | | | | | | | |

| Características clínicas/data | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Hipoatividade | | | | | | | | | |
| Hipotermia <36°C | | | | | | | | | |
| Hipertermia >37,5°C | | | | | | | | | |
| Apnéia | | | | | | | | | |
| Desconforto respiratório | | | | | | | | | |
| Intolerância alimentar | | | | | | | | | |
| >125 Glicose Sangue total | | | | | | | | | |
| >145 Glicose plasma | | | | | | | | | |
| Coagulação intravascular Disseminada | | | | | | | | | |
| Instabilidade hemodinâmica | | | | | | | | | |

*Leucocitose ou leucopenia (considerar leucocitose ≥ 25.000 ao nascimento ou ≥ 30.000 entre 12 e 24 horas ou acima de $21.000 \geq 48$ horas. Considerar leucopenia ≤ 5.000) **Razão dos neutrófilos imaturos sobre os segmentados $\geq 0,3$;

***Plaquetopenia ($<150.000/mm^3$).

Considerações: _____
