Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Carina Santos Faray

Características da Sepse neonatal precoce em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de São Luís - MA

Rio de Janeiro
2020

Carina Santos Faray

Características da Sepse neonatal precoce em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de São Luís - MA

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Neves Bóia

Coorientadora: Prof.ª Dra. Vanda Maria Ferreira Simões

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

F219 Faray, Carina Santos.
Características da sepse neonatal precoce em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de São Luís- MA / Carina Santos Faray. – 2020.
69 f.

Orientador: Márcio Neves Bóia
Coorientador: Vanda Maria Ferreira Simões

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Sepse – Teses. 2. Infecção hospitalar – Teses. 3. Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. 4. Infecções neonatais – Teses. I. Bóia, Márcio Neves. II. Simões, Vanda Maria Ferreira. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.94

Bibliotecária: Angela da Silva Velho CRB7/4780

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

_____ _____

Assinatura Data

Carina Santos Faray

Características da Sepse neonatal precoce em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de São Luís - MA

Dissertação apresentada, como requisito parcial, para obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 17 novembro de 2020.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Neves Bóia
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Coorientadora: Prof.ª Dra. Vanda Maria Ferreira Simões
Universidade Federal do Maranhão

Banca Examinadora:

_____

Prof.ª Dra. Maria Helena Ornellas
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____

Prof.ª Dra. Andréa Ribeiro Soares
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____

Prof.ª Dra. Andréa Martins Melo Fontenele
Universidade Federal do Maranhão

Rio de Janeiro
2020

DEDICATÓRIA

A Deus em primeiro lugar pela dádiva da vida e à minha família, pelo amor incondicional e meus exemplos de vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela dádiva da vida e por nunca me abandonar, sempre me guiando e me iluminando. Sem Ele eu jamais chegaria até aqui.

Aos meus pais, Jorge e Conceição Faray, que sempre estão presentes e torcendo pelo meu sucesso, tendo muita paciência nos momentos de mais estresse. Minha base, minha essência, meus exemplos. Tudo que sou devo à eles.

À minha irmã Camila Faray e à minha sobrinha Rebeca Faray que sempre se fazem presentes e nunca me deixam desanimar nas minhas conquistas.

Ao meu orientador Prof. Dr. Márcio Neves Bóia, meu muito obrigado pela paciência, confiança e ensinamentos durante esta jornada. Por sempre valorizar minha pesquisa, se mostrar disponível e possível, mesmo em meio ao caos da pandemia quando achei que não conseguiria mais seguir e recebi apoio e compreensão para não desistir e atingirmos melhor êxito.

À minha coorientadora Profª. Dra. Vanda Maria Ferreira Simões pela liderança, amizade e apoio na realização deste trabalho desde o projeto.

À Profª. Rita Carvalhal que sempre me incentivou a concluir este trabalho e foi incansável em correr junto comigo para que todos os prazos fossem cumpridos.

A todos, que de forma direta ou indireta, sempre estiveram comigo neste período me incentivando para que eu não desistisse deste sonho, meu muito obrigada.

Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá.

Ayrton Senna

RESUMO

FARAY, Carina Santos. *Características da sepse neonatal precoce em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de São Luís- MA.* 2020. 69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

A sepse neonatal é um dos quadros infecciosos mais frequentes no período neonatal e o que mais eleva a morbimortalidade. Este estudo teve como objetivo caracterizar a sepse neonatal precoce em recém-nascidos de uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Trata-se de um estudo transversal de caráter observacional, com delineamento retrospectivo e longitudinal. A população do estudo foi constituída por 160 recém-nascidos que estiveram internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - Unidade Materno Infantil – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HUUFMA/UMI/EBSERH) no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2016, com diagnóstico de sepse precoce. Os dados coletados foram processados no software STATA versão 14.0 e apresentados na forma de frequência e porcentagem. Foram utilizados os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher para observar as correlações entre as variáveis. Observa-se que, das mães dos 160 recém-nascidos pesquisados tinham renda *per capita* familiar de um a dois salários mínimos (41,3%), eram casadas ou tinham união consensual (57,5%), nível médio completo (55%), realizaram menos de seis consultas de pré-natal (68,8%), tiveram Infecções do Trato Urinário (ITU) (40,6%), Doença Hipertensiva Específica da Gravidez (DHEG) ou Hipertensão arterial (21,9%) e corioamnionite (12,5%). Das características neonatais, os RNs eram do sexo masculino (53,8%), tinham peso entre 1.000g a 2.499g (58,1%) e tinham idade gestacional abaixo de 32 semanas (51,2%). Das 128 hemoculturas coletadas, apresentaram resultado negativo (86,7%), somente duas tiveram resultado positivo e agentes identificados (1,6%), sendo uma E.coli e um Estreptococo oralis e os demais não informaram o resultado (11,7%). Choque séptico associado à prematuridade foi a maior causa de óbito (62,5%). Conclui-se que não existiu correlação entre os fatores de risco e o resultado da hemocultura positivo, somente bolsa rota acima de 18h e parto vaginal com o aumento dos óbitos.

Palavras-chave: Sepse precoce. Recém-nascidos. Hemocultura negativa.

ABSTRACT

FARAY, Carina Santos. *Profile of neonatal early onset sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit of São Luís - MA.* 2020. 69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Neonatal sepsis is one of the most frequent infectious conditions in the neonatal period, which more increases morbidity and mortality. The aimed of this study was to characterize early neonatal sepsis in newborns from a neonatal intensive care unit. Cross-sectional and longitudinal study was performed. Population consisted of 183 newborns admitted at neonatal intensive care unit of University Hospital of Universidade Federal do Maranhão - maternal and child unit - Brazilian hospital services company (HUUFA / UMI / EBSERH) from January 1 to December 31, 2016, all patients were diagnosed early sepsis, 160 made up the sample after inclusion and exclusion criteria. Data were collected and processed by STATA software version 14.0 and presented by frequency and percentage. Chi-square and Fisher's exact tests were used to observe correlations between variables. It is observed that, of the mothers of the 160 newborns surveyed, had per capita family income of one to two minimum wages (41.3%), were married or had consensual union (57.5%), complete high school (55%), had less than six prenatal consultations (68.8%), had Urinary Tract Infections (UTI) (40.6%), Specific Hypertensive Pregnancy Disease (DHEG) or High Blood Pressure (21.9%) and chorioamnionitis (12.5%). Of the neonatal characteristics, the newborns were male (53.8%), weighed between 1,000g and 2,499g (58.1%) and had a gestational age below 32 weeks (51.2%). Of the 128 blood cultures collected, presented negative results (86.7%), only two had positive results and identified agents (1.6%), one E.coli and one Streptococcus oralis and the others did not report the result (11.7%). Septic shock associated with prematurity was the major cause of death (62.5%). It was concluded that there was no correlation between the risk factors and the positive blood culture result, only a broken bag above 6 pm and vaginal delivery with an increase in deaths.

Keywords: Early onset sespsis. Newborn. Negative culture.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características socioeconômicas, demográficas e obstétricas das mães de RNs com sepse neonatal precoce. São Luís, Maranhão, 2016..... 30

Tabela 2 – Características dos RNs com diagnóstico de sepse neonatal precoce. São Luís, Maranhão 2016..... 32

Tabela 3 – Causas de óbitos dos RNs com sepse precoce. São Luís, Maranhão 2016..... 33

Tabela 4 – Associação entre os fatores de risco e desfecho óbito. São Luís, Maranhão 2016..... 34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIUR	Crescimento intra uterino restrito
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COMIC	Comissão Científica do Hospital Universitário
DHEG	Doença Hipertensiva Específica da Gravidez
DNV	Declaração de Nascido Vivo
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EQN	Estratégia Qualineo
EGB	Estreptococo do grupo B
EUA	Estados Unidos da América
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HIV	*Human Immunodeficiency Virus*
HUMI	Hospital Universitário Materno Infantil
HUUFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IC	Intervalo de confiança
Ig	Imunoglobulina
IHAC	Iniciativa Hospital Amigo da Criança
ITU	Infecção do trato urinário
IPCS	Infecção Primária da Corrente Sanguínea
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NICU	*Neonatal Intensive Care Unit*
OR	*Odds ratio*
PTMBP	Pré-termos de muito baixo peso
PCIH	Programa de Controle de Infecções Hospitalares
PMAQ-AB	Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica

RCOG	*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*
RN	Recém-nascido
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TORCH	Toxoplasmose, Outras, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples
UTIN	Unidade de terapia intensiva neonatal
UTINs	Unidades de terapia intensiva neonatais
UTI	Unidade de terapia intensiva
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
WHO	*World Health Organization*

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	**OBJETIVOS**	15
1.1	**Geral**	15
1.2	**Específicos**	15
2	**REFERENCIAL TEÓRICO**.....	16
2.1	**Conceito**	16
2.2	**Incidência**	17
2.3	**Fatores de risco**	19
2.4	**Etiologia**	21
2.5	**Quadro clínico**	22
2.6	**Diagnóstico**.....	23
2.7	**Tratamento**.....	24
3	**METODOLOGIA**.....	26
3.1	**Tipo de estudo**.....	26
3.2	**Local e período**.....	26
3.3	**População e amostra**	27
3.4	**Critérios de inclusão e não inclusão**.....	27
3.5	**Coleta de dados**	28
3.6	**Variáveis utilizadas**.....	28
3.7	**Análise estatística**.....	29
3.8	**Aspectos éticos**	29
4	**RESULTADOS**.....	30
5	**DISCUSSÃO**.....	36
	CONCLUSÃO.....	47
	REFERÊNCIAS	48
	APÊNDICE – Questionário de coleta de dados.....	57
	ANEXO A – Aprovação do Comissão Científica do Hospital Universitário – COMIC	58
	ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética	60
	ANEXO C – Comprovação de submissão do 1º artigo científico.....	69

INTRODUÇÃO

A sepse é uma infecção complicada pela disfunção de um ou mais órgãos (KAWASAKI, 2017). No período neonatal, ou seja, nos primeiros 28 dias de vida, é uma das doenças mais graves pela sua alta incidência e alta letalidade. A World Health Organization (WHO) estima que 15% das mortes neonatais são causadas pela sepse, índice consideravelmente maior entre os recém-nascidos (RNs) pré termo (WHO, 2012). Esse grupo de RNs possui um sistema imune ainda imaturo, incapaz de responder adequadamente aos agravos infecciosos (SHARMA et al., 2012).

Segundo dados da WHO, dos 130 milhões de RNs no mundo, por ano, quatro milhões morrem. Cabe ressaltar que em países desenvolvidos, as taxas gerais de incidência de infecção hospitalar nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTINs) variam entre 8,4% e 26%, enquanto que no Brasil essas taxas apresentam-se entre 18,9% e 57,7% (BRASIL, 2012). De acordo com o Ministério da Saúde, no Brasil, 60% da mortalidade infantil ocorre no período neonatal, sendo a sepse neonatal uma das principais causas (BRASIL, 2012).

Baseado em estimativas realizadas por meio de modelagens estatísticas, estima-se que ocorram anualmente, no mundo, 15 milhões de nascimentos pré-termo (nascidos antes de 37 semanas de gestação), representando mais de 10% do total dos nascimentos. Essa alta prevalência traz complicações relacionadas com a prematuridade, primeira causa de morte neonatal e infantil em países de renda média e alta, não sendo diferente do Brasil, que tem grandes repercussões sociais e econômicas, como demanda crescente de unidades de tratamento intensivo neonatal a curto prazo e custos da atenção requerida, a longo prazo, por indivíduos portadores de sequela, que carregam danos irreparáveis à sua saúde física e mental (SILVEIRA et al., 2013).

As infecções primárias da corrente sanguínea, também chamadas de sepse precoce, são uma das principais causas de morbimortalidade intra hospitalar. Além da grande responsabilidade sobre as mortes perinatais, estas são as principais infecções em UTIN e estão associadas a altos custos hospitalares, representando assim um grave problema de saúde pública (MACHADO; ANTUNES; DE SOUZA, 2017).

A sepse precoce neonatal pode ser classificada de acordo com a ausência ou presença de hemocultura positiva, em sepse clínica e em sepse comprovada pela hemocultura, respectivamente. Quando a hemocultura é negativa, mas o neonato apresenta quadro clínico sugestivo, sinais de inflamação e aumento de biomarcadores, a sepse é definida como sepse clínica. Por outro lado, na sepse comprovada, o neonato apresenta sinais clínicos e laboratoriais de infecção / inflamação, e as hemoculturas são positivas (KARABULUT; ARCAGOK, 2019).

Para um melhor conhecimento da sepse, é importante compreender as práticas corretas de prevenção, controle e diagnóstico precoce, além de distinguir entre sepse neonatal e a de origem hospitalar, e o tratamento deve ser direcionado ao germe específico e o mais criterioso possível, tendo em vista o reservado prognóstico da infecção neonatal, tanto em curto como em longo prazo (BARBOSA et al., 2014).

Pesquisadores descreveram fatores de risco associados à sepse neonatal, sendo o nascimento de crianças pré termo um importante problema associado ao período perinatal, pois aumenta significativamente a morbidade e mortalidade desses RNs. O nascimento de crianças pré termo está cada vez maior não só em países desenvolvidos e vemos esses números elevados também em algumas cidades brasileiras. Reafirmando que o nascimento pré termo também é um fator que favorece a mortalidade infantil, principalmente no período perinatal (PALATNIK et al., 2019; BETTIOL; BARBIERI; SILVA, 2010).

Devem ser considerados os seguintes sinais clínicos para sepse em RNs: instabilidade térmica, desconforto respiratório, crises de apneia, respiração acidótica, hipotonia e convulsões, irritabilidade, letargia, sintomas gastrintestinais, icterícia idiopática, hipotensão, choque, nistagmo, coma, palidez cutânea, sinais de sangramento e até uma avaliação subjetiva que levante possíveis suspeitas para sepse, já que esses sintomas são inespecíficos, pois muitos neonatos não infectados apresentam sintomas semelhantes pela adaptação dinâmica nos primeiros dias de vida (SILVEIRA, GIACOMINI, PROCIANOY, 2010; CORTESE et al., 2016, TVEITEN et al., 2016).

A hemocultura é o padrão-ouro para o diagnóstico de sepse, no entanto, esse método possui algumas limitações quando se trata de sepse precoce. Na verdade, a sensibilidade da hemocultura no diagnóstico de sepse é relatada em torno de 19%. Essas limitações incluem uma alta taxa de falsos negativos associada com uso

materno de antibióticos e baixa concentração de microrganismos (BENITZ, 2010; SHAH; PADBURY, 2014).

Nas últimas décadas, a maior sobrevida dos RNs pré termo de muito baixo peso (PTMBP), não têm sido acompanhada de redução do número de morbidades graves na UTIN e no seguimento ambulatorial após a alta. Além de morbidades menores, é significativo o grave atraso no neurodesenvolvimento e/ou paralisia cerebrais, com elevados custos econômicos e sociais, particularmente nos países menos desenvolvidos. A associação de sepse neonatal com o maior risco de atraso no neurodesenvolvimento têm sido objeto de investigação, principalmente, dificuldades no aprendizado, cognição, paralisia cerebral e déficits auditivo e visual. As infecções bacterianas e fúngicas continuam sendo uma causa importante de mortalidade neonatal. Aproximadamente 21% dos PTMBP apresentam sepse tardia, com altas taxas de letalidade, principalmente por germes gram-negativos (HENTGES et al., 2014).

Assim, considera-se a necessidade de conhecer o perfil da sepse neonatal precoce para fins de melhor prevenção ou intervenções precoces para diminuir o alto índice de morbimortalidade, bem como, de consequências no crescimento e desenvolvimento dessas crianças na infância e na vida adulta.

1 **OBJETIVOS**

1.1 **Geral**

Caracterizar a sepse neonatal precoce em recém nascidos de uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

1.2 **Específicos**

- Caracterizar o perfil socioeconômico, demográfico e obstétrico das mães de recém-nascidos com diagnóstico de sepse neonatal precoce;
- Identificar os principais agentes patogênicos envolvidos na sepse neonatal precoce;
- Relacionar as variáveis predisponentes de sepse neonatal precoce com o desfecho óbito.

2 **REFERENCIAL TEÓRICO**

2.1 **Conceito**

A sepse neonatal ou Infecção Primária da Corrente Sanguínea (IPCS) é uma síndrome clínica caracterizada por resposta inflamatória multissistêmica e com evolução clínica muitas vezes fulminante, com evidência ou não de infecção suspeita ou confirmada. É um dos quadros infecciosos mais frequentes no período neonatal e o que mais eleva a morbimortalidade (BRASIL, 2013; MEMAR et al., 2017).

Essa infecção acomete o RN durante os primeiros 28 dias de vida e é classificada como precoce quando tem início nas primeiras 72 horas com a presença de fator de risco perinatal para a infecção; e em sepse tardia, após 72 horas (BARNDEN et al., 2016). Nessa forma a incidência está relacionada ao ambiente de cuidado, notadamente na UTIN (ANVISA, 2008; SCHRAG et al., 2016; SHANE; SANCHEZ; STOLL, 2017).

O consenso de sepse define essa patologia como: “uma condição com risco de vida causada por uma doença de resposta desregulada do hospedeiro à infecção e disfunção orgânica“ (SINGER et al., 2016). Já a sepse neonatal de início precoce é um sério problema de saúde para os RNs pré termo, a termo e pré termo tardios; pois não segue o mesmo consenso definido para os pacientes adultos, já que a triagem para sepse precoce é frequentemente desafiadora devido às variações na prática clínica, marcadores laboratoriais inespecíficos e achados clínicos que imitam a imaturidade (HELMBRECHT; MARFURT, CHAABAN, 2019). Infelizmente não há uma uniformização de definição no consenso de sepse neonatal (WYNN; POLIN, 2018; HAQUE, 2005, WYNN et al., 2014).

2.2 **Incidência**

As incidências estimadas para sepse precoce comprovadas por cultura variam de 0,01 a 0,53 / 1000 nascidos vivos na Europa (VAN HERK; STOCKER; VAN ROSSUM, 2016), 0,77 / 1000 nos EUA (SCHRAG et al., 2016) e 0,83 / 1000 na Austrália (SINGH; BARNES; ISAACS, 2019).

No Reino Unido, a incidência de sepse precoce é cerca de 0,90 e 0,98; nos Estados Unidos correspondem 0,9% de todas as internações neonatais a cada 1000 nascidos vivos. Considera-se que o risco de sepse aumente com a diminuição da idade gestacional e do peso ao nascer. Cerca de 26% de todas as admissões de RNs menores que 1000 g apresentaram um ou mais episódios de infecção durante a estadia neonatal (BEDFORD; KUMAR, 2014).

Em um estudo sobre as variações do manejo de RNs a termo e pré termos tardios com risco de desenvolver sepse precoce foi visto que a mortalidade registrada desses bebês é de até 30% nos países desenvolvidos e de até 60% nos países subdesenvolvidos (VAN HERK; STOCKER; VAN ROSSUM, 2016). Nos últimos anos, houve redução para cerca de 10% de todos os bebês com sepse precoce em países com renda per capita maior, ou mesmo, desenvolvidos (RCOG, 2012).

Nos EUA houve redução equivalente a 1,2% na taxa anual de hospitalização entre os RNs pré termos, entre 1988 a 2006, possivelmente pela aplicação de medidas preventivas de saúde pública como garantir o acesso ao pré-natal conforme recomendado pela WHO, o *screening* para determinação de colonização materna por Estreptococo do grupo B (EGB) e a quimioprofilaxia intraparto (LUKACS; SCHRAG, 2012).

Já a mortalidade infantil, especialmente a neonatal, diminuiu significativamente nas últimas décadas. No Brasil, a taxa de mortalidade de bebês (menores do que um ano) foi reduzida em mais de 60% entre 1990 e 2010. Desse modo, houve aumento na sobrevida dos RNs pré termo ou baixo peso (peso ao nascimento menor do que 2.500 gramas). No período de 2000 a 2010, a taxa de nascidos vivos pré termo no Brasil aumentou 0,5% e a de nascimentos baixo peso 0,8% (LEÃO; VIEIRA; PEREIRA, 2013).

Segundo Lansky et al. (2014) o principal componente da mortalidade infantil atualmente é a neonatal precoce e 25% das mortes infantis acontecem nas primeiras 24 horas, indicando uma relação estreita com a atenção ao parto e nascimento. As principais causas de óbito são: prematuridade, malformação congênita, asfixia intraparto, infecções perinatais e fatores maternos, com uma proporção considerável de mortes que podem ser prevenidas por ação dos serviços de saúde.

Devido à alta incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), no Brasil estima-se que 3% a 15% dos pacientes desenvolvem infecção hospitalar. Com base nesses dados o Ministério da Saúde criou o Programa de Controle de Infecções Hospitalares (PCIH), que é um conjunto de ações desenvolvidas deliberada e sistematicamente, com o objetivo à redução máxima da incidência dessas infecções (BRASIL, 2012).

A Portaria nº 2.616/98 regulamenta o Programa Nacional de Controle de Infecção e a implantação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). Dentre diversas atribuições da CCIH está a educação permanente, com o objetivo de prevenção e controle dessas IRAS. Apesar de todos os esforços da WHO e do Ministério da Saúde, recente publicação revela que dentre os diversos desafios que persistem na área da saúde no Brasil, está o de reduzir a incidência de infecções adquiridas nos serviços de saúde. O autor considera que esse seja um problema de grande magnitude, pois muitos hospitais contam com PCIH mal estruturado e não priorizam a vigilância. Há também evidências de que essas infecções são uma das principais causas de morbimortalidade neonatal nos países em desenvolvimento (LORENZINI; COSTA; SILVA, 2013).

As informações coletadas em estudos brasileiros com dados primários sugerem que a prevalência de nascimentos pré termo é superior à estimada pelo Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) e que o aumento da prematuridade parece ter sido maior nas últimas décadas. Uma revisão sistemática de Seong et al. (2008) mostrou evolução na prevalência de prematuridade de cerca de 4% no início dos anos 1980, para mais de 10% após 2000. Estudos de validação e confiabilidade do SINASC indicam baixa concordância entre as taxas de nascimentos pré termo obtidas a partir de taxas calculadas em pesquisas populacionais. Essa baixa concordância pode ser em parte explicada pelo fato de

que até 2011 a informação sobre a idade gestacional era coletada em intervalos de classe e não em semanas completas (SILVEIRA et al., 2013).

2.3 **Fatores de risco**

A sepse neonatal precoce é quase sempre devida a microrganismos adquiridos da mãe, antes ou durante o nascimento (TUDELA et al., 2012; SCHRAG et al., 2016). A infecção pode ser transplacentária (hematogênica), mas é mais comum de ocorrer por via ascendente do trato geniturinário da mãe (SEONG et al., 2008; BROWN et al., 2018).

A determinação dos fatores de risco maternos (trato urinário materno, vaginite, ruptura precoce da membrana e corioamnionite), e os sinais clínicos e laboratoriais são utilizados para o diagnóstico de sepse precoce. Os sinais clínicos são inespecíficos na sepse precoce. Sinais clínicos imprecisos, semelhança clínica com outras doenças neonatais e ausência de biomarcadores sensíveis e específicos no diagnóstico de sepse precoce causam diagnóstico tardio, internação desnecessária e resistência a antibióticos (MUKHOPADHYAY et al., 2017).

A principal via de transmissão para desenvolver sepse precoce é a vertical, ela ocorre da mãe para o feto durante o período intraparto, enquanto a sepse tardia pode ser adquirida através da exposição a contaminantes ambientais do hospital ou da comunidade. O bebê é predisposto ao desenvolvimento de sepse por ter o sistema imunológico imaturo, sendo menos resistente às bactérias (RUBARTH; CHRISTENSEN; RILEY, 2017).

As evidências diagnósticas (clínica/laboratorial/microbiológica) que ocorrem nas primeiras 72 horas de vida com fatores de risco materno para infecção, sendo ao mais comuns: bolsa rota maior que 18h, cerclagem, trabalho de parto em gestação menor que 35 semanas, procedimentos de medicina fetal nas últimas 72 horas, infecção do trato urinário (ITU) materna sem tratamento ou em tratamento a menos de 72 horas, febre materna (>37,5C) nas últimas 48 horas, corioamnionite, colonização pelo estreptococo B em gestante sem quimioprofilaxia intraparto, quando indicada (SCHRAG et al., 2016; SIMONSEN et al., 2014).

As complicações relacionadas à prematuridade representam a primeira causa de mortes neonatais e infantis em países de renda média e alta, no Brasil e em países de menor renda esse dado é ainda mais alarmante e relacionado até mesmo à óbito, como cita o Ministério da Saúde que 60% da mortalidade infantil ocorre no período neonatal, sendo a sepse a principal causa (BRASIL, 2012). A prematuridade também influencia o crescimento e o desenvolvimento infantil dos sobreviventes e é responsável por elevados custos de atenção, com repercussão direta na economia e na vida das famílias, e na organização da saúde nos países (MATIJASEVICH et al., 2013).

Estudos anteriores, realizados em prontuários, trazem alguns dados como referência para sepse precoce: data e hora de nascimento, peso ao nascer, idade gestacional em semanas e dias, Apgar, tipo de parto, presença de reanimação ao nascer, presença de mecônio; como avaliação da evolução do estado clínico: sinais vitais (temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial), presença de dificuldade respiratória (grunhido nasal retraído, retrações) e detalhes sobre suporte respiratório (ESCOBAR et al., 2013; CANTEY et al., 2016; WYN, POLIN, 2018).

Pré-natal inadequado ou tardio, baixo nível socioeconômico da mãe, má nutrição materna, abuso materno de substâncias, sexo masculino e mãe afro-americana (maior taxa de colonização do EGB) estão associados à sepse neonatal (STOLL et al., 2011; ARNON; LITMANOVITZ, 2008; BERRY, 2012; SIMONSEN et al., 2014).

Tewabe et al. (2017) destacaram em seu estudo que os fatores de risco para a sepse de início precoce além do baixo peso ao nascer são a ruptura prematura de membrana, febre, corioamnionite, exame vaginal repetido, líquido amniótico corado com mecônio, ingestão de alimentos contaminados, cerclagem cervical, prematuridade, síndrome do desconforto respiratório e Apgar baixo.

O peso ao nascer é um dos indicadores de maior influência na saúde e sobrevivência infantil, já que dados epidemiológicos evidenciam que crianças que nascem com peso abaixo de 1.500g apresentam maior risco de morrer, em relação àquelas que nascem com peso adequado (WHO, 2012).

2.4 **Etiologia**

As IRAS nas UTINs são aquelas adquiridas no período intraparto (origem materna e manifesta em 48 horas de vida), durante a hospitalização. O cuidado com o RN deve ser diferenciado e minucioso, pois sua pele é a principal porta de entrada de mircoorganismos que causam infecção. Portanto, a equipe de enfermagem das UTINs e a CCIH devem trabalhar em conjunto, para detectar possíveis falhas a fim de melhorar a qualidade de vida do RN (LORENZINI; COSTA; SILVA, 2013).

Esta infecção apresenta taxas de letalidade que variam de 30% nos países desenvolvidos até 60% em países em desenvolvimento, podendo ser causada por bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e alguns fungos (MEMAR et al., 2017).

Os germes, quando identificáveis, pertencem geralmente ao trato genital materno, sendo os mais frequentes, nos Estados Unidos, os EGB (RN a termo) e a *Escherichia coli* (RN prematuro), de acordo com dados do Instituto Nacional de Saúde Infantil (STOLL et al., 2011). Nos países em desenvolvimento, a *Escherichia coli,* a *Klebsiella* sp e o *Staphylococcus aureus* são os patógenos mais frequentes (ZAIDI et al., 2009).

O EGB representa 43% das infecções neonatais precoces nos EUA e 58% no Reino Unido. A *Escherichia coli* representa 18% das infecções no Reino Unido e 29% nos EUA. *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina são raramente isolados. Em um estudo americano, 73% dos lactentes com EGB isolados eram a termo e 81% com *Escherichia coli* eram pré termos. No Reino Unido, enquanto o número de bebês a termo com EGB é maior do que em bebês pré termo, o parto prematuro espontâneo por si só representa um fator de risco para infecção por EGB em bebês com peso menor que 1500 g, representando 4/1000 versus 0,38 / 1000 para bebês a termo (BEDFORD; KUMAR, 2014).

Em 2017 foi publicada a terceira revisão das diretrizes fundamentadas em evidências atualizadas de prevenção de infecção perinatal por EGB. Esta versão do *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC destaca a normatização de condutas no terceiro trimestre de gestação, padronizando os métodos laboratoriais sobre a coleta e transporte das amostras para detecção do EGB, considerando modificações dos esquemas e indicação de antimicrobianos recomendados para

profilaxia intraparto e fornecendo atualizações nas recomendações para RNs sob risco de infecção precoce (VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010).

A presença de microorganismos na circulação sanguínea de neonatos causa reação do sistema imunológico, levando à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), que podem evoluir para sepse, falência de múltiplos órgãos e morte (KARABULUT; ARCAGOK, 2019).

A tecnologia representada pelas máquinas, normas e estruturas organizacionais vêm gerando um aumento na sobrevida de crianças internadas nas UTINs. Porém, deve-se ter a preocupação com a prestação de cuidados especiais de terapia intensiva norteados pela tecnologia leve, ou seja, por meio da troca de informações e da educação continuada, para possibilitar um vínculo maior entre os profissionais e os usuários, realizando, assim, a promoção da saúde e melhor qualidade de vida para estas crianças (PEREIRA, Marta et al., 2014).

As evidências demonstram que, a efetiva implantação dos protocolos, com a participação de toda a equipe assistencial e a CCIH, têm impacto na evolução dos pacientes. Sendo assim, são excelentes táticas para abordagem da sepse, em um intervalo reduzido de tempo, de maneira mais eficaz e segundo a necessidade de cada paciente (LAGUNA PÉREZ et al., 2012).

2.5 **Quadro clínico**

Os primeiros sinais de infecção em neonatos são inespecíficos, e podem estar simplesmente associados à prematuridade ou à transição para a vida extra-uterina (SHAH; PADBURY, 2014; IROH TAM; BENDEL, 2017). Uma avaliação clínica que utilize apenas um critério para diagnosticar sepse precoce, portanto, parece impossível. Algumas diretrizes sugerem que a frequência respiratória maior que 50 ou 60 por minuto pode ser sugestiva de infecção. Contudo, em bebês saudáveis, o percentil 95 para a frequência respiratória é de 65 / min a partir de 2 horas de vida (TVEITEN et al., 2016).

Vê-se, assim, que a clínica do RN deve ser avaliada junto aos fatores de risco para sepse neonatal precoce, independente do resultado da hemocultura, pois esta

pode apresentar resultado negativo em pacientes com sepse precoce (CANTEY et al., 2016; CANTEY; SANCHEZ, 2011).

Os sinais clínicos que mais chamam atenção para sepse são: instabilidade térmica, anormalidades da coloração da pele (cianose, palidez, icterícia), desconforto respiratório (apnéia, taquipnéia, dispnéia, necessidade de ventilação mecânica), anormalidades cardiocirculatórias (bradicardia, taquicardia, aumento do tempo de enchimento capilar, hipotensão), anormalidades neurológicas (hipotonia, hiporreflexia, irritabilidade, letargia, convulsão) e sintomas gastrointestinais (distensão abdominal, resíduos gástricos, vômitos) (SU et al., 2014; KARABULUT; ARCAGOK, 2020).

Já a doença estreptocócica invasiva está relacionada à ausência de anticorpos maternos intracapsulares. Quando o RN aspira o patógeno presente no canal vaginal (colonização materna) poderá ocorrer invasão pulmonar, que é dependente em grande parte do atraso da produção do surfactante, que será tanto maior quanto menor a idade gestacional ao nascimento. Em seguida, a bactéria atinge a corrente sanguínea e promove intensa síndrome da resposta inflamatória sistêmica, classicamente descrita na sepse precoce (SILVEIRA; GIACOMINI; PROCIANOY, 2010).

2.6 **Diagnóstico**

Como já relatado anteriormente, a maior incidência e letalidade da sepse durante o período neonatal apresenta outras particularidades, como a dificuldade no diagnóstico (BEKHOF et al., 2013). Os exames laboratoriais atualmente disponíveis, em especial hemograma e as proteínas de fase aguda, podem não contribuir adequadamente para o diagnóstico (QUADIR; BRITTON, 2018; ROSENFELD et al., 2018).

Outro aspecto que chama atenção na sepse precoce, é a inoculação de pequeno volume de sangue nos frascos de hemocultura (0,5 a 1 mL) que diminui a sensibilidade. A utilização de 6 mL de sangue seria a quantidade necessária para realização do exame (SHAH; PADBURY, 2014). A sensibilidade pode ainda estar diminuída pelo uso de terapia antimicrobiana materna e pela baixa ou intermitente

bacteremia no RN infectado o que dificulta o diagnóstico (TZIALLA et al., 2018). Além disso, a sepse neonatal pode ter sempre resultados negativos de culturas por outros motivos como a baixa concentração de patógenos na amostra com 0,5 ml (SHAH; PADBURY, 2014).

O número de bebês que recebem antibioticoterapia sistêmica com hemocultura negativa, superam o número de bebês que têm hemoculturas confirmadas e que, ambos apresentam sintomas semelhantes para o diagnóstico sepse precoce (CORTESE et al., 2016). Isso tem levado ao uso excessivo de antibióticos no ambiente de terapia intensiva neonatal e ao surgimento de organismos resistentes (TZIALLA et al., 2015).

Apesar de extensa investigação ao longo das últimas décadas, ainda não há um único teste que satisfaça os critérios que o tornariam o marcador ideal para a diagnóstico precoce da sepse no RN, nenhum biomarcador isolado está disponível para ser rotineiramente implantado na prática clínica (TZIALLA et al., 2018).

2.7 **Tratamento**

As Diretrizes do CDC e a *American Academy of Pediatrics Committee on the Fetus and Newborn* recomendam avaliação laboratorial e antibioticoterapia para todos os bebês nascidos de mães com corioamnionite, independentemente de sua condição clínica (HELMBRECHT; MARFURT; CHAABAN, 2019).

O objetivo principal da antibioticoterapia é cobrir adequadamente os patógenos mais prováveis, evitando o uso excessivo e a resistência aos antibióticos. A duração da terapia antimicrobiana varia entre 7 e 21 dias. As doses e intervalos variam de acordo com idade gestacional, idade pós-natal, peso e dependem da suspeita do local específico da infecção (RUBARTH; CHRISTENSEN; RILEY, 2017).

Na sepse neonatal precoce, nem sempre é fácil identificar o local de entrada microbiana; portanto, iniciando-se antibioticoterapia com cobertura de amplo espectro, após 36 a 48 horas de tratamento, coletas de culturas e testes de sensibilidade, pode-se reduzir o uso (SCHEEL; PERKINS, 2018). Isso resulta em aproximadamente 15% a 20% de todos os RNs pré termo, a termo e pré termo tardios rastreados para infecção após o nascimento e aproximadamente 10%

recebendo antibióticos. Esta antibioticoterapia empírica excessiva tem sido criticada por muitos especialistas em neonatologia e, associada a efeitos prejudiciais a longo prazo da alteração do microbioma neonatal, como asma, doença inflamatória intestinal, resistência a antibióticos e aumento da mortalidade (COTTEN, 2016; HARTZ; BRADSHAW; BRANDON, 2015).

Assim que o diagnóstico da sepse é estabelecido, devem-se tomar medidas terapêuticas imediatas. O principal tratamento da sepse é a antibioticoterapia. A seleção dos antibióticos deve ser baseada no momento do início (precoce ou tardia), na origem (hospitalar ou domiciliar), local da infecção, germe provável e ainda de acordo com o espectro de germes da UTI e sensibilidade habitual (STOLL et al., 2011).

Essa terapia antimicrobiana empírica apropriada é crucial para tratamento ideal da sepse neonatal precoce (GLIKMAN et al., 2019). Estudos anteriores demonstraram baixa resistência à gentamicina em Gram-negativos isolados, 2% na Austrália e Nova Zelândia e 0 – 4% em estudos dos Estados Unidos, levando à conclusão que ampicilina e gentamicina permanecem apropriadas como regime empírico para sepse neonatal precoce (SINGH; BARNES; ISAACS, 2019, WEISSMAN et al., 2016).

3 **METODOLOGIA**

3.1 **Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo de caráter observacional transversal, com delineamento retrospectivo.

3.2 **Local e período**

A pesquisa foi realizada na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI Neonatal) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - Unidade Materno Infantil – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HUUFMA/UMI/EBSERH), no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2016. Os diagnósticos de sepse precoce foram realizados em consenso pela equipe médica da UTI neonatal e a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar – CCIH, utilizando os critérios da ANVISA.

O Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) é constituído pelas unidades Presidente Dutra (5 pavimentos) e Materno Infantil (7 pavimentos), possui capacidade instalada de 524 leitos, e destes, 78 leitos são leitos de unidade de terapia intensiva. Nele são realizados atendimentos em diversas especialidades, desde clínica médica a transplante de órgãos. Apresenta estrutura física adequada, com equipamentos modernos, profissionais treinados e atualizados (EBSERH, 2020).

Na Unidade Presidente Dutra são oferecidos os serviços assistenciais em Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Transplantes, Hemodinâmica, UTI Geral e Cardíaca, Litotripsia, Terapia Renal Substitutiva e outros. E a Unidade Materno Infantil oferece assistência integral à mulher e à criança, buscando garantir aos usuários um atendimento humanizado.

O Hospital Universitário é referência, no Maranhão e no Nordeste, em neonatologia, Método Canguru, obstetrícia e pré-natal de alto risco. Recebe gestantes de várias regiões, incluindo o interior do Estado. A UTIN possui 20 leitos e são admitidos em média 564 RNs por ano.

O Hospital Universitário Materno Infantil (HUMI) possui um laboratório geral com área direcionada somente para a microbiologia. As hemoculturas são colhidas e colocadas no aparelho Bactec Fx da BD, que possui alta sensibilidade e, a qualquer momento ou em até três dias, acusa crescimento bacteriano com surgimento de luz vermelha correspondente à amostra. Ao detectar amostras sinalizadas, estas vão para semeadura no meio de cultura Ágar sangue para a coloração pelo Gram.

Caso não apareçam germes, a amostra é semeada em outros meios pois pode ser uma bactéria de difícil crescimento ou mesmo um fungo que necessita de outros meios de cultura. Existe risco de contaminação desta amostra na hora da coleta e da semeadura, tanto por mãos não higienizadas ou mesmo pelo ambiente, porém todos os cuidados são realizados, como: lavagem de mãos dentro da técnica adequada e, na coleta, é feita a limpeza com solução antisséptica específica e utilizado todo material estéril (luva, agulha e seringa) e, na semeadura, é feita a desinfecção do frasco e utilizada luva, agulha e seringa estéreis.

3.3 **População e amostra**

Fizeram parte deste estudo, 160 RNs nascidos no HUMI e que deram entrada na UTI Neonatal com diagnóstico de sepse neonatal precoce no ano de 2016.

3.4 **Critérios de inclusão e não inclusão**

Os critérios de inclusão foram: RNs admitidos na UTI neonatal, nascidos no HUMI/UFMA/EBSERH durante o ano de 2016 e com diagnóstico de sepse neonatal precoce de acordo com os critérios da ANVISA (2008).

Não foram incluídos RNs com cardiopatias, RNs de mãe HIV positivo e

pacientes de origem externa (origem domiciliar ou de outro hospital).

3.5 **Coleta de dados**

Os dados foram obtidos a partir dos prontuários dos RNs internados na UTIN e que tiveram o diagnóstico de sepse precoce fechado em consenso entre a UTI neonatal e a equipe da CCIH.

Os dados coletados nos prontuários foram, especificamente, das folhas de nascimento do RN, folhas de exames, listas de problemas, evoluções médica e de enfermagem, Declaração de Nascido Vivo (DNV) e ficha do Serviço Social.

Para coleta desses dados foram utilizados além dos prontuários; o programa de gestão de gerenciamento clínico (Epimed), ferramenta utilizada como sistema de informação clínica e epidemiológica do Hospital Universitário, e os relatórios da CCIH do HUMI, estes relatórios são catalogados diariamente “in loco” e ao final de cada mês alinhando-se o fechamento dos diagnósticos de forma mais fidedigna.

Esses dados foram preenchidos no questionário de direcionamento dos dados (APÊNDICE A).

3.6 **Variáveis utilizadas**

Foram coletados os dados das mães e dos RNs: características maternas, envolvendo os dados pessoais (estado civil, uso de drogas lícitas e ilícitas), dados sociodemográficos (renda *per capita* e escolaridade) e obstétricos (número de consultas do pré-natal, morbidade já existente ou na gravidez, tipo de parto, integridade da bolsa gestacional); e características neonatais como: dados de nascimento (sexo, peso, procedência, idade gestacional), ocorrências do parto (Apgar, reanimação após nascimento, diagnóstico de internação na UTIN, coleta de hemocultura).

Também foram colhidas informações relativas à coleta de hemocultura, resultado microbiológico e desfecho de óbitos durante a internação hospitalar

relacionada a sepse precoce. Destaca-se, como limitação do estudo, a ausência de dados no registro de prontuários como antibioticoterapia profilática materna no pré-natal, ausência de exames específicos e inadequação de outros registros durante a internação da mãe ou do RN.

3.7 **Análise estatística**

Para a análise das informações coletadas foi construído um banco de dados na planilha do Microsoft Office Excel 2016 e, posteriormente, os dados foram transportados para o software STATA versão 14.0. Foi realizada estatística descritiva (frequências, porcentagens, médias e desvios padrão) das variáveis nominais e numéricas.

Para a análise de comparação foi aplicado o teste Qui quadrado, e quando seu pressuposto foi violado aplicou-se o teste não paramétrico Exato de Fisher, com o objetivo de verificar o grau de associação entre o resultado das hemoculturas dos RNs com diagnóstico de sepse precoce e as variáveis associadas aos fatores predisponentes à sepse precoce. Para o estudo entre os fatores de risco e o desfecho óbito, aplicou-se o *oddis ratio* com seus respectivos intervalos de confiança. Foi adotado como hipótese de nulidade $p < 0,05$.

3.8 **Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Hospital Universitário / COMIC-HUUFMA, com parecer n° 107/2017 (Anexo A), e posteriormente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), com parecer n° 2.307.027 (Anexo B) em atendimento à Resolução MS/CNS n° 466/12 e suas complementares.

4 **RESULTADOS**

As características socioeconômicas, demográficas e obstétricas maternas dos 160 casos de sepse neonatal precoce mostraram que a maioria das mães tinham renda *per capita* familiar de um a dois salários mínimos (41,3%), eram casadas ou tinham união consensual (57,5%), nível médio completo (55%), realizaram menos de seis consultas de pré-natal (68,8%), não usavam medicamentos controlados (98,1%), não fumavam (96,8%) e não ingeriram bebida alcoólica (93,7%) durante a gravidez, o tipo de parto predominante foi o cesáreo (63,7%) e apresentaram algumas morbidades, entre elas: diabetes (1,9%), Infecções do Trato Urinário (ITU) (40,6%), Doença Hipertensiva Específica da Gravidez (DHEG) ou Hipertensão arterial (21,9%) e corioamnionite (12,5%) (Tabela 1).

Tabela 1- Características socioeconômicas, demográficas e obstétricas das mães de RNs com sepse neonatal precoce. São Luís, Maranhão, 2016 (continua).

Variáveis	**Casos (N=160)**	**%**
Renda *per capita* familiar (SM)**		
< 1 SM	51	31,9
1 a 2 SM	66	41,3
3 ou mais SM	27	16,8
Ignorado	16	10,0
Escolaridade		
0 a 7 anos	38	23,8
8 a 11 anos	88	55,0
≥12 anos	29	18,1
Não informado	05	3,1
Estado civil		
Sem companheiro	65	40,6
Com companheiro (casada e união consensual)	92	57,5
Não informado	03	1,9
Número de consultas no pré-natal		
< 3	19	11,9
3 a 5	91	56,9
≥6	45	28,1
Não informado	05	3,1
Uso de drogas ilícitas e medicamentos		
Nenhuma	157	98,1
Drogas Lícitas/Medicamentos controlados	02	1,3
Drogas ilícitas	01	0,6

Tabela 1- Características socioeconômicas, demográficas e obstétricas das mães de RNs com sepse neonatal precoce. São Luís, Maranhão, 2016 (conclusão).

Variáveis	Casos (N=160)	%
Uso de álcool		
Sim	08	5,0
Não	150	93,7
Ignorado	02	1,3
Tabagismo		
Sim	03	1,9
Não	155	96,8
Não informado	02	1,3
Diabetes		
Sim	03	1,9
Não	157	98,1
HAS/DHEG		
Sim	33	21,9
Não	127	78,1
ITU		
Sim	65	40,6
Não	95	59,4
Outras morbidades		
CIUR/Oligohidrâmnio	18	11,3
Coriaminionite	20	12,5
Leucorréia	08	5,0
Sífilis	03	1,9
Outras	03	1,9
Nenhuma	108	67,4
Tipo de parto		
Cesáreo	102	63,7
Vaginal	58	36,3
Paridade		
Primípara	72	45,0
Multípara	88	55,0
Bolsa Gestacional		
Íntegra	86	53,8
Rota	74	46,2

Legenda: ** SM = salário mínimo (R$ 845,00); ITU (Infecção do Trato Urinário); HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica); DHEG (Doença Hipertensiva Específica da Gravidez); CIUR (Crescimento Intrauterino Restrito)

Fonte: A autora, 2020.

As características neonatais mostraram que os RNs eram do sexo masculino (53,8%), a faixa de peso entre 1.000g a 2.499g foi a mais frequente (58,1%), e a idade gestacional abaixo de 32 semanas (51,2%).

Com relação ao índice de Apgar, observou-se que no 1’ de vida, 56,4% dos RNs obtiveram pontuação na escala menor que 6, e no 5’ de vida essa porcentagem caiu para 22,6%. Cerca de 64,4% dos RNs foram reanimados após o nascimento.

Em relação ao diagnóstico de internação na UTIN a maior frequência foi o desconforto respiratório e a prematuridade extrema (56,3% e 34,4%), respectivamente, seguida de malformações congênitas (10%), como hérnia diagrafmática, hidrocefalia, mielomeningocele, gastrosquise, microcefalia e encefalocele; aspiração meconial (2,5%) e outros diagnósticos (6,8%) como hipoglicemia, anóxia, policitemia, crise convulsiva e icterícia neonatal (Tabela 2).

Tabela 2- Características dos RNs com diagnóstico de sepse neonatal precoce. São Luís, Maranhão 2016 (continua).

Variáveis	**Casos (N=160)**	**%**
Sexo do RN		
Masculino	86	53,8
Feminino	74	46,2
Peso de nascimento		
< 750g	10	6,3
750-999g	22	13,8
1000-1499g	43	26,8
1500-2.499g	50	31,3
≥2.500g	35	21,8
Procedência		
Centro Obstétrico	155	96,8
Alojamento Conjunto	05	3,2
Idade gestacional		
< 32 semanas	82	51,2
32 a <35 semanas	22	13,8
35 - 37 semanas	33	20,6
>37 semanas	23	14,4
Apgar 1’		
0 a 6	90	56,4
7 a 10	67	41,8
Não informado	03	1,8
Apgar 5’		
0 a 6	36	22,6
7 a 10	123	76,8
Não informado	01	0,6

Tabela 2- Características dos RNs com diagnóstico de sepse neonatal precoce. São Luís, Maranhão 2016 (conclusão).

Variáveis	**Casos (N=160)**	**%**
Reanimação após nascimento		
Sim	103	64,4
Não	57	35,6
Diagnóstico de internação		
Prematuridade extrema	39	24,4
Prematuridade e desconforto respiratório	90	56,3
Aspiração de mecônio	04	2,5
Malformações	16	10
Outros	11	6,8
Coletado Hemocultura		
Sim	128	80,6
Não	32	20,4
Resultados das Hemoculturas	N=128	
Positivo	02	1,6
Negativo	111	86,7
Não informado	15	11,7

Fonte: A autora,2020.

Em relação aos resultados das hemoculturas, dos 160 RNs, foram coletadas 128 hemoculturas, 111 (86,7%) obtiveram resultado negativo, 15 (11,7%) não tiveram resultados informados e somente 2 (1,6%) resultados positivos com o patógeno identificado.

Dessas duas amostras de hemocultura com resultado positivo, identificou-se os agentes etiológicos *Streptococcus oralis* (0,7%) e *Escherichia coli* (0,7%).

Dos RNs com sepse precoce, 24 (15%) evoluíram para óbito e a causa mais frequente foi choque séptico (62,5%), e dentre outras causas estavam o choque cardiogênico, choque obstrutivo, encefalopatia hipóxico-isquêmica, hemorragia pulmonar e doença da membrana hialina grave e falência múltipla de órgãos (Tabela 3).

Tabela 3- Causas de óbitos dos 24 RNs com sepse precoce. São Luís, Maranhão 2016.

Causas dos óbitos	**Casos**	**%**
Choque séptico/prematuridade	15	62,5
Falência múltipla de órgãos	02	8,3
Outras causas *	07	29,2
TOTAL	24	100

Legenda: * Choque Hipovolêmico, prematuridade extrema, aspiração meconial/anóxia, hemorragia pulonar, Doença da Membrana Hialina Grave.

Fonte: A autora, 2020.

A frequência de óbitos foi maior em relação ao parto vaginal do que ao cesáreo (p=0,048), assim como nos RNs de mães com bolsa gestacional rota (p=0,009) e que tiveram a prematuridade como diagnóstico de internaçã (p=0,234). Através do OR>1, as variáveis sexo, número de consultas e hemoculturas não influenciaram no desfecho óbito. (Tabela 4).

Tabela 4- Associação entre os fatores de risco e desfecho óbito. São Luís, Maranhão 2016 (continua).

	Óbito			
	Sim	**Não**	**OR**	**p**
Sexo				
Masculino	13	73	OR= 1,01(IC95%:0,39-2,70)	p = 0,965*
Feminino	11	63		
Peso				
<2500g	17	108	OR= 0,62(IC95%:0,22-1,98)	p = 0,349*
≥2500g	7	28		
DHEG/HAS				
Sim	4	31	OR= 0,67(IC95%:0,15-2,24)	p = 0,503*
Não	20	105		
ITU				
Sim	9	56	OR=0,85(IC95%:0,30-2,26)	p = 0,735*
Não	15	80		
CIUR/Oligohidrâmnio				
Sim	2	14	OR=0,79(IC95%:0,08-3,84)	p = 0,768*
Não	22	122		
Leucorreia				
Sim	0	8	OR=0,66(IC95%:0-2,66)	p = 0,607**
Não	24	128		
Corioammionite				
Sim	2	12	OR=0,93(IC95%:0,93-0,95)	p = 0,938*
Não	22	124		
Bolsa Gestacional				
Íntegra	7	79	OR=0,29(IC95%:0,09-0,82)	p = 0,009*
Rota	17	57		
Número de consultas no pré-natal				
Nenhuma a 5 consultas	20	95	OR= 2,15(IC95%:0,66-9,18)	p = 0,176*
≥ 6 consultas	4	41		
Idade Gestacional				
<37 semanas	18	116	OR= 0,51(IC95%:0,16-1,79)	p = 0,208*
≥37 semanas	6	20		

Tabela 4- Associação entre os fatores de risco e desfecho óbito. São Luís, Maranhão 2016 (conclusão).

	Óbito			
	Sim	**Não**	**OR**	**p**
Diagnóstico de internação				
Prematuridade	15	101		
Outros diagnósticos	9	35	OR= 0,57(IC95%:0,21-1,64)	p = 0,234*
Hemocultura				
Positivo	1	1		
Negativo	15	96	OR= 6,4(IC95%:0,076-507,36)	p = 0,427*
Tipo de parto				
Cesáreo	11	91	OR=0,41(IC95%:0,15-1,10)	p = 0,048*
Vaginal	13	45		

Legenda: * Teste Qui-quadrado; **Exato de Fisher; ITU (Infecção do Trato Urinário); HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica); DHEG (Doença Hipertensiva Específica da Gravidez); CIUR (Crescimento Intrauterino Restrito).

Fonte: A autora, 2020.

5 DISCUSSÃO

Esta pesquisa evidenciou associação de fatores de risco materno e piora clínica logo nas primeiras 48 h de vida por suspeita de sepse precoce; destes, a maior parte dos participantes avaliados tinham hemocultura coletada nas primeiras horas de vida.

Neste estudo foram utilizadas variáveis sociodemográficas e dados obstétricos e neonatais como fatores associados à sepse precoce e, posteriormente, ao desfecho óbito neonatal, assim como no estudo de Martinelli et al. (2014), que apresenta desfechos perinatais influenciados por determinantes e os divide em determinantes distais em nível macro (fatores sociais, econômicos e culturais); determinantes intermediários relativos às condições de vida e trabalho (estado nutricional da gestante durante a gravidez, pré-natal e parto adequados); e, principalmente, determinantes proximais associados a comportamentos individuais (complicações perinatais).

Em relação às condições socioeconômicas avaliadas, observou-se que a renda per capita familiar mais frequente foi de 1 a 2 salários mínimos e nível de escolaridade materna de 8 a 11 anos. Achados semelhantes foram encontrados no estudo de Alves et al. (2018) em que a escolaridade materna não esteve associada ao desenvolvimento de sepse precoce, podendo estar relacionada à maior presença das mulheres no mercado de trabalho, acompanhada da intensa necessidade de qualificação profissional para tal fim.

Em contraponto, Migoto et al. (2018) e Lourenço et al. (2017) consideram que tanto o acesso, como a qualidade dos serviços de saúde, são impactados pelos fatores socioeconômicos e culturais de uma população e isso reflete não somente em prejuízo à saúde materna, fetal e neonatal, como também, pode resultar em maiores taxas de mortalidade perinatal e neonatal. Essa situação determina maior atenção, em especial, nas regiões de maior carência social. No estudo de Gaíva et al. (2015) esses fatores são relacionados até mesmo ao maior número de óbitos desses RNs.

O CIUR/oligohidrâmnio, avaliado neste estudo, foi a segunda maior frequência nas morbidades apresentadas pelas mães desses RNs com sepse precoce (11,3%). Quando associado ao óbito tivemos o OR=0,79(IC95%:0,08-3,84).

Os estudos de Silva, A. et al. (2019) e Pereira, Marina et al. (2017) evidenciaram, também, que as condições socioeconômicas desfavoráveis como baixa escolaridade e baixa renda familiar podem ter levado mulheres à gestação de alto risco, comprometendo o desenvolvimento intrauterino e, podendo levar a óbitos fetais, visto que, essas situações estão associadas, em geral, ao estresse, a piores condições nutricionais e a baixa procura ao atendimento de pré-natal.

Das mães dos RNs que desenvolveram sepse precoce; 55,0% relataram escolaridade entre 8 a 11 anos de estudos. Pereira, Marina et al. (2017) explica que a associação com baixa escolaridade, não parece ter, em princípio, plausibilidade científica compatível com os conhecimentos atuais sobre o tema. Porém, é possível que essas mães, por terem condições intelectuais menos favoráveis, tenham tido, também, acompanhamento pré-natal de menor qualidade, favorecendo a ocorrência de restrição de crescimento fetal e, com isso, o nascimento de crianças cujo desfecho fatal tenha, de alguma forma, se postergado.

Quanto ao estado civil, neste estudo, a maioria das mães possuíam algum companheiro presente (57,5%), sendo casadas ou possuíam união consensual, divergindo do estudo de Lansky et al. (2014) que se constituiu em uma pesquisa do tipo coorte realizado em macrorregiões brasileiras no qual identificou-se que gestante sem companheiro é fator de risco para mortalidade neonatal.

Neste estudo, observa-se que as mães dos RNs com sepse precoce não utilizaram álcool (93,7%), não fizeram uso de tabaco (96,8%) e nem mesmo realizaram uso de medicações ou drogas ilícitas (98,1%). Sabe-se que tabagismo materno é considerado fator de risco para prematuridade, aumentando a propensão de RNs adquirirem infecções, nascerem com baixo peso e com baixo índice de Apgar como demonstrado nos estudos de Marin et al. (2003), Grillo e Freitas (2011). O alcoolismo também favorece a ocorrência de agravos como restrição de crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer, características observadas em óbitos por sepse (YAMAGUCHI et al., 2008; SILVA, I. et al., 2011).

A maioria das mães dos RNs deste estudo também realizou menos de seis consultas pré-natais, 56,9% realizaram entre 3 a 5 consultas, o que mostrou aumento do risco de desenvolvimento da sepse precoce. O Ministério da Saúde preconiza que sejam realizadas, no mínimo, seis consultas para melhor qualidade na assistência pré-natal (BRASIL, 2012). Nesse sentido, a atenção pré-natal pode controlar os fatores de risco que trazem complicações à gestação, além de permitir a

detecção e o tratamento oportuno de complicações, contribuindo para que os desfechos perinatais e maternos sejam favoráveis (MARTINELLI et al., 2014). Quando relacionada essa variável com o desfecho óbito, neste estudo, tem-se p=0,176 e OR=2,15(IC95%:0,66-9,18) não apresentando significância estatística.

Em relação às morbidades maternas, 98,1% das mães dos RNs com sepse precoce não eram diabéticas, 78,1% não apresentaram DHEG e nem possuíam HAS. Ao associar HAS/DHEG, que tiveram maior frequência do que diabetes, com o desfecho óbito, também não houve significância (p=0,503), confirmado pelo OR= 0,67(IC95%:0,15-2,24). Apresentaram maior frequência a corioamnionite com 12,5%, CIUR/oligohidrâmnio com 11,3%, leucorréia com 5,0% e 40,6% ITU. Essa frequência também foi encontrada no estudo realizado por Burgner et al. (2017) que mostrou a corioamnionite associada de forma mais ampla ao risco de infecção no início da vida. E no estudo de Karabulut; Arcagok (2020), revelou que, de 6.539 RNs, 1.747 tinham história materna de ITU, vaginite, ruptura precoce da membrana e corioamnionite.

Quando avaliada a associação com os óbitos neonatais por ITU decorrentes de colonização materna o p>0,01 e OR=0,85(IC95%:0,30-2,26), associando leucorréia com óbito, obteve-se o valor de p=0,607 e OR=0,66(IC95%:0-2,66) e associando corioamnionite com óbito, o p=0,938 e OR=0,93(IC95%:0,93-0,95); ou seja, essas causas relatadas não tiveram significância estatística em relação ao óbito.

Neste estudo, o percentual de RNs que evoluíram à óbito foi maior no grupo de mães que apresentaram bolsa gestacional rota acima de 18h (p=0,009) e que nasceram de parto vaginal (p=0,048) tendo, respectivamente, o OR=0,29(IC95%:0,09—0,82) e OR=0,41(IC95%:0,15-1,10). O estudo de Gaíva et al. (2015) relata, também, que os óbitos podem estar relacionados não só aos fatores neonatais, como às características maternas e obstétricas. Puopolo et al. (2011) descrevem que vários prematuros nascem de parto cesáreo, antes mesmo da ruptura das membranas, não apresentando sinais de infecção materna; entretanto, existe o risco de desenvolver sepse por causa do baixo peso e da prematuridade.

Em estudo realizado na China por Jiang e Ye (2013), houve uma maior prevalência de parto cesáreo sendo uma variável estatisticamente significativa para óbitos de RNs com sepse. Em outro estudo conduzido por Benincá et al. (2013) em Santa Catarina, o coeficiente de mortalidade por sepse foi maior em cesarianas em

relação ao parto vaginal, levando a considerar que os casos de sepse neonatal possam sofrer influência das altas taxas de cesáreas no Brasil.

Entre as causas que aumentam as chances dos RNs apresentarem sepse destaca-se: ruptura prematura de membranas amnióticas (>18 horas), falta de pré-natal ou pré-natal incompleto, infecção do trato genital (coriamnionite, líquido fétido, leucorreia, herpes, etc.), mãe portadora de infecção por EGB sem profilaxia ou profilaxia incompleta, febre materna (temperatura axilar> 37,5 °C), além de fatores neonatais como o índice de Apgar baixo, sexo masculino, prematuridade e baixo peso (BRASIL, 2013; OLIVEIRA et al., 2016; GOULART et al., 2006). Estudos mostram que o parto prematuro (< 37 semanas), a ruptura prematura de membranas (antes do início do trabalho de parto), a ruptura prolongada de membranas (≥ 18 horas), a infecção ou colonização materna periparto e o baixo status socioeconômico estão fortemente associados à sepse neonatal (CHAN et al., 2013; CORTESE et al., 2016; SHANE; SANCHEZ; STOLL, 2017).

A associação entre o grupo de mulheres que realizaram menos de 06 consultas pré-natais e o desfecho óbito não teve relevância estatística (p=0,176). Basso, Neves e Silveira (2012) enfatizam que a relação entre mortalidade neonatal e assistência pré-natal, não se restringe ao número de consultas, dependendo, também, da qualidade da assistência prestada, incluindo conhecimento clínico e direcionamento adequado para as mais diversas situações. Outros estudos como os de Kassar et al. (2013) e Nascimento et al. (2012) enfatizam a importância do pré-natal referindo que, dentro das características da gestação, a ausência ou o inadequado acompanhamento pode ser um importante fator de risco relacionado ao óbito neonatal. No estudo de Gaíva, Fujimori e Sato (2016) a análise univariada mostrou que RNs de mães com menos de sete consultas de pré-natal apresentaram maior chance de óbito neonatal (OR=4,51) do que aqueles nascidos de gestação com sete ou mais consultas.

Em relação ao sexo, houve prevalência do sexo masculino nos RNs que evoluíram à óbito por sepse precoce, porém sem relevância estatística (p=0,965) e OR= 1,01(IC95%:0,39-2,70). Foram observados resultados semelhantes no estudo de Gaíva, Fujimori e Sato (2016) em que se constatou maior proporção do sexo masculino entre os óbitos (60,3%) por sepse precoce e sem relevância estatística.

Dentre os diagnósticos de internação destacaram-se a prematuridade e o desconforto respiratório, apresentando uma frequência de 56,3%. Porém, quando

relacionado prematuridade e outros diagnósticos com óbito, não houve significância estatística, p= 0,234 e o OR=0,57(IC95%:0,21-1,64). Cortese et al. (2016) enfatizam que os fatores de risco neonatais mais frequentes nos RNs com sepse precoce foram o sexo masculino, baixa pontuação do Apgar e presença de desconforto respiratório. Assim como no estudo de Barbosa (2012) realizado em Uberlância, a sepse neonatal precoce foi diagnosticada através dos critérios clínicos e laboratoriais, dentre os principais achados clínicos teve: desconforto respiratório (77,41%), instabilidade térmica (66,13%), apnéia (33,81%), hipoatividade (33,81%), intolerância à glicose (20,97%) e bradicardia (17,74%). Essas alterações clínicas caracterizam a sepse neonatal precoce, reafirmando que a incapacidade de isolar um patógeno microbiano não exclui o diagnóstico e clínica de sepse (SHANE; SANCHEZ; STOLL, 2017; WYNN; POLIN, 2018).

Nos estudos de Barbosa (2012) e de Tveiten et al. (2016) as pioras clínicas mais relevantes são a frequência respiratória > 50 ou 60 irpm, taquicardia fetal (>180 bpm), Apgar 5 min < 7, taquipneia, gemência, retrações torácicas, batimentos de asas nasais, apneia, letargia, febre ou hipotermia, icterícia sem outra causa determinante, vômitos e diarreia, ou ainda manifestações cutâneas, incluindo petéquias, abcesso e escleredema, também devem ser levados em consideração.

Os RNs com sepse precoce, no estudo atual, apresentaram, em sua maioria, peso de nascimento entre 1500g-2.499g diferentemente do achado no estudo de Silveira e Procianoy (2012) em que a incidência de sepse foi elevada especialmente nos RNs pré termo de muito baixo peso (≤1.500 gramas) e no estudo de Cortese et al. (2016) em que os RNs pré termos, especialmente os de muito baixo peso, apresentaram taxas de incidência 10 a 25 vezes maiores de desenvolver sepse em relação aos nascidos a termo com peso normal.

O desfecho óbito não foi estatisticamente significativo quando associado com os RNs com peso menor que 2.500g (p=0,349) e o OR=0,62 (IC95%:0,22-1,98). No estudo de Lourenço et al. (2017), as características que podem estar sendo avaliadas como fator determinante para a perpetuação da sepse precoce podem ser as causas neonatais, tais como: prematuridade, extremo baixo peso ao nascer (< 1000 gramas), muito baixo peso (≥ 1000 e < 1500 gramas) e baixo peso (≥ 1500 e < 2500 gramas), malformação congênita, asfixia intraparto, infecções perinatais diversas, entre outras. Kim et al. (2019) compararam dois grupos, o grupo óbito e o

grupo sobrevivência e houve diferença significativa em termos de peso ao nascer e de idade gestacional (P <0,001).

A idade gestacional dos RNs com sepse precoce mais frequente neste estudo foi a menor que 32 semanas (51,2%), no entanto, quando associado com óbito utilizando IG<37 semanas não houve relevância estatística (p=0,208) e o OR foi 0,51(IC95%:0,16-1,79). Os RNs com idade gestacional menor que 35 semanas são mais suscetíveis à sepse grave, pois a imunidade neonatal é recebida passivamente através da transferência de anticorpos maternos pela placenta e, a maioria dessa transferência placentária ocorre após 30 semanas de gestação, deixando esses RNs predispostos a infecções precoces logo após o nascimento, sendo que a principal forma de imunidade antes do nascimento é a transmissão de imunoglobulina IgG. Os anticorpos ajudam a proteger o RN de vírus e infecções bacterianas. Os Anticorpos IgA, IgE e IgM nos RNs não cruzam prontamente a placenta, isto deixa o neonato vulnerável a organismos gram-negativos e certos vírus (RUBARTH; CHRISTENSEN; RILEY, 2017). A prevalência da idade gestacional em RNs que evoluíram com sepse precoce abaixo de 35 semanas também foi revelado no estudo de Barnden et al. (2016) e no de Escribano Garcia et al. (2017).

Sabe-se que a qualidade da assistência realizada durante o pré-natal pode reduzir de 10% a 20% a quantidade de óbitos nesse período. A adequada atenção pré-natal tem se apresentado como um dos principais fatores de proteção, não somente contra a mortalidade nessa população em estudo, mas também contra o baixo peso ao nascer, a prematuridade e o retardo do crescimento intrauterino (SILVA, A. et al., 2019).

As causas de óbitos mais frequentes neste estudo foram o choque séptico associado à prematuridade, sendo a prematuridade classificada de acordo com a idade gestacional. Dados similares foram encontrados por Silveira, Giacomini e Procianoy (2010) em que o impacto do choque séptico neonatal nas taxas de morbimortalidade demonstrou-se elevado. Estratégias promissoras têm sido avaliadas, envolvendo o entendimento da fisiopatologia, determinantes genéticos e de imunomodulares na sepse neonatal. Protocolos institucionais com medidas de controle de infecção hospitalar, de estabilização hemodinâmica e, no futuro, imunomodulatórias deverão ser incorporadas nas UTINs com a finalidade de melhorar a qualidade da assistência neonatal, com a adoção de medidas para

prevenir, reconhecer precocemente, e tratar a sepse neonatal, revertendo rapidamente suas dramáticas consequências.

Neste estudo, o diagnóstico de sepse constatou-se pela presença de fator de risco materno associado à piora clínica do RN nas primeiras horas de vida, assim como preconizado pela ANVISA (2008), que define infecções precoces como infecções cuja evidência diagnóstica (clínica/laboratorial/microbiológica) ocorrem nas primeiras 48h de vida associadas à fator de risco materno para infecção, dentre elas pode-se citar bolsa rota maior que 18h, cerclagem, trabalho de parto em gestação menor que 37 semanas, procedimentos de medicina fetal nas últimas 72h, ITU materna sem tratamento ou em tratamento a menos de 72h, febre materna nas últimas 48h, colonização por EGB sem quimioprofilaxia intra-parto (quando indicada) e corioamnionite como principais fatores de risco maternos.

O protocolo na Instituição na qual foi realizado este estudo, orienta que os RNs admitidos na UTIN com fatores de risco materno e piora clínica nas primeiras horas de vida, devem ser tratados como sepse precoce e sejam realizados coleta de hemocultura e antibioticoterapia profilática empírica de imediato com ampicilina (100mg/kg) e gentamicina (4mg/kg).

Durante os primeiros dias de vida, há uma adaptação dinâmica de diferentes sistemas orgânicos para vida extra-uterina, e isso parece ser impossível de se definir, através de uma única avaliação clínica para o fechamento do diagnóstico de sepse neonatal precoce ou outra patologia associada. Essas limitações resultam em tratamento excessivo com uso de antibióticos (ACHTEN et al., 2018). Estudos em países desenvolvidos também apresentam alta frequência de neonatos que são tratados com antibióticos apenas através do diagnóstico clínico de sepse e com resultado da cultura negativa contribuindo, também, para o alto nível de consumo de antibiótico em unidades neonatais (FJALSTAD et al., 2016; CANTEY et al., 2016). O CDC (2017) relata que 25-50% de todos os antibióticos prescritos nos EUA são desnecessários.

Esse uso excessivo de antibióticos é alarmante pois o uso inadequado destes medicamentos está associado ao desenvolvimento de organismos resistentes aos antibióticos, bem como, um aumento da incidência de toxicidade, enterocolite necrosante e morte. Essa alteração da microbiota intestinal após uso de antibióticos, está associada a resultados adversos também a longo prazo, como a obesidade infantil (ARORA et al., 2019; AJSLEV et al., 2011) e a asma (PENDERS;

KUMMELING; THIJS, 2011). Além disso, mãe e bebê geralmente precisam ser separados durante o tratamento com antibióticos e isso afeta adversamente as práticas de amamentação e vínculo (MUKHOPADHYAY; EICHENWALD; PUOPOLO, 2013)

Para evitar o uso excessivo de antibióticos, o protocolo utilizado pela instituição pesquisada orienta que, na suspeita de sepse precoce, deve-se realizar antibioticoterapia profilática empírica por 36-48h e, caso os resultados parciais das hemoculturas sejam negativos ou o paciente apresente melhora, deve-se suspender o uso dos mesmos. Tal manejo é determinado igualmente pelas diretrizes do NICE (2012) e aparecem em outros estudos como o de Van Herk et al. (2016) que confirmam esse amplo consenso para iniciar antibióticos profiláticos de forma empírica de acordo com os sinais clínicos sugestivos de sepse, tornando-se muito importante o reconhecimento das situações de baixo risco para oferecer oportunidade de limitar o uso de antibióticos na rotina de bebês pré termos, e quando não for concluído o diagnóstico de sepse, deve-se suspender a antibioticoterapia.

A maioria das hemoculturas dos RNs com sepse precoce deste estudo tiveram resultado negativo e o principal indicativo de sepse precoce relacionou-se à piora clínica associada ao risco materno para infecção, confirmando os estudos de Cantey et al. *(*2016) e Cantey e Sanchez (2011) que mostraram que a sepse neonatal precoce pode ocorrer mesmo com resultados de hemoculturas negativas. Kim et al. (2019) de um total de 3.862 RNs com sepse precoce, identificaram microrganismos nas amostras de hemocultura somente de 167 bebês (4,3%). No estudo de Klingenberg (2018) realizado no Reino Unido, também foi apresentado resultado significante de hemoculturas negativas, pois, de um total de 50% das hemoculturas que foram realizadas no dia do nascimento, apenas 0,8% foram positivas.

Dois motivos prováveis podem ser atribuídos a essas hemoculturas negativas: a sensibilidade e o volume sanguíneo. As concentrações de patógenos injetados nas garrafas de cultura são muito baixas, pois é injetado entre 0,5ml à 1 ml de sangue. Para aumentar a sensibilidade e detectar melhor esse patógeno, deveria ser injetado uma quantidade mínima de 1ml de sangue nas garrafas de culturas, porém, pelo volume corporal dos RNs, ou difícil coleta, pode ser inviável (VAN HERK et al., 2016; BEDFORD, KUMAR, 2014). Le et al. (2019) também relata em seu estudo que até

25% das crianças com sepse precoce podem ter cultura de sangue negativa devido às baixas concentrações bacterianas.

Neste estudo, os RNs que mais evoluíram a óbito tiveram resultado de hemocultura negativa, porém, sem relevância em relação à positividade (*p*= 0,427) e o OR=6,4(IC95%:0,076-507,36). Confirmando que, quando confrontada com baixa incidência de patógenos em hemoculturas, as taxas de mortalidade relacionadas à sepse precoce são elevadas e, frequentemente, são consideradas sepse precoce pela apresentação clínica (VAN HERK et al., 2016; BEDFORD; KUMAR, 2014).

Na análise das hemoculturas foi identificado um *Streptococcus oralis* e uma *Escherichia coli*. Shane; Sánchez; Stoll (2017) demonstram que a sepse neonatal pode ser o resultado de infecções com microorganismos bacterianos, virais ou fúngicos e que os organismos mais comuns associados à sepse neonatal de início precoce são os *Streptococcus agalactiae* e *Escherichia coli*. Concluiram também que, clinicamente, muitas vezes não há diferença entre a sepse causada por um patógeno, reafirmando, dessa forma, que o uso criterioso de antimicrobiano e o desenvolvimento de medidas preventivas reduzem o ônus da sepse neonatal.

Outros estudos citam sepse precoce com patógenos que não são comuns do trato urinário, como o *Streptococcus pneumoniae*. Então, quando ocorre, é considerada mais grave que quando acometidos por bactérias comuns do trato urinário. Os neonatos afetados têm uma apresentação de sintomas precoce, semelhante a outras causas de sepse neonatal como *Streptococcus agalactiae* ou *Escherichia coli*. No entanto, a virulência é maior para *Streptococcus pneumoniae,* pois tem uma maior taxa de invasão infantil por colonização materna do que o *Streptococcus agalactiae* (ALDANA VALENZUELA; RODRIGUEZ LÓPEZ; GUILLÉN BLANCAS, 2019).

A taxa de sepse neonatal precoce em bebês a termo expostos às bactérias gram-positivas é baixa, de 2 a 4 por 1.000 nascidos vivos (BRAUN et al., 2016; CAROLA et al., 2018). Já no estudo de Seliem e Sultan (2018), a incidência de sepse neonatal causada por cocos Gram-positivos foi ligeiramente superior ao causado pela bactérias Gram-negativas.

Quanto a sensibilidade aos antibióticos dos patógenos encontrados neste estudo, para o *Streptococcus oralis* não houve padronização de antibiograma pelo CLSI/2015 e a *Escherichia coli* apresentou resistência para ampicilina e sensibilidade para gentamicina, amicacina e outros antibióticos. O estudo de

MENDOZA-PALOMAR et al. (2017) realizado na Espanha no período de 1994 – 2014, que avaliou tendências e características clínicas e microbiológicas de *Escherichia coli* em sepse precoce, também identificou resistência à ampicilina (75%) e à gentamicina (12%).

A taxa de letalidade neste estudo foi baixa (15%) e pode estar associada ao fato de que esta Instituição é referência em programas de promoção à saúde materna e neonatal como o “Método Canguru” programa que foi criado no final da década de 90 e implantado o programa de referência hospitalar para atendimento às gestantes de alto risco, rumo ao programa nacional de humanização, no qual foi também instituída uma norma de atenção humanizada ao RN de baixo peso: o Método Canguru (BRASIL, 2018).

Outros programas de saúde foram criados em 2011 e merecem destaque: o Rede Cegonha e o Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ-AB). O primeiro programa envolve uma rede de cuidados com vistas a garantir segurança e qualidade assistencial à mulher em todo ciclo reprodutivo, gravídico, puerperal, bem como garantir à criança a segurança e o cuidado integral ao nascimento, crescimento e desenvolvimento. Já o segundo, tem como finalidade: ampliar o acesso a atenção primária de saúde, porém, mesmo com todos esses avanços e, em virtude de intensas mudanças sociais, econômicas, demográficas, de transição epidemiológica e das situações de vulnerabilidades sociais (BRASIL, 2012).

Todos esses programas citados já existiam e funcionavam de forma referenciada na promoção à saúde de gestantes e neonatos na Instituição onde foi realizada a referida pesquisa. Pereira, Marina et al. (2017) afirma que a taxa de mortalidade neonatal precoce é de mais difícil redução porque depende, principalmente, de ações dirigidas à qualificação da atenção prestada durante o pré-natal e dos serviços de saúde que realizam partos.

O Ministério da Saúde mostra que o Brasil ainda possui o desafio de diminuir a mortalidade neonatal (bebês até 28 dias de vida) precoce (bebês com até 7 dias de vida) que representa de 60% a 70% da mortalidade infantil e 25% destas mortes ocorrem no primeiro dia de vida (BRASIL, 2018). O investimento em políticas públicas nos últimos anos fez com que a taxa de mortalidade neonatal venha caindo no país, especialmente nos estados das Regiões Norte e Nordeste, como mostrado pelo DATASUS (2011), que entre 2000 e 2011 o componente neonatal teve queda

de 20,9 para 13,9, enquanto o pós neonatal teve queda de 15,9 para 6,1, ou seja, 40,0% menor. Logo, o aumento da esperança de vida ao nascer é considerado uma das maiores conquistas sociais das últimas décadas.

E, por isso, o Ministério da Saúde apresentou, em 2017, mais uma estratégia chamada de “Estratégia Qualineo (EQN)” que integra ações inseridas na Pnaisc, as quais ofertam qualificação da assistência aos RNs em consonância com os eixos I, II e VII – recepção do RN no local de nascimento, implementação das boas práticas (Contato pele a pele, amamentação na primeira hora, clampeamento do cordão em tempo oportuno e a garantia do acompanhante), triagens, Iniciativa Hospital Amigo da Criança (IHAC), Método Canguru, Reanimação e Transporte Neonatal, prevenção e investigação do óbito infantil (BRASIL, 2018). Estas estratégias também já estavam em funcionamento na Instituição onde foi realizada a pesquisa.

CONCLUSÃO

Os principais fatores de risco mais frequentemente associados ao risco de sepse precoce foram a corioamnionite CIUR/oligohidrâmnio, leucorréia, ruptura precoce da membrana e ITU, porém, quando relacionado à óbito, as variáveis maternas bolsa gestacional rota acima de 18h e bebês que nasceram de parto vaginal revelaram-se como significativas.

Dentre os diagnósticos de internação, a prematuridade e o desconforto respiratório apresentaram maior frequência em relação ao risco para sepse precoce, porém não apresentaram relevância em relação à óbito.

RNs com peso menor que 2.500g e IG menor que 32 semanas tiveram maior frequência em relação à sepse precoce, porém esses fatores não apresentaram relevância em relação ao óbito.

Os resultados de hemoculturas deste estudo foram, em sua maioria, negativos, com apenas 02 culturas positivas (*Escherichia coli* e *Streptococcus oralis*) não apresentando relevância estatística para sepse, porém, apresentaram-se relevantes quanto ao desfecho óbito.

O choque séptico associado à prematuridade foi a maior causa de óbito (62,5%). As intervenções para a redução da mortalidade infantil, por meio de um melhor incremento na assistência pré-natal são essenciais.

A taxa de letalidade encontrada neste trabalho foi baixa (15%) e este resultado pode estar associado ao fato de que a instituição em que foi realizada a pesquisa é referência em programas de promoção à saúde materna e neonatal, salientando-se que a unidade faz parte dos 06 centros nacionais de referência no Método Canguru, política fundamental na redução da mortalidade neonatal.

As ações de promoção à saúde materno-infantil tem demonstrado eficácia para a concretização de melhorias nas condições de assistência ao parto e cuidados ao recém-nascido. No entanto, o cenário ainda necessita de melhorias nos processos de trabalho para a garantia de um nascimento e assistência seguros.

REFERÊNCIAS

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

ANVISA. **Neonatologia**: critérios nacionais de Infecção relacionadas à assistência à saúde. Brasília: Gipea/GGTES-Anvisa, 2008. Disponível: http://anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/manual_definicao_criterios_nacionais_infec%E7%F5es_relacionadas_assistencia_saude_neonatologia.pdf. Acesso em: 25 jul 2012.

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

ALDANA VALENZUELA, C.; RODRIGUEZ LÓPEZ, A.M.; GUILLÉN BLANCAS, E. Fulminant early-onset neonatal sepsis due to Streptococcus pneumoniae: Case report and review of the literature. **Pedriatic Reports**, Guanajuato, v. 11, n. 1, p. 13-14, 2019.

ALVES, J.B. *et al*. Sepse neonatal: mortalidade em município do sul do Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, Londrina, v. 36, n. 2, p. 132-140, 2018.

ARNON, S.; LITMANOVITZ, I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, Israel, v. 21, n. 3, p. 223–227, 2008.

ARORA, V. *et al*. Optimizing antibiotic use for early onset sepsis: A tertiary NICU experience. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**, Illinois, v. 12, n. 3, p. 301-312, 2019.

BARBOSA, N.G. **Sepse precoce de origem materna em uma unidade de terapia intensiva neonatal no Brasil**: critérios diagnósticos, fatores de risco e evolução clínica**.** 2012. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2012.

BARBOSA, N.G. *et al*. Sepse neonatal precoce em unidade de terapia intensive neonatal de um hospital universitário terciário. **Pediatria Moderna,** Uberlândia, v. 50, n. 4, p. 186-192, 2014.

BARNDEN, J. *et al*. Recognition and management of sepsis in early infancy. **Nursing Children and Young People**, v. 28, n. 10, p. 36-44, 2016.

BASSO, C.G.; NEVES, E.T.; SILVEIRA, A. Associação entre realização de pré-natal e morbidade neonatal. **Texto & Contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 21, n. 2, p. 269-276, 2012.

BEDFORD, A.R.R.; KUMAR, R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal**, v. 100, n. 4, p. 350-354, 2014.

BEKHOF, J. *et al*. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 172, n. 4, p. 501-508, 2013.

BENINCÁ, V.M. *et al*. Epidemiological profile of neonatal sepsis deaths in the Southern Santa Catarina health macroregion in the period 1996 to 2009. **ACM: arquivos catarinenses de medicina**, v. 42, n.2, p.20-26, 2013.

BENITZ, W.E. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. **Clinics in Perinatology,** v.37, n.2, p. 421-438, 2010. https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.12.001 PMid:20569816.

BERRY, A.A. **Neonatal sepsis**. New York: 2012. Disponível em: http://emedicine.medscape.com/article/9 78352-overview. Acesso em: 24 abr 2014.

BETTIOL, H.; BARBIERI, M.A.; SILVA, A.A.M. Epidemiologia do nascimento pré-termo: tendências atuais. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia,** Ribeirão Preto, v.32, n.2, p. 57-60, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Atenção à saúde do recém-nascido:** guia para os profissionais de saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: http:// bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_ recem_nascido_profissionais_v2.pdf. Acesso em: 17 jul. 2013

BRASIL. Ministério da Saúde. **Atenção à saúde do recém-nascido**: guia para os profissionais de saúde: intervenções comuns, icterícia e infecções. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_recem_nascido_%20guia_profissionais_saude_v2.pdf. Acesso em: 14 abr. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança**: orientações para implementação. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2018/07/Pol%C3%ADtica-Nacional-de-Aten%C3%A7%C3%A3o-Integral-%C3%A0-Sa%C3%BAde-da-Crian%C3%A7a-PNAISC-Vers%C3%A3o-Eletr%C3%B4nica.pdf. Acesso em: 27 jun. 2019.

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

BROWN, R.G. *et al*. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. **BMC Medicine**, London, v.16, n. 1, p. 9-24, 2018.

BURGNER, D.P. *et al*. Maternal Chorioamnionits anda Postneonatal Respiratory Tract Infection in Ex-Prterm Infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 184, p. 62-67, 2017.

CANTEY, J.B. *et al*. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. **The Lancet Infectious Diseases,** v. 16, n. 10, p. 1178-1184, 2016.

CANTEY, J.B.; SANCHEZ, P.J. Prolonged antibiotic therapy for “culture-negative” sepsis in preterm infants: it’s time to stop!. **The Journal of Pediatrics**, v. 159, p. 707-708, 2011.

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

CDC. **Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs**. 2017. Disponível em: https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html. Acesso em: 04 nov. 2018.

CECCONI, M. *et al*. Sepsis and septic shock. **The Lancet**, v. 392, n. 10141, p. 75-87, 2018.

CHAN, G.J. *et al*. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 10, n. 8, p. e1001502, 2013.

CORTESE, F. *et al.* Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. **Pediatrics & Neonatology**, v. 57, n. 4, p. 265–273, 2016.

COTTEN, C.M. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 28, n. 2, p. 141-149, 2016.

DATASUS. **Indicadores e dados básicos**. Brasilia (DF): Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br. Acesso em: 04 nov 2018.

EBSERH. **Infraestutura**. Brasilia (DF): Ministério da Educação; Hospital Universitário da UFMA, 2020. Disponível em: http://www2.ebserh.gov.br/web/hu-ufma/infraestrutura. Acesso em: 23 maio 2020.

ESCOBAR, G.J. *et al.* Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥ 34 weeks' gestation*.* **Pediatrics***,* v. 133, n. 1, p. 30-36, 2013*.*

ESCRIBANO GARCIA, C. *et al*. Observación clínica de recién nacidos con factores de riesgo infeccioso, una práctica segura**. Anales de Pediatría,** Barcelona, v. 88, n.5, p. 239-245, 2017.

FJALSTAD, J.W. *et al*. Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: a nationwide population-based study in Norway. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 35, n. 1, p. 1-6, 2016.

GAÍVA, M.A.M. *et al*. Mortalidade neonatal análise das causas evitáveis. **Revista Enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 247-253, 2015.

GAIVA, M.A.M.; FUJIMORI, E.; SATO, A.P.S. Fatores de risco maternos e infantis associados à mortalidade neonatal. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 25, n. 4, p. e2290015, 2016.

GLIKMAN, D. *et al*. Nationwide epidemiology of early-onset sepsis in Israel 2010-2015, time to re-evaluate empiric treatment. **Acta Paediatrica,** v. 108, n. 12, p. 2192-2198, 2019.

GOULART, A.P. *et al*. Risk factors for early-onset neonatal sepsis in Brazilian public hospital short-title: early-onset neonatal sepsis. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 18, n. 2, 2006.

GRILLO, E.; FREITAS, P.F. Smoking and other pre-gestational risk factors for spontaneous preterm birth. **Revista Brasileira Saúde Materno Infantil,** Recife, v. 11, n. 4, p. 397-403, 2011.

HAQUE, K.N. Definitions of bloodstream infection in the newborn. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 6, n. 3, p. S45-S49, 2005.

HARTZ, L.E.; BRADSHAW, W.; BRANDON, D.H. Potential NICU environmental influences on the neonate's microbiome: a systematic review. **Advances in neonatal care,** Philadelphia, v.15, n. 5, p. 324-335, 2015.

HELMBRECHT, A.R.; MARFURT, S.; CHAABAN, H. Systematic Review of the Effectiveness of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator. **The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing**, v. 33, n. 1, p. 82-88, 2019.

HENTGES, C.R. *et al*. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in preterm. **Jornal de Pediatria,** Rio de Janeiro, v.90, n. 1, p. 50-57, 2014.

IROH TAM, P.Y.; BENDEL, C.M. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. **Pediatric Research**, New York, v. 82, n. 4, p. 574-583, 2017.

JIANG, Z.; YE, G.Y. 1:4 matched case-control study on influential factor of early onset neonatal sepsis. **European Review for Medical and Pharmacological Science,** Italy, v. 17, n. 18, p. 2460-2466, 2013.

KARABULUT, B.; ARCAGOK, B.C. Platelet to Lymphocyte Ratio in Neonates: A Predictor of Early onset Neonatal Sepsis. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, Italy, v. 11, n. 1, p. e2019055, 2019.

KARABULUT, B.; ARCAGOK, B.C. New diagnostic possibilities for early onset neonatal sepsis: red cell distribution width to platelet ratio. **Fetal and pediatric pathology**, v. 39, n. 4, p. 297-306, 2020.

KASSAR, S.B. *et al*. Determinants of neonatal death with emphasis on health care during pregnancy, childbirth and reproductive history. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 8, p. 269-277, 2013.

KAWASAKI, T. Update on pediatric sepsis: a review. **Journal of Intensive Care,** London, v. 5, n. 1, p. 47-59, 2017.

KIM, S.J. *et al*. Clinical features and prognostic factors of early-onset sepsis: a 7.5-year experience in one neonatal intensive care unit. **Korean Journal of Pediatrics**, Korea, v. 62, n. 1, p. 36-41, 2019**.**

KLINGENBERG, C. *et al*. Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis — At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. **Frontiers in Pedriatrics**, v. 6, p. 285-294, 2018.

LAGUNA PÉREZ, A. *et al*. Cumplimiento y efectividad de las intervenciones de un protocolo clínico utilizado en pacientes con sepsis grave y shock séptico en una Unidad de Cuidados Intensivos en España. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 20, n. 4, p. 635-643, 2012.

LANSKY, S. *et al*. Birth in Brazil survey: neonatal mortality profile, and maternal and child care. **Caderno de Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 30, p. S192-S207, 2014.

LE, C.N. *et al*. Implementation of a clinical guideline to decrease laboratory tests in newborns evaluated for early onset sepsis. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**, v. 12, n. 4, p. 443-448, 2019.

LEÃO, E.V.V.; VIEIRA, M.E.B.; PEREIRA, S.A. Perfil da utilização do CPAP na UTI neonatal e o protagonismo do fisioterapeuta. **Revista Movimenta**, v. 6, n. 1, p. 386-397, 2013.

LORENZINI, E.; COSTA, T.C.; SILVA, E.F. Prevenção e controle de infecção em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Gaúcha de Enfermagem,** Porto Alegre, v.34, n. 4, p. 107-113, 2013.

LOURENÇO, N. *et al*. Morbidade neonatal dos recém-nascidos pré-termo tardios comparados aos de termo precoce. **Scientia Medica**, v. 27, n. 1, p. 1-8, 2017.

LUKACS, S.L.; SCHRAG, S.J. Clinical sepsis in neonates and young infants, United States, 1988-2006. **The Journal of pediatrics**, v. 160, n. 6, p. 960-965, 2012.

MACHADO, C.D; ANTUNES, F.S.; DE SOUZA, P.A. Incidência de infecções primárias na corrente sanguínea em uma UTI neonatal. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 46, n. 2, p. 88-96, 2017.

MARIN, G.H. *et al*. Consequences of smoking during pregnancy for mother and child. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 3, n. 2, p. 159-164, 2003.

MARTINELLI, K.G. *et al*. Adequação do processo da assistência pré-natal segundo os critérios do Programa de Humanização do Pré-natal e Nascimento e Rede

Cegonha. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 2, p. 56-64, 2014.

MATIJASEVICH, A. *et al*. Estimativas corrigidas da prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil, 2000 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 4, p. 557-564, 2013.

MEMAR, M.Y. *et al*. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 32, n. 1, p. 143-153, 2017.

MENDOZA-PALOMAR, N. *et al*. Escherichia coli early-onset sepsis: trends over two decades. **European Journal of Pediatrics**, v. 176, n. 9, p. 1227-1234, 2017.

MIGOTO, M.T. *et al*. Early neonatal mortality and risk factors: a case-control study in Paraná State. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 5, p. 2527-2534, 2018.

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

MUKHOPADHYAY, S. *et al*. Variation in sepsis evaluation across a national network of nurseries. **Pediatrics**, v. 139, n. 3, p. e20162845, 2017.

NASCIMENTO, R.M. *et al*. Determinantes da mortalidade neonatal: estudo caso-controle em Fortaleza, Ceará, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 3, p. 559-572, 2012.

NICE. **Antibiotics for Early-onset Neonatal Infection:** Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection. London: Clinical guideline, 2012. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg149. Acesso em: 09 jan 2020.

OLIVEIRA, L.L. *et al*. Maternal and neonatal factors related to prematurity. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 50, n. 3, p. 382-389, 2016.

PALATNIK, A. *et al*. Predictors of early-onset neonatal sepsis or death among newborns born at< 32 weeks of gestation. **Journal of Perinatology**, v. 39, n. 7, p. 949-955, 2019.

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

PEREIRA, M.S. *et al*. O uso da tecnologia na assistência à saúde da criança: revisão integrativa da literatura nacional. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 12, n. 39, p. 74-79, 2014.

PEREIRA, M.U.L. *et al*. Óbitos neonatais no município de São Luís: causas básicas e fatores associados ao óbito neonatal precoce. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v. 18, n. 1, p. 18-23, 2017.

PUOPOLO, K.M. *et al*. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. **Pediatrics**, v. 128, n. 5, p. e1155-e1163, 2011.

QUADIR, A.F.; BRITTON, P.N. Procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers for neonatal bacterial infection. **Journal of paediatrics and child health**, v. 54, n. 6, p. 695-699, 2018.

ROSENFELD, C.R. *et al*. Screening and serial neutrophil counts do not contribute to the recognition or diagnosis of late-onset neonatal sepsis. **The Journal of Pediatrics**, v. 205, p. 105-111. e2, 2018.

RCOG. **The Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease**: Green-top Guideline. 2. ed. London: Royal College of Obstetricains and Gynaecologists, 2012.

RUBARTH, L.B.; CHRISTENSEN, C.M.; RILEY, C. Bacterial sepsis in the neonate. **The Nurse Practitioner**, v. 42, n. 9, p. 25-32, 2017.

SCHEEL, M.; PERKINS, S. Hit or Miss? A Review of Early-Onset Sepsis in the Neonate. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 353, 2018.

SCHRAG, S.J. *et al*. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. **Pediatrics**, v. 138, n. 6, 2016.

SELIEM, W.A.; SULTAN, A.M. Etiology of early onset neonatal sepsis in neonatal intensive care unit–Mansoura, Egypt. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**, v. 11, n. 3, p. 323-330, 2018.

SEONG, H.S. *et al*. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 199, n. 4, p. 375. e1-375. e5, 2008.

SHAH, B.A.; PADBURY, J.F. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. **Virulence**, v. 5, n. 1, p. 170-178, 2014.

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

SHARMA, A.A. *et al*. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area. **Clinical Immunology**, v. 145, n. 1, p. 61-68, 2012.

SILVA, A.C.F.A. *et al*. Índice de morte neonatal precoce: Uma análise do perfil materno. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 26, p. e690-e690, 2019.

SILVA, I. *et al*. Association between alcohol abuse during pregnancy and birth weight. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, p. 864-869, 2011.

SILVEIRA, M.F. *et al*. Prevalência de nascimentos pré-termo por peso ao nascer: revisão sistemática. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 992-1003, 2013.

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

SILVEIRA, R.C.; PROCIANOY, R.S. Uma revisão atual sobre sepse neonatal. **Boletim Científico de Pediatria**, v. 1, n. 1, p. 29-35, 2012.

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

SINGER, M. *et al*. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). **Jama**, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.

SINGH, T.; BARNES, E.H.; ISAACS, D. Early-onset neonatal infections in Australia and New Zealand, 2002–2012. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 104, n. 3, p. F248-F252, 2019.

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

SU, H. *et al*. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis—a systemic review and meta-analysis. **Journal of Perinatology**, v. 34, n. 4, p. 268-274, 2014.

TEWABE, T. *et al*. Clinical outcome and risk factors of neonatal sepsis among neonates in Felege Hiwot referral Hospital, Bahir Dar, Amhara Regional State, North West Ethiopia 2016: a retrospective chart review. **BMC Research Notes**, v. 10, n. 1, p. 265, 2017.

TUDELA, C.M. *et al*. Intrapartum evidence of early-onset group B streptococcus. **Obstetrics & Gynecology**, v. 119, n. 3, p. 626-629, 2012.

TVEITEN, L. *et al*. Respiratory rate during the first 24 hours of life in healthy term infants. **Pediatrics**, v. 137, n. 4, p. e20152326, 2016.

TZIALLA, C. *et al*. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. **Clinica Chimica Acta**, v. 451, p. 71-77, 2015.

TZIALLA, C. *et al*. New diagnostic possibilities for neonatal sepsis. **American Journal of Perinatology**, v. 35, n. 06, p. 575-577, 2018.

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

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

VERANI, J.R.; MCGEE, L.; SCHRAG, S.J. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Revised Guidelines from CDC, Recommendations and Reports**, v. 59, n. RR10, p. 1-32, 2010.

WEISSMAN, S.J. *et al*. Emergence of antibiotic resistance-associated clones among Escherichia coli recovered from newborns with early-onset sepsis and meningitis in the United States, 2008–2009. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 5, n. 3, p. 269-276, 2016.

WHO. **Born too soon**: The global action report on preterm birth. Geneva, n. 5, p. 1–126, 2012.

WYNN, J.L. *et al*. Time for a neonatal–specific consensus definition for sepsis. **Pediatric Critical Care Medicine: a Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies**, v. 15, n. 6, p. 523, 2014.

WYNN, J.L.; POLIN, R.A. Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition. **Pediatric research**, v. 83, n. 1, p. 13-15, 2018.

YAMAGUCHI, E.T. *et al*. Drug abuse during pregnancy. **Archives of Clinical Psychiatry**, São Paulo, v. 35, p. 44-47, 2008.

ZAIDI, A.K.M. *et al*. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 28, n. 1, p. S10-S18, 2009.

APÊNDICE – Questionário de direcionamento dos dados

DADOS MATERNOS

1. Situação conjugal: ( ) Solteira ( )União consensual ( )Casada ( )Divorciada ( )Viúva
2. Escolaridade: ( )Analfabeto ( )Fundamental incompleto ( )Fundamental completo ( )Nível médio incompleto ( )Nível médio completo ( )Superior incompleto ( ) Superior completo
3. Renda: ( )Inferior a um salário mínimo ( )Um a dois salários mínimos ( )Três ou mais salários mínimos
4. Realizou pré natal: ( )Sim ( )Não
5. Número de consultas de pré natal: ( )< 3 consultas ( )3 a 6 consultas ( )igual ou > 6 consultas
6. Uso de drogas: ( ) Nenhuma ( ) Medicamentos controlados ( ) Drogas ilícitas
7. Uso de álcool na gravidez: ( )Sim ( )Não
8. Uso de cigarro na gravidez: ( )Sim ( )Não
9. Morbidade: ( )Sim ( )Não
10. Diabética: ( )Sim ( )Não
11. Hipertensa/DHEG: ( )Sim ( )Não
12. ITU: ( )Sim ( )Não
13. Leucorréia/Coriamnionite: ( )Sim ( )Não
14. Outras morbidades: ( )Sim ( )Não
15. Houve peregrinação: ( )Sim ( )Não
16. Gestações anteriores: ( ) 0 ( ) 1 ( )2 ( )3 ( ) 4 ou mais
17. Aborto anterior: ( )Sim ( )Não
18. Gestação atual: ( ) Única ( )Dupla

DADOS DO NASCIMENTO

1. Data de nascimento: _____/_____/2016
2. Data de admissão: _____/_____/2016
3. Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino
4. Peso: ( ) <750g ( ) 750g- 999g ( ) 1000g- 1499g ( ) 1.500g – 2.499g ( ) > ou igual a 2.500g
5. Diagnóstico de internação: _____
6. Procedência: ( ) CO ( ) ALCON ( ) UCI ( ) Outro hospital
7. Idade Gestacional: ( )até 24 sem ( )24 sem a <32 sem ( )32 sem a <34 sem ( )34 sem a <38 sem ( )>38 sem
8. Tipo de parto: ( ) Cesáreo ( ) Vaginal
9. Bolsa gestacional: ( ) Íntegra ( ) Rota Quanto tempo: _____
10. Apgar: 1º min _____ 5º min _____
11. Reanimação: ( )Sim ( )Não
12. Qual suporte utilizado: ( )VPP c/vent. Manual em T ( ) VPP c/ balão e máscara ( )CPAP c/ balão e máscara ( )Uso de O2 ( )Massagem cardíaca ( )Aspiração traqueal ( ) Intubação ( )Drogas: _____
13.Medidas antropométricas: Comp: _____cm PC: _____cm
14. Uso de incubadora de transporte: ( )Sim ( )Não
15. Temperaturas: Inc. Transp. _____°C Inc. UTIN. _____°C Temp. amb. _____°C Tax RN. ____°C
16. Uso de Touca: ( ) Sim ( ) Não
17. Uso de saco plástico: ( ) Sim ( ) Não
18. Tipo de ventilação do transporte: ( ) Ar ambiente ( )VPP c/vent. Manual em T ( ) VPP c/ balão e máscara ( ) CPAP c/ balão e máscara
19. Hemocultura: ( ) Sim ( ) Não
20. Resultado da Hemocultura: ( ) Positivo ( ) Negativo **Agente etiológico:**_____
21. Óbito: ( ) Sim ( ) Não **Causa:** _____

ANEXO A – Autorização da Comissão Científica (COMIC) do HUUFMA

EBSERH	**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO** **HOSPITAL UNIVERSITÁRIO** **GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA** **COMISSÃO CIENTÍFICA – COMIC – HUUFMA**

PARECER DE AUTORIZAÇÃO

Financiamento	**Finalidade do projeto**	
(X) Recurso Próprio ( ) Fomento Público Nacional ( ) Fomento Público Internacional ( ) Fomento Privado Nacional / Ind. Farmacêutica ( ) Fomento Privado Internacional / Ind. Farmacêutica	( ) Coparticipante ( ) Dep. Acadêmico ( ) Doutorado ( ) Especialização ( ) Graduação ( ) Iniciação Científica (X) Mestrado ( ) Multicêntrico ( ) Residência Buco Maxilo ( ) Residência Médica ( ) Residência Multiprofissional ( ) Serviço/HU-UFMA	**Nº do Protocolo:** 23523.003727/2017-00 **Data de Entrada:** 11/07/2017 **Nº do Parecer:** 107/2017 **Parecer:** APROVADO

I - IDENTIFICAÇÃO:

Título: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A SEPSE PRECOCE NEONATAL EM RECEM NASCIDOS		
Identificação do Pesquisador Responsável: Vanda Maria Ferreira Simões **Maior Titulação:** Doutora		
Identificação da Equipe Executora: Carina Santos Faray		
Unidade do HUUFMA onde será realizado: Unidade Materno Infantil		
Setor de realização: Serviço de Neonatologia		
Cooperação estrangeira: Não	**Multicêntrico:** Não	

II - OBJETIVOS

GERAL: Conhecer a prevalência e os fatores associados à sepse neonatal precoce em recém-nascidos de uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

ESPECÍFICOS:

- Conhecer as características sociodemográficas da população em estudo;
- Conhecer os principais agentes patogênicos envolvidos na sepse neonatal precoce;
- Caracterizar os fatores associados à sepse neonatal precoce na população de estudo.

III – CRONOGRAMA: Início da coleta: Outubro/17 **Final do estudo:** Dezembro/ 2018

IV - NÚMERO ESTIMADO DE AMOSTRA: 169 recém nascidos.

V - RESUMO DO PROJETO: A sepse neonatal é uma síndrome clínica caracterizada por sinais sistêmicos de infecção acompanhados pela presença de bacteremia no primeiro mês de vida. A incidência é elevada, especialmente nos recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso (peso de nascimento inferior a 1.500 gramas). A morbimortalidade significativa justifica a preocupação com o diagnóstico e a antibioticoterapia precoces. Estudo transversal, retrospectivo, a ser realizado na Unidade Terapia Intensiva Neonatal – UTIN, do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUFMA). Os dados serão obtidos a partir dos prontuários dos recém-nascidos (RN) que estiveram internados na

UTIN no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2016. Além disso serão utilizados dados do prontuário, da EPIMED (Programa de gestão de gerenciamento clínico), ferramenta utilizada como sistema de informação clínica e epidemiológica do Hospital Universitário e da Comissão de Controle de Infecção Hospital do Hospital Universitário Materno Infantil – CCIH. Os dados coletados serão processados no INSTAT, para posterior tratamento estatístico descritivo (médias e desvio padrão), formulação de gráficos e tabelas. Para as inferências analíticas faremos a comparação das proporções aplicando o teste Qui quadrado entre o diagnóstico de sepse precoce e os fatores de risco associados

VI – PARECER: Aprovado

A aprovação representa a autorização para a coleta de dados no âmbito do HU-UFMA, fundamentado na Resolução 001/CAHU/UFMA de 03 de agosto de 2007, entretanto o início da coleta de dados está condicionado à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa CEP/HU-UFMA em atendimento à Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares, considerando que os aspectos éticos não são avaliados pela COMIC.

Após o término da pesquisa, o pesquisador deverá encaminhar o relatório final (resumo, cópia em CD) à Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP-HU-UFMA).

São Luís, 04 de setembro de 2017

Profa. Dra. Rita da Graça Carvalhal Frazão Corrêa.
Gerente de Ensino e Pesquisa-GEP/HU-UFMA
Matrícula SIAPE: 407790

ANEXO B – Parecer consubstanciado do CEP/UFMA.

UFMA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A SEPSE PRECOCE NEONATAL EM RECEM NASCIDOS

Pesquisador: VANDA MARIA FERREIRA SIMOES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 76525917.6.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.307.027

Apresentação do Projeto:

A sepse neonatal é uma síndrome clínica caracterizada por sinais sistêmicos de infecção acompanhados pela presença de bacteremia no primeiro mês de vida, ou seja, não basta a presença do microrganismo, é necessária uma resposta multiorgânica do recém-nascido. A incidência é elevada,especialmente nos recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso (peso de nascimento inferior a 1.500 gramas). A morbimortalidade significativa justifica a preocupação com o diagnóstico e a antibioticoterapia precoces, acompanhados do manejo apropriado dos distúrbios metabólicos e respiratórios (SILVEIRA, 2012).Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, dos 130 milhões de recém-nascidos (RN's) anuais, quatro milhões morrem (CIANCIARULLO et al, 2008). Estima- se que no Brasil, 60% da mortalidade infantil ocorra no período neonatal, sendo a sepse neonatal uma das principais causas (DATASUS, 2009).O nascimento pré-termo – antes da 37ª semana de gestação – é o problema perinatal atual mais importante, pois está associado à morbidade e mortalidade significativas no início da vida1. Sua prevalência é elevada e está aumentando em
países desenvolvidos e em algumas cidades brasileiras, nas quais também é o principal fator que favorece a mortalidade infantil, principalmente no período perinatal (BETTIOL, 2010). Baseado em estimativas realizadas por meio de modelagens estatísticas, estima que ocorram anualmente, no

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **E-mail:** cep@huufma.br

mundo, 15 milhões de nascimentos pré-termo, mais de 10% do total dos nascimentos. Essa alta prevalência traz complicações relacionadas com a
prematuridade, primeira causa de mortes neonatais e infantis em países de renda média e alta, incluindo o Brasil. A alta prevalência de prematuridade tem importantes repercussões sociais e econômicas: demanda crescente de unidades de tratamento intensivo neonatal a curto prazo e custos da atenção requerida, a longo prazo, por indivíduos portadores de sequela, que carregam danos irreparáveis à sua saúde física e mental (SILVEIRA, 2013).Os desfechos perinatais são influenciados por determinantes distais em nível macro (fatores sociais, econômicos e culturais); por determinantes intermediários relativos às condições de vida e trabalho (estado nutricional da gestante durante a gravidez, pré-natal e parto
adequados); e, principalmente, por determinantes proximais associados a comportamentos individuais (complicações perinatais). Nesse sentido, a atenção pré-natal pode controlar os fatores de risco que trazem complicações à gestação, além de permitir a detecção e o tratamento oportuno de complicações, contribuindo para que os desfechos perinatais e maternos sejam favoráveis (MARTINELLI, 2014). As infecções hospitalares são identificadas como uma das causas mais importantes de morbimortalidade em neonatos ospitalizados. Com o objetivo de reduzir a morbimortalidade de recém-nascidos prematuros foi implantada na área da Neonatologia, a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), com profissionais capacitados para prestar cuidado minucioso a esses recém-nascidos (DALBO, 2012).Cabe ressaltar ainda que em países desenvolvidos, as taxas gerais de incidência de infecção hospitalar nas unidades de terapia intensiva neonatais (UTIN) variam entre 8,4% a 26%,enquanto no Brasil essas taxam apresentam-se entre 18,9% a 57,7% (BRASIL, 2012)A Revista Brasileira de Terapia Intensiva (MACHADO, 2016)apresenta um consenso mais atual de sepse, mostrando que recentemente, a Society of Critical Care Medicine (SCCM) e a European Society of Critical Care Medicine (ESICM) promoveram uma nova conferência de consenso e publicaram as novas definições de sepse, conhecidas como Sepsis 3. Primeiramente com a definição mais ampla da sepse como presença de disfunção orgânica por resposta desregulada à infecção, já que a noção prévia de sepse era, exclusivamente, uma resposta inflamatória do hospedeiro, não sendo mais plausível do ponto de vista fisiológico. Em segundo lugar, o consenso baseou-se em dados disponíveis como tempo de permanência na UTIN e validade preditiva de óbito, e não só na opinião de especialistas; em terceiro não exigem a presença de SRIS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica) que não é nem sensível e nem específica para sepse. Em quarto lugar, a simplificação da nomenclatura excluindo o "grave" e ficando somente sepse, já que sepse é sempre grave.Em quinto, melhor definição de choque

séptico como uma forma generalizada de falência circulatória aguda ameaçadora à vida, associada à utilização inadequada de oxigênio pelas células. Em sexto, vem o qSOFA que se trata de uma ferramenta para avaliar gravidade e não definição ou diagnóstico de sepse.As infecções primárias da corrente sanguínea são umas das principais causas de morbimortalidade intrahospitalar. Além da grande responsabilidade sobre as mortes perinatais, estas são as principais infecções em UTIN e estão associadas a altos custos hospitalares, representando assim um grave problema de saúde pública (MACHADO, 2017).Para um melhor conhecimento da sepse é importante implementar as práticas corretas de prevenção, controle e diagnóstico deve ser precoce, distinto entre sepse nenonatal e a de origem hospitalar, e o tratamento deve ser direcionado ao germe específico e o mais criterioso possível, tendo em vista o reservado prognóstico da infecção neonatal, tanto em curto como em mais longo prazo (BARBOSA, 2014). Os principais fatores de risco relacionados à sepse neonatal são: ruptura prematura de membranas amnióticas (>18 horas), falta de pré-natal ou pré-natal incompleto, Infecção do trato genital (coriomnionite, líquido fétido, leucorreia, herpes, etc.), mãe portadora de EGB sem profilaxia ou profilaxia incompleta, febre materna (> 37,5 °C), além de fatores neonatais como o

índice de Apgar baixo, sexo masculino, prematuridade e baixo peso (BRASIL, 2013). Devem ser considerados os seguintes sinais clínicos mais importantes para sepse em recém-nascidos: instabilidade térmica, desconforto respiratório, crises de apneia, respiração acidótica, hipotonia e convulsões, irritabilidade e letargia, sintomas gastrintestinais, icterícia idiopática, hipotensão, choque, convulsões, nistagmo e coma, palidez cutânea,

sinais de sangramento e até uma avaliação subjetiva (SILVEIRA, 2012).O diagnóstico clínico de disfunção orgânica se baseia na variação de dois ou mais pontos no escore Sequencial Organ Failure Assessment (SOFA) que nas novas atualizações apresenta-se de forma mais simplificada sendo chamado de "quick SOFA" (qSOFA). Trata-se de uma ferramenta apenas de triagem, para ser utilizada a beira do leito para identificar rapidamente pacientes adultos com maior probabilidade de ter desfechos clínicos desfavoráveis, se eles apresentarem infecção, não servindo para definir casos de sepse, pois para ser positivo, leva em consideração critérios clínicos como frequência respiratória maior ou igual a 22/incursões por minuto,alteração do nível de consciência ou pressão arterial sistólica menor ou igual a 100mmHg (MACHADO, 2016). Assim que o diagnóstico da sepse e estabelecido, devem-se tomar medidas terapêuticas imediatas. O principal tratamento da sepse é a antibioticoterapia. A seleção dos antibióticos deve ser baseada no momento do início (precoce ou tardia), na origem (hospitalar ou domiciliar), local da infecção, germe provável e ainda de acordo com o espectro de germes da UTI e sensibilidade habitual (STOLL, 2012).Alguns estudos já

vêm abordando aspectos sobre o desenvolvimento da tecnologia dura, que se refere exatamente à ideia trazida pelo senso comum, representada pelas máquinas, normas e estruturas organizacionais; que vem gerando um aumento na sobrevida de crianças com agravos de saúde de alta complexidade (UTI neonatal). Emergindo uma preocupação com a prestação de cuidados especiais norteados pela tecnologia leve, ou seja, por meio da troca de informações, da educação, que possibilitam estabelecer um maior vínculo entre profissionais da saúde e usuários para a promoção da saúde e melhor qualidade de vida do paciente dependente de tecnologia (PEREIRA, 2014). Nas últimas décadas, a maior sobrevida dos pré-termos de muito baixo peso (PTMBP), não tem sido acompanhada de redução do número de morbidades graves na UTI neonatal e no seguimento ambulatorial após a alta. Além de morbidades menores, é significativo o atraso grave no neurodesenvolvimento e/ou paralisia cerebrais, com elevados custos econômicos e sociais, particularmente nos países menos desenvolvidos. A *associação de sepse neonatal e maior risco de atraso* no neurodesenvolvimento nessa população, principalmente dificuldades no aprendizado, cognição, paralisia cerebral e déficits auditivo e visual, tem sido objeto de interesse no primeiro mundo. As infecções bacterianas e fúngicas continuam sendo uma causa importante de mortalidade neonatal. Aproximadamente 21% dos PTMBP apresentam sepse tardia, com altas taxas de mortalidade, principalmente por germes gram -negativos(HENTGES, 2014).Assim, propõe-se nesta pesquisa avaliar prevalência e os fatores de risco *associados à sepse neonatal precoce em recém-nascidos pré-termo da UTIN do Hospital Universitário* Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão, considerando a necessidade de conhecer o perfil epidemiológico da unidade,bem como os fatores associados ao problema, que acarreta altas taxas de morbimortalidade e consequências na infância.

Hipótese:
Há alta incidência de sepse neonatal precoce em recém-nascidos internados em unidade de terapia intensiva neonatal. Os fatores de risco associados a sepse precoce são principalmente infecções maternas e baixo peso ao nascer.

Metodologia Proposta:
Estudo transversal, retrospectivo, a ser realizado na Unidade Terapia Intensiva Neonatal – UTIN, do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUFMA). A coleta de dados será realizada no período de setembro a dezembro de 2017.O HUMI é um hospital de referência

estadual para gestações de alto risco. A Unidade possui 20 leitos e são admitidos em média 564 recém-nascidos por ano. De acordo com dados fornecidos pelo censo da UTIN, em 2016 foram registrados cerca de 300 casos de sepse neonatal precoce. Dessa forma, todas as crianças nascidas no HUMI e que deram entrada na UTI Neonatal do mesmo, com diagnóstico de sepse neonatal precoce dentro dos critérios da ANVISA (que inclui alterações clínicas do recém-nascido, histórico da mãe e hemocultura positiva) farão parte desta pesquisa, totalizando uma amostragem de 169 recém nascidos com erro de 0,05 e confiabilidade 95%. Os dados serão obtidos a partir dos prontuários dos recém-nascidos (RN) que estiveram internados na UTIN no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2016. Além disso serão utilizados dados do prontuário, da EPIMED (Programa de gestão de
gerenciamento clínico), ferramenta utilizada como sistema de informação clínica e epidemiológica do Hospital Universitário e da Comissão de Controle de Infecção Hospital do Hospital Universitário Materno Infantil – CCIH. A variável independente é o diagnóstico de sepse precoce. As variáveis dependentes a serem coletadas constam no instrumento I (Anexo A) desenvolvido pelo serviço da UTIN do HUMI. Este instrumento é constituído de duas partes principais: a primeira contém características maternas (identificação, dados sociodemográficos e obstétricos) e características neonatais (identificação, ocorrências do parto, dados de nascimento, dados antropométricos); e a segunda as informações relativas ao histórico de enfermagem do RN no momento da admissão na UTIN (oxigenação, hidratação, nutrição, eliminação, sono e repouso, motilidade,abrigo, integridade cutaneomucosa e física, regulação térmica, neurológica, hidroeletrolítica). Serão utilizados os dados do Laboratório de Microbiologia do HUMI que contém os exames laboratoriais desses pacientes, como: hemograma, PCR e hemocultura (dados também
acompanhados e anotados nas bases de dados da CCIH).

Critério de Inclusão:

Serão incluídos os recém-nascidos admitidos na UTI neonatal durante o ano de 2016, com diagnóstico de sepse neonatal precoce dentro dos critérios da ANVISA (2013), cuja evidência diagnóstica (clínica/laboratorial/microbiológica) ocorreu nas primeiras 48 horas de vida com fator de risco materno para infecção (bolsa rota maior que 18h; cerclagem; trabalho de parto em gestação menor que 35 semanas; procedimentos de medicina fetal nas últimas 72 horas; infecção do trato urinário (ITU) materna sem tratamento ou em tratamento a menos de 72 horas; febre materna (>37,5C)nas últimas 48 horas; corioamnionite; colonização pelo estreptococo B em gestante, sem quimioprofilaxia intra-parto, quando indicada (SCHRAG,2002). Observa-se também

no mínimo dois sinais clínicos do recém-nascido como: taquicardia fetal (>180 bpm), apgar 5 min <7, primeiro gemelar,ou mesmo, taquipneia, gemência, retrações torácicas, batimentos de asas nasais, apneia, letargia, febre ou hipotermia, icterícia sem outra causa determinante, vômitos e diarreia, ou ainda manifestações cutâneas, incluindo petéquias, abscesso e escleredema, associados aos fatores de risco maternos já citados. Sendo utilizado como "padrão ouro" as coletas e resultados das hemoculturas para confirmação do diagnóstico.

Critério de Exclusão:
Não serão incluídos recém-nascidos com sepse desenvolvida após 48h de internação, recém-nascidos cardiopatas, recém-nascidos de mãe HIV positivo ou com Infecções congênitas (TORCHS). Ausência de coleta e/ou resultado de hemocultura para confirmação do diagnóstico de sepse neonatal precoce nos prematuros também não serão incluídos na pesquisa.

Metodologia de Análise de Dados:
Os dados coletados serão processados no INSTAT, para posterior tratamento estatístico descritivo (médias e desvio padrão), formulação de gráficos e tabelas. Para as inferências analíticas faremos a comparação das proporções aplicando o teste Qui quadrado entre o diagnóstico de sepse precoce e os fatores de risco associados. Será utilizada também a análise por regressão logística para estudar a variabilidade em comparações múltiplas e, para identificar os grupos e/ou variáveis associadas a sepse precoce, aplicaremos o teste Poisson (a distribuição de Poisson é uma distribuição de probabilidade de variável aleatória discreta que expressa a probabilidade de uma série de eventos ocorrer num certo período de tempo se estes eventos ocorrem independentemente de quando ocorreu o último evento). Adotaremos como hipótese de nulidade p<0,05.

Objetivo da Pesquisa:
Objetivo Primário:
Conhecer a prevalência e os fatores associados à sepse neonatal precoce em recém-nascidos de uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

Objetivo Secundário:
Conhecer as características sociodemográficas da população em estudo;
Conhecer os principais agentes patogênicos envolvidos na sepse neonatal precoce;
Caracterizar os fatores associados à sepse neonatal precoce na população de estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores definem como: Os riscos deste estudo estão associados ao sigilo e confidencialidade relacionadas aos dados investigados. Entretanto, os pesquisadores garantem não divulgar a identificação dos dados durante o processo de divulgação.

Benefícios:

Os benefícios deste estudo incluem contribuir para estratégias posteriores de controle e prevenção de sepse precoce, possivelmente reduzindo as taxas de mortalidade decorrentes dessa afecção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A sepse neonatal ou Infecção Primária da Corrente Sanguínea (IPCS) é um dos quadros infecciosos mais frequentes no período neonatal e o que mais eleva à morbimortalidade. Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e tem como objetivo de conhecer a prevalência e os fatores associados à sepse neonatal precoce em recém-nascidos de uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. A coleta de dados será realizada no Unidade Terapia Intensiva Neonatal – UTIN, do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUFMA) a partir dos prontuários dos recém-nascidos (RN) que estiveram internados na UTIN e dos dados do sistema de informação clínica e epidemiológica do Hospital Universitário e da Comissão de Controle de Infecção Hospital do Hospital Universitário Materno Infantil – CCIH.

Considerando que o cuidado com o recém-nascido deve ser diferenciado, pois sua pele é a principal porta de entradas de microorganismos que causam infecções e a importância da atividades da equipe de enfermagem das unidades de tratamento intensivo neonatal e a CCIH em detectar possíveis falhas a fim de melhorar a qualidade de vida do RN, o estudo toma-se relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil garantindo o sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Dispensa do TCLE, Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013(item 3/ 3.3.

Recomendações:



UFMA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 2.307.027

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo atende aos requisitos da Resolução CNS nº. 466 /2012, sendo avaliado como APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_996376.pdf	14/09/2017 11:58:21		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	14/09/2017 11:53:33	CARINA SANTOS FARAY	Aceito
Outros	parecer_comic.pdf	14/09/2017 11:47:04	CARINA SANTOS FARAY	Aceito
Outros	RESPONSABILIDADEFINANCEIRA.pdf	14/09/2017 11:44:02	CARINA SANTOS FARAY	Aceito
Outros	TERMOCOMPROMISSO.pdf	14/09/2017 11:43:25	CARINA SANTOS FARAY	Aceito
Outros	TERMOANUENCIA.pdf	14/09/2017 11:42:15	CARINA SANTOS FARAY	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14/09/2017 11:39:49	CARINA SANTOS FARAY	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	14/09/2017	CARINA SANTOS	Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **E-mail:** cep@huufma.br

Orçamento	ORCAMENTO.docx	11:35:23	FARAY	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	14/09/2017 11:35:11	CARINA SANTOS FARAY	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	14/09/2017 11:32:29	CARINA SANTOS FARAY	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO LUIS, 29 de Setembro de 2017

Assinado por:
Rita da Graça Carvalhal Frazão Corrêa
(Coordenador)

ANEXO C – Comprovação de submissão do 1º artigo científico

Jornal de Pediatria

Characteristics of early neonatal sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original article
Keywords:	Sepsis; Newborns; Negative blood culture; Causes of Death.
Corresponding Author:	Carina Santos Faray UERJ BRAZIL
First Author:	Carina Santos Faray
Order of Authors:	Carina Santos Faray
	Melissa de Almeida Melo Maciel Mangueira
	Nilton Maciel Mangueira
	Rita da Graça Carvalhal Frazão Corrêa
	Nalma Alexandra Rocha de Carvalho
	Vanda Maria Ferreira Simões
	Márcio Neves Bóia
	Susana da Silva Figueira
Abstract:	Objective: Neonatal sepsis is one of the most common infectious conditions in the neonatal period and the one that most elevates morbidity and mortality. This study aimed to identify the risk factors for early neonatal sepsis and relate them to neonatal death. Method: This study is an observational study with a cross-sectional, retrospective and longitudinal design. A total of 160 newborns diagnosed with early sepsis and admitted to a Neonatal Intensive Care Unit were included. The data were analyzed in STATA 14.0 for descriptive and inferential analysis, involving the Chi tests -Square and Fisher's exact. Results: 40.6% of mothers had urinary tract infections. 56.9% had 3 to 5 prenatal consultations. 53.8% of the newborns were male, and 15% died of septic shock and prematurity. 128 blood culture collections (80%) were performed, with 126 (98.4%) negative and 2 (1.6%) positive results. Conclusions: The lower the weight of the newborn, the higher was the occurrence of death. Mothers diagnosed with ruptured amniotic sac had a more significant association with the deaths of newborns, and vaginal delivery was the variable that most increased the occurrence of death. No correlations were found between risk factors and blood culture results.
Suggested Reviewers:	Silvana Santigo da Rocha, Doutorado Professor, UFPI: Universidade Federal do Piaui silvanasantiago27@gmail.com
Opposed Reviewers:	