

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL**

**SEPSE NEONATAL EM UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO  
EPIDEMIOLÓGICAS, ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO**

**ROSABELLE BRAZ SIDRIM**

**Fortaleza-Ceará**  
**1999**

**ROSABELLE BRAZ SIDRIM**

**SEPSE NEONATAL EM UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO  
EPIDEMIOLÓGICAS, ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, para obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues

**Fortaleza-Ceará**

**1999**

S572s Sidrim, Rosabelle Braz

**Sepse neonatal em unidade de terapia intensiva:**  
características clínico epidemiológicas, etiologia e fatores de  
risco. / Rosabelle Braz Sidrim. - - Fortaleza, 1999.  
xix,137f.:il..

Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues  
Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará.  
Faculdade de Medicina.

1.Unidade de Terapia Intensiva. 2. Infecção Hospitalar 3.  
Sepse. 4. Infecções Bacterianas 5. Fatores Epidemiológicos  
6. Fatores de Risco 7. Recém-nascido.I. Rodrigues, Jorge  
Luiz Nobre (orient.). II. Título

CDD 618.9201

**SEPSE NEONATAL EM UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO  
EPIDEMIOLÓGICAS, ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Patologia.

Aprovada em: 21/10/1999

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues  
(Presidente)

---

Profa. Dra. Edna Maria de Albuquerque Diniz

---

Prof. Dr. Ivo Castelo Branco Coêlho

---

Profa. Dra. Lígia Regina Kerr Pontes

## DEDICATÓRIA

*Sílvia, Naiara e Pedro:*

*um tempo de convivência foi suprimido de nossas vidas, mesmo crianças vocês compreenderam e até nos incentivaram a não desistir.*

*Sidrim,*

*Você tudo aceitou, tudo tentou e tudo fez para que juntos alcançássemos esse objetivo; você foi demais....*

*A meus pais, Silvio e Rita,*

*pelo zelo, torcida e testemunho de vida de amor aos filhos.*

## AGRADECIMENTOS

- Ao **Prof. Dr. Jorge Luíz Nobre Rodrigues**, Professor Adjunto da Disciplina de Doenças Infecciosas do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, o meu agradecimento pelo norteamento dos objetivos e a orientação de como alcançá-los; por ter sempre esperado o melhor de mim e dado muito de si.
- À **Prof.<sup>a</sup> Rosa Maria Salani Mota**, Professora Adjunta do Departamento de Matemática e Estatística da Universidade Federal do Ceará e membro do Colegiado do Curso de Mestrado em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, reconhecida por seu alto nível profissional e de valores humanos, agradeço pela análise estatística dos dados desta pesquisa e as enriquecedoras discussões, em meio a tantos compromissos profissionais a época já assumidos.
- Ao **Prof. Dr. Francisco das Chagas Oliveira**, Professor do Departamento Materno Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará e então Diretor da Maternidade Escola Assis Chateaubriand pelo incentivo dado à mim e a todos que buscam o saber.
- Ao **Prof. PhD Talapala Govindaswamy Naidu**, Professor de Disciplina de Imunologia e atual coordenador do Curso de Mestrado em Patologia Tropical da Faculdade de Medicina-UFC, muito obrigada pelas brilhantes exposições e a afável convivência dentro e fora da sala de aula. Nunca o esquecerei.
- À **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Edna Maria de Albuquerque Diniz**, Professora Livre Docente em Pediatria do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo-EPM, **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lígia Regina Kerr Pontes**, Professora e Coordenadora do Curso de Mestrado em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará e **Prof. Dr. Ivo Castelo Branco Coêlho**, Professor Adjunto da Faculdade de Medicina do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará, um agradecimento especial pela honra de tê-los como examinadores desta

dissertação.

- Ao **Prof. João Macedo Coelho Filho**, Professor assistente do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelas preciosas sugestões na fase inicial da pesquisa..
- A **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marta Maria das Chagas Medeiros**, Professora Adjunta do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, exemplo de solicitude e dedicação ao ensino e à pesquisa, pelo apoio e efetiva colaboração no método da pesquisa.
- Aos **Professores, Dr.<sup>a</sup> Iacy Mendonça Almeida, Dr. José Ajax Nogueira Queiróz, Dr. Antonio Wilson Vasconcelos, Dra. Isabel Alencar B. Vasconcelos, Dr. Francisco Dário Rocha Filho, Dr. José Luciano Bezerra Moreira**, Professores do Curso de Mestrado em Patologia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela exemplo de dedicação ao magistério, ensinamentos, amizade de alguns e a torcida de todos pelo êxito dos seus alunos.
- À **Dr.<sup>a</sup> Alanna Mara Pinheiro Sobreira Bezerra**, então doutoranda do Curso de Medicina-UFC, pela árdua tarefa de coletar parte dos dados da dissertação e pela amizade compartilhada nesse período que parecia não findar nunca; meus agradecimentos.
- À Comissão de Controle de Infecção Hospitalar-MEAC-UFC pela ajuda no fornecimento das fichas dos RN's e em especial à **Antônia Célia Pinheiro Manroe**, Enfermeira, e à **Maria Gomes dos Santos (MARY)**, Secretária, pelo acolhimento e disponibilidade permanentes.
- À **Dr.<sup>a</sup> Roxiane Martins Monteiro**, Farmacêutica do Serviço de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas e Microbiológicas da MEAC-UFC e companheira do Curso de Mestrado, pelo auxílio no fornecimento dos resultados das culturas microbiológicas e por sua amizade.

- À **Dr.<sup>a</sup> Noélia Leal Lima**, Professora da Disciplina de Pediatria do Departamento Materno Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelas idéias na fase de elaboração do projeto de pesquisa.
- À **Dr.<sup>a</sup> Kátia de Pinho Pessoa Xavier**, médica da Unidade Neonatal-MEAC-UFC, pela amizade e a Contribuição na coleta de dados.
- Ao **Dr. Lúcio Aderaldo Cartacho**, médico infectologista, por me ter introduzido no “mundo” do Epi-info e por sua pronta disposição de colaborar.
- Aos **Drs. Paulo Alexandre Negreiros de Andrade**, então Médico da Unidade Neonatal-MEAC-UFC e aos Professores **Almir de Castro Filho** e **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rita Maria Cavalcante Brasil**, do Departamento Materno Infantil da Faculdade de Medicina-UFC, pelas críticas e sugestões bem-vindas.
- Ao **Dr. José Lindemberg Costa Lima**, Médico Hematologia do Hospital das Clínicas Walter Cantídio, pela sua gentileza e orientação quanto às referências bibliográficas em sua área, muito obrigada.
- À **Dr.<sup>as</sup> Verônica Rocha Tomé e Francisca Isabel Costa Souza**, Enfermeiras da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas Walter Cantídio-UFC, pelo apoio e colaborações oportunas.
- Às **Dr.<sup>as</sup> Verônica Maria Freire Pinto, Hortência Braga Albuquerque, e Heloísa Helena Vieira Ribeiro**, então na chefia do Ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas Prof. Walter Cantídio–UFC, pelo estímulo e por compreender minha ausência.
- À **Sr.<sup>a</sup> Paula da Paz Palácio**, Secretária das atividades de Pós-graduação do Departamento de Patologia e Medicina Legal, e demais funcionários do Departamento de Patologia e Medicina Legal, pelo apoio, carinho e trabalho dispensados aos alunos do Curso de Mestrado do DMLP.
- Aos companheiros do Curso de Pós-graduação, **Dr.<sup>s</sup>. Arão, Cecília, Cristiano, Fabrício, Iracema, Jânia e Júlio**, pela convivência prazerosa e o apoio recebido.



- À **Dr.<sup>a</sup> Maria Mônica Teixeira Montezuma**, médica da Unidade Neonatal do Hospital Geral Dr. César Cals, pela amizade, incentivo e disponibilidade em ajudar.
- À **Dr.<sup>a</sup> Lúcia Virgínia Carvalho de Aragão**, Enfermeira do Hospital Geral de Fortaleza, ex-enfermeira do extinto Berçário de Isolamento da MEAC-UFC, por sua amizade em todos esses anos até o presente.
- À **Dr.<sup>a</sup> Rivianny Nobre Arraes**, médica, pela revisão crítica oportuna.
- À **Norma de Carvalho Linhares**, Diretora da Biblioteca da Faculdade de Medicina e Centro de Ciências da Saúde pela formatação das Referências Bibliográficas deste trabalho.
- Aos assistentes administrativos **Edvaldo de Sousa Siqueira, Maria Gracilda Silva de Lima, Flávio Pereira Gadelha e Francisco Eliezer da Silva**, pelo carinho e trabalho no fornecimento de livros e revistas solicitadas.
- Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico-MEAC-UFC, **Ronaldo Martins**, então chefe do setor, **Marta, Júnior, Erasmo, Solange, Vânia, Jacinta e Lucineide**, meus agradecimentos pela carinhosa acolhida e trabalho no fornecimento dos prontuários médicos.
- Aos funcionários do Centro de processamentos de dados da MEAC-UFC, pela colaboração no fornecimento de alguns dados estatísticos.
- À **Ângela Maria Nogueira Chaves**, Secretária do setor de apoio ao cooperado da Cooperativa de Trabalho Médico de Fortaleza pela gentileza e presteza em providenciar as referências bibliográficas solicitadas e à própria UNIMED por oferecer aos médicos cooperados tão relevante benefício.
- Se não fosse a graça de **DEUS** no esforço e na palavra de todos vocês, não teria conseguido!

## EPÍGRAFE

*O prazer de sonhar só não é maior que  
o prazer de realizar os sonhos  
(Anônimo).*

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIG = adequado para a idade gestacional

BGN = bacilos gram-negativos

BI = bolsa íntegra

BR = bolsa rota

CCIH = Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CDC = "Center for Diseases Control and Prevention"

CONS = Staphylococci coagulase negativos

CPD = Centro de Processamento de Dados

GIG = grande para a idade gestacional

IG = idade gestacional

IRC = infecção relacionada a cateter

ITU = infecção do trato urinário

KEC = *Klebsiellae, Enterobacter, Citrobacter*

MEAC = Maternidade Escola Assis Chateaubriand

MRSA = Staphylococci metilino resistentes

MS = Ministério da Saúde

NICHHD = National Institute of Child Health and Human Development

NNISS = National Nosocomial Infection Surveillance System

OPS = Organização Pan-americana de Saúde

PCR = proteína C reativa

PIG = pequeno para a idade gestacional

RN = recém-nascido/recém-nascidos

RPM = rotura prematura das membranas

SAME = Serviço de Arquivo e Estatística Médica

SGB = Streptococcus beta-hemolyticus do grupo B

SUS = Sistema Universal de Saúde

UCIN = Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

UN = Unidade Neonatal

UTIN = Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal

WHO = World Health Organization

YNHH = Yale New Haven Hospital

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b>	Distribuição dos RN por exposição aos procedimentos no Centro Obstétrico, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	46
<b>Figura 2:</b>	Distribuição dos RN por exposição aos procedimentos na UTIN, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	47
<b>Figura 3:</b>	Etiologia da Sepse Confirmada na Coorte UTIN, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	49
<b>Figura 4:</b>	Sepse Neonatal por problemas maternos, MEAC-UFC, período de outubro de 1997 a abril de 1998.....	57
<b>Figura 5:</b>	Distribuição do tipo de sepse pelo peso ao nascer, coorte MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	61
<b>Figura 6:</b>	Distribuição da sepse na coorte pela idade gestacional, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	64
<b>Figura 7:</b>	Distribuição do desfecho na coorte de acordo com problemas clínicos neonatais, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	65
<b>Figura 8:</b>	Distribuição da sepse na coorte por tipo e exposição aos procedimentos na UTIN; outubro de 1997 a abril de 1998, MEAC-UFC.....	66
<b>Figura 9:</b>	Média e mediana do tempo de internação na UTIN dos RN da coorte, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	67

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b>	Distribuição dos problemas clínicos maternos, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.....	44
<b>Tabela 2:</b>	Distribuição dos patógenos isolados nos 70 episódios de sepse confirmada por data da hemocultura, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.....	50
<b>Tabela 3:</b>	Distribuição dos patógenos mais incidentes na sepse de acordo com a faixa de peso ao nascer, nos RN admitidos na UTI Neonatal da MEAC-UFC.....	52
<b>Tabela 4:</b>	Gêneros bacterianos mais prevalentes e mortalidade por faixa de peso, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.....	53
<b>Tabela 5:</b>	Tempo de surgimento dos episódios de sepse neonatal na UTIN, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.....	54
<b>Tabela 6:</b>	Frequência de sepse por peso e tempo de surgimento da sepse, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.....	55
<b>Tabela 7:</b>	Distribuição do desfecho pelo tipo de parto, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.....	56
<b>Tabela 8:</b>	Distribuição dos RN por tipo de sepse, idade gestacional e estado das membranas amnióticas maternas, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.....	59
<b>Tabela 9:</b>	Distribuição dos RN da coorte pela frequência, peso ao nascer e pelo tempo de surgimento do desfecho, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.....	62
<b>Tabela 10:</b>	Distribuição do desfecho pelo tipo de sepse e pela faixa de peso com a respectiva taxa de letalidade, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.....	63
<b>Tabela 11:</b>	Frequência dos óbitos neonatais por doenças maternas, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	69

<b>Tabela 12:</b>	Letalidade do desfecho por tempo de surgimento do desfecho, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	70
<b>Tabela 13:</b>	Características da sepse neonatal em UTIN coorte, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	71
<b>Tabela 14:</b>	Análise univariada dos fatores de risco relativos à mãe, à gravidez e ao parto para sepse neonatal em UTIN, MEAC-UFC, período de outubro de 1997 a abril de 1998.....	72
<b>Tabela 15:</b>	Análise univariada dos fatores de risco para sepse neonatal em UTIN relativos ao RN, MEAC-UFC, período de outubro de 1997 a abril de 1998.....	73
<b>Tabela 16:</b>	Análise univariada dos fatores de risco para sepse neonatal relativos aos procedimentos realizado na MEAC-UFC, período de outubro de 1997 a abril de 1998.....	74
<b>Tabela 17:</b>	Síntese dos fatores de risco significativos para sepse em UTIN de acordo com a análise univariada, MEAC-UFC, período de outubro de 1997 a abril de 1998.....	75
<b>Tabela 18:</b>	Fatores maternos e dos neonatos relacionados com a sepse neonatal pela análise multivariada, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	77
<b>Tabela 19:</b>	Fatores hospitalares relacionados com a sepse neonatal pela análise de regressão logística múltipla, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	78
<b>Tabela 20:</b>	Análise multivariada dos fatores maternos, do RN e hospitalares pela regressão logística múltipla, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.....	79

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b>	Definição das alterações clínicas e laboratoriais.....	34
<b>Quadro 2:</b>	Variáveis maternas, da gravidez e do parto.....	37
<b>Quadro 3:</b>	Variáveis relativas ao RN.....	38
<b>Quadro 4:</b>	Variáveis hospitalares: Centro Obstétrico.....	38
<b>Quadro 5:</b>	Variáveis hospitalares: UTIN.....	39



## SUMÁRIO

Lista de Tabelas	
Lista de Figuras	
Lista de Quadros	
Lista de Abreviaturas	
Resumo	
1 INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Considerações Gerais.....	1
1.2 Infecção Neonatal.....	3
1.3 Sepses Neonatal.....	9
1.3.1 Histórico.....	10
1.3.2 Características Clínico Epidemiológicas da Sepses Neonatal.....	12
1.3.3 Fatores de Risco.....	20
1.3.4 Relevância.....	26
2 OBJETIVOS.....	28
2.1 Objetivos Gerais.....	28
2.2 Objetivo Específico.....	28
3 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	29
3.1 A Instituição.....	29
3.1.1 A Unidade Neonatal.....	29
3.1.2 A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar.....	30
3.1.3 A Hemocultura, Contagem dos Leucócitos, Plaquetas e Dosagem de Proteína C Reativa.....	31
3.2 Casuística.....	32
3.3 Delineamento e Desfecho Clínico do Estudo.....	32
3.3.1 Formação da Coorte.....	35
3.3.2 Seguimento da Coorte.....	35
3.4 A obtenção dos Dados da Pesquisa.....	36
3.5 Análise Estatística.....	39
3.5.2 Análise Univariada de Fatores de Risco.....	40
3.5.3 Análise Multivariada.....	40

4 RESULTADOS.....	42
4.1 Casuística.....	42
4.2 Variáveis Clínico-Epidemiológicas.....	43
4.2.1 Variáveis Maternas, Gestacionais e do Parto.....	43
4.2.2 Variáveis do Neonato.....	45
4.2.3 Variáveis Hospitalares.....	46
4.3 O Desfecho.....	47
4.3.1 Incidência.....	47
4.3.2 Etiologia.....	48
4.3.3 Tempo de Surgimento do Desfecho.....	53
4.4 Associação das Variáveis Maternas, Gestacionais e do Parto com o Desfecho.....	55
4.5 Associação das Variáveis do Neonato com o Desfecho.....	60
4.6 Associação das Variáveis Hospitalares com o Desfecho.....	65
4.7 Evolução Intra-Hospitalar da Coorte.....	67
4.8 Análise Univariada.....	71
4.9 Análise Multivariada.....	76
5 DISCUSSÃO.....	80
5.1 Etiologia da Sepsé Neonatal.....	85
5.2 Preditores Independentes para Sepsé.....	96
6 CONCLUSÕES.....	103
SUMMARY.....	105
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	106
8 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA.....	125
9 ANEXOS E APÊNDICES.....	126

## RESUMO

A sepse neonatal é atualmente a infecção mais freqüente e importante causa de óbito de RN internados nas UTIN de países desenvolvidos. Para conhecer a dimensão desse problema em um Hospital Universitário de atendimento terciário localizado no Nordeste do Brasil, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de todas as crianças que nasceram e foram admitidas na UTIN no período de outubro de 1997 a abril de 1998. Uma coorte de 422 pares de recém-nascidos e suas respectivas mães foi formada; os RN foram seguidos do nascimento à alta ou óbito na UTIN ou até a idade de 28 dias enquanto internados na UTIN. Ao todo, cerca de 34 variáveis maternas, do neonato e procedimentos hospitalares foram pesquisadas em cada membro da coorte. Os testes estatísticos utilizados foram: Teste do Qui-quadrado e o Teste exato de FISCHER, cálculo do risco relativo com os respectivos intervalos de confiança. Em seguida procedeu-se a análise multivariada com transformação para logística dos fatores mais significativos ( $p < 0,05$ ). Ao final, cinco fatores foram selecionados como preditores independentes da sepse neonatal: cateterização venosa central (OR=8,7, IC95%=2,3 a 32,6), faixa ponderal 1000 a 1499g (OR=4,8, IC95%=2,3 a 9,9), transfusão de hemoderivados (OR=3,6, IC95%=1,8 a 7,4), gravidez única (OR=2,3, IC95%=1,0 a 5,4) e faixa ponderal 1500 a 2499g (OR=2,3, IC95%=1,3 a 4,0). A incidência de sepse na coorte foi de 40,4 para cada 100 RN admitidos (167/413). As bactérias mais prevalentes dos casos confirmados foram os bacilos gram-negativos; 67% dos episódios surgiram nos seis primeiros dias de vida. A internação dos RN com sepse foi 4,3 vezes superior a internação dos RN não acometidos. A mortalidade global foi de 25,59 para cada 100 RN admitidos, com letalidade de 41,31% e risco relativo de morte por sepse de 2,8. Este estudo poderá ser útil para futuras estratégias com vistas a diminuir a morbimortalidade por sepse neonatal.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Considerações Iniciais

Infecção é a penetração e a multiplicação de um agente infeccioso, vírus, fungo ou bactéria, no organismo humano ou animal (OPS, 1983). A doença infecciosa, definida como uma infecção clinicamente manifesta, é a resultante da interação entre os mecanismos agressores do agente infeccioso e os mecanismos de defesa do hospedeiro (OPS, 1983). Parte dessas doenças em seres humanos têm como causa microorganismos que constituem a flora microbiana normal humana (MURRAY, 1992).

As populações de maior susceptibilidade aos agravos infecciosos são o idoso, pela própria senectude (Diament & Focaccia, 1991) e o recém-nascido (RN), pela imaturidade do sistema imunológico (ST. GEME & POLIN, 1988; DONOWITZ, 1989; DINIZ, 1999).

Um dos principais conceitos que explica a vulnerabilidade do RN à infecção é imaturidade do seu sistema imunológico (TUNNICLIFF, 1910; ST. GEME & POLIN, 1988; REMINGTON & KLEIN, 1990; DINIZ, 1999). A exposição do leito vascular pela secção dos vasos do cordão umbilical e as características intrínsecas da pele do RN são peculiaridades que se juntam aos fatores que predispõem à infecção neste período da vida (PARMELLE, 1947).

De fato, a tendência do RN a infectar-se com bactérias comensais tais quais os estafilococos coagulase negativos e o curso quase sempre grave da sepse neonatal revelam a menor competência da defesa antibacteriana no período neonatal (FLEER et al, 1988).

Os conhecimentos acerca do sistema imunológico têm crescido exponencialmente (SORENSEN & MOORE, 1994). Segundo Fleer et al., (1988), testes mais específicos e mais sensitivos têm permitido a análise mais detalhada da função dos componentes essenciais dos sistemas de defesa antibacteriana do

hospedeiro neonato, identificando falhas no sistema de opsoninas (imunoglobulina IgG e complemento) e das células fagocitárias (leucócitos polimorfonucleares e fagócitos mononucleares).

No soro do RN as frações do complemento correspondem 50 a 70% do nível do adulto. Há mínima passagem transplacentária materno fetal desses componentes, conseqüentemente a atividade opsonizante necessária à fagocitose de bactérias encapsuladas está diminuída (JOHNSTON et al, 1979). A síntese dos fatores do complemento ocorre na vida intra-uterina e vai aumentando com o progredir da gestação, daí porquê, no prematuro, esses níveis são ainda menores (EDWARDS, 1986; RESENER et al., 1997)

A fibronectina, proteína de alto peso molecular sintetizada por células endoteliais, macrófagos, fibroblastos e hepatócitos, tem sido detectada em baixos níveis no plasma de fetos e RN em situações de *stress*, tais como asfixia, distúrbios respiratórios, trauma, sepse (HILL et al., 1986; YODER, 1991). Facilita a adesão da célula ao antígeno, promove interações intercelulares e amplia a função fagocitária dos macrófagos e polimorfonucleares (YODER & POLIN, 1992).

A falha na quimiotaxia é uma das mais consistentes disfunções dos polimorfonucleares do neonato (KLEIN et al, 1977). Notadamente em situação de *stress* há depleção da reserva de grânulos enzimáticos levando a uma deficiente quimiotaxia de neutrófilos e monócitos (FLEER et al, 1988). No entanto, a atividade metabólica dos leucócitos durante a fagocitose é satisfatória no RN hígido (PARK et al., 1970; ST. GEME, 1975; YODER & POLIN, 1992)

Estudos *in vitro* demonstram que os linfócitos T, essenciais para a resposta imune específica, estão reduzidos em 22% no sangue do cordão. O número de linfócitos no neonato é igual ou superior aos valores do adulto; no entanto, a relação linfócito T auxiliar/linfócito T supressor no sangue do cordão está diminuída em relação ao sangue adulto. Embora normal em número, a citotoxicidade dos linfócitos NK (células naturais assassinas), encontra-se significativamente diminuída no período neonatal (YODER & POLIN, 1992).

O linfócito B surge ao final do 1<sup>o</sup> semestre de vida fetal em número e

distribuição semelhantes ao do adulto. No período fetal há produção de anticorpos somente em situações onde há estímulo antigênico (CARVALHO et al, 1998).

Por volta da 22<sup>a</sup> semana gestacional, o transporte ativo de anticorpo, da classe IgG (somente), é desencadeado através da placenta, mas se estabelece em torno da 32<sup>a</sup> semana da gestação (Bascom, 1986); de modo que, o RN pré-termo nasce com níveis de IgG inferiores aos do RN de termo (YODER & POLIN, 1992; CARVALHO et al, 1998).

Uma vez exposto aos microorganismos bacterianos, a presença de determinados fatores de virulência em específicos patógenos, aumentará a severidade da infecção no RN (SIEGEL, 1985).

Portanto, o RN depende dos anticorpos protetores (IgG) maternos transferidos passivamente nos 2<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> trimestres da gestação e também dos anticorpos de todas as classes (IgA, principalmente), citocinas e outros imunomoduladores específicos e não específicos, solúveis ou celulares do leite materno para complementar sua capacidade de defesa frente às agressões por microorganismos (YODER & POLIN, 1992; GOLDMAN, 1993).

## **1.2 A Infecção Neonatal**

A transferência do parto de casa para o hospital no final do século passado para o início deste século foi influenciada pela propagação da idéia e do fato de que assim as complicações maternas diminuiriam. Se isto era verdade para a mulher, para o RN, essa mudança pouco contribuiria ainda para aumentar sua sobrevivência (McCORMICK & RICHARDSON, 1995).

O parto transformado em um evento médico-hospitalar, aliado ao surgimento das unidades de cuidados especiais neonatais, hoje denominadas Unidades de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN), criaram as condições para o surgimento das infecções hospitalares neonatais e atualmente, o

desenvolvimento cada vez maior de tecnologia médico-hospitalar invasiva e crescente utilização de antibióticos contribuem para o aumento da incidência e fatalidade das infecções hospitalares no mundo (GOLDMANN et al, 1978).

Após a II Guerra Mundial, diversas doenças que causavam morte na criança maior, foram controladas pelo saneamento básico, imunizações e antibióticos; a mortalidade neonatal tornou-se o maior componente da taxa de mortalidade infantil nos países desenvolvidos. Houve então maior pressão para que os problemas neonatais merecessem maior atenção. No final da década de sessenta surgiram abordagens novas e mais efetivas frente aos problemas respiratórios através do aprimoramento de suporte ventilatório. A neonatologia deixou de ser passiva para se tornar ativa e intensiva (SCHAFFERR & AVERY, 1979).

Desde então, os avanços terapêuticos, como o uso do surfactante exógeno e a expansão do número de UTIN, vêm aumentando a sobrevivência dos RN extremamente prematuros e de peso extremamente baixo, os quais pela maior necessidade de submissão aos procedimentos invasivos e pela maior tempo de exposição aos patógenos hospitalares são hoje os mais acometidos por infecções hospitalares (BALTIMORE, 1998).

Em condições normais, a primeira exposição do RN à flora bacteriana materna ocorre no trabalho de parto e durante a passagem através do canal de parto (MOORE, 1996a). Ao nascer, a colonização continua com novos microorganismos adquiridos pela mãe, no contato com familiares, pessoal do hospital e, ocasionalmente, com fômites e equipamentos (MOORE, 1996b).

A colonização bacteriana no RN antecede a infecção, a menos que ocorra inoculação direta de microorganismos, como pode acontecer à inserção de um cateter intravenoso com técnica inadequada (GOLDMANN et al, 1978; GOLDMANN, 1988). Entende-se por colonização, a presença da flora microbiana da pele e das membranas mucosas; enquanto, infecção é a invasão local ou sistêmica de microorganismos resultando em manifestações clínicas (KLEIN & MARCY, 1990).

No RN a termo, em condições de saúde e alimentado com leite

materno, as culturas do nariz, orofaringe, umbigo e reto no primeiro dia de vida são negativas. Por volta do terceiro dia, a mucosa nasal e o umbigo são colonizados predominantemente pelo *Staphylococcus epidermidis*; a faringe, pelo Estreptococo alfa-hemolítico; o reto, pela *E. coli*, *Lactobacilli* e anaeróbios (GOLDMANN et al, 1978).

Goldmann et al., (1988) verificaram ainda que RN colonizados por flora bacteriana normal têm diminuição significativa do risco de desenvolver infecção na UTIN, comparados aos RN que possuem flora bacteriana patogênica.

Já a colonização dos RN internados em UTIN exhibe um padrão diferente, conseqüente ao limitado contato com a mãe, à alimentação protelada, ao uso de antibiótico e exposição à microbiota da UTIN (MOORE, 1996b).

Sprunt et al., (1978) observaram que nenhum RN com colonização normal ou seja, com predominância de estreptococo-alfa hemolítico na orofaringe desenvolveu infecção; enquanto que infecções ocorreram naqueles RN sob colonização anormal da orofaringe por BGN, *S. aureus* e *S. epidermidis*.

Nos países industrializados, representados pelos Estados Unidos e Canadá, os patógenos que colonizam o trato genital inferior, vagina, cervix e o reto da gestante a partir da trigésima semana de gestação e que podem colonizar ou infectar o feto, são: *Lactobacilo spp*, *Corynebacterium spp*, *S. epidermidis*, Estreptococo, principalmente do grupo B, *Escherichia coli*, anaeróbios e *Cândida spp* (ST.GEME III & POLIN, 1983).

Diferentemente da infecção no adulto, a colonização e a infecção neonatal não transplacentária são ambos eventos hospitalares, caso o nascimento tenha ocorrido em ambiente hospitalar, independente do momento em que se manifestarem (PETER & CASHORE, 1990).

As infecções hospitalares no RN internado em unidades de pequeno e médio risco costumam ser de superfície, envolvendo boca, conjuntiva ocular e pele, embora possa ocorrer doença invasiva como pneumonias, sepse, meningite e osteomielite. Nas UTIN, infecções de pele, mucosas e a corrente sangüínea são os sítios mais comuns (KLEIN & MARCY, 1990).



Para St. Geme & Polin (1988), Gaynes (1996), Gotoff (1996a) a maioria dos casos de infecção nas primeiras 48 horas de vida tem como causadores microorganismos da flora bacteriana materna e a maioria dos casos das infecções após 48 horas de vida tem como causadores microorganismos da microbiota hospitalar, a qual constitui-se de cepas bacterianas virulentas e com maior resistência aos antibióticos (GOLDMANN et al, 1978; GOLDMANN, 1988).

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC-EUA), instituição criada em 1969, responsável pelo programa de padronização do controle e prevenção de infecção hospitalar (NNISS), considera todas as infecções que venham a ocorrer no período neonatal, do nascimento a vinte e oito dias de vida (OMS-USP, 1996), infecção hospitalar ou nosocomial; inclusive, àquela associada à rotura da membrana materna superior a 24 horas. A única exceção diz respeito as infecções congênitas sabidamente transmitidas pela via transplacentária como sífilis, rubéola, toxoplasmose, citomegalovirose (GARNER et al, 1988).

No Brasil, os critérios do CDC foram adotados pelas autoridades brasileiras até maio de 1998. A partir de então, o anexo II da portaria nº 2616 ditou a nova definição de infecção hospitalar no período neonatal:

*Toda infecção que ocorre no período neonatal é hospitalar, com exceção da infecção transmitida por via transplacentária ou associada à rotura de membrana materna superior a 24 horas* (BRASIL-MS, 1998).

A importância da distinção entre infecção no RN *de origem materna* e a infecção de *origem hospitalar* está na estratégia das medidas preventivas. A primeira requer ações no âmbito da assistência materno e fetal, enquanto a segunda requer medidas de prevenção, vigilância e controle de infecção no ambiente hospitalar (KLEIN & MARCY, 1990).

No Brasil, as comissões de controle de infecção hospitalar foram normatizadas e começaram a ser implementadas a partir de 1983, com a vigência da Portaria Ministerial nº 196/83MS (BRASIL-MS, 1983).

Em 1980, um inquérito nacional realizado pelo Colégio Brasileiro de Cirurgiões havia mostrado que apenas 2,66% dos hospitais pesquisados

registravam e controlavam as infecções hospitalares (Ferraz & Lima Filho, 1981) e os dados do Ministério da Saúde revelaram que a sepse hospitalar havia sido responsável por igual somatório de mortes causadas por sarampo, tétano, difteria, coqueluche, meningite tuberculosa e poliomielite, tornando-se um grave problema de saúde pública (BRASIL-MS, 1980).

Na América do Norte, desde 1958, o *American Hospital Association's Advisory Committee on Infection* recomendou a criação de comissões de controle de infecções hospitalares (EICKHOFF, 1978).

“Onde está nossa responsabilidade?”, foi o título do editorial da revista *American Journal of Disease of Children* (1962), sobre uma epidemia de gastroenterite em crianças ocorrida em Chicago-EUA, na qual foi constatado que os hospitais eram os reservatórios de *E. coli* 0111:B4, causadora da epidemia. Parece que, já a partir daquela época, o papel do hospital como possível gerador de processos infecciosos nos Estados Unidos da América estava estabelecido.

Um dos primeiros estudos norte-americanos a analisar as taxas de infecção hospitalar pediátrica foi o de Roy et al., (1962). Os autores chamaram atenção para taxas de infecção hospitalar mais elevadas em crianças com menos de um ano de idade, mostrando que mais da metade das infecções manifestavam-se após o sexto dia de internação. Nos anos 80, a média de infecção hospitalar em berçário nos EUA era de 0,3 a 1,7 para cada 100 pacientes admitidos (MAGUIRE et al, 1981; WELLIVER & McLAUGHLIN, 1984).

No estudo clínico-epidemiológico dos primeiros 41 meses de vigilância sistemática de infecção hospitalar realizado em UTIN pelo NNISS-CDC, com ênfase na origem da infecção, a incidência de infecção nosocomial foi de 24,6% nos RN hospitalizados por mais de 48 horas; 14% dessas infecções corresponderam a “bacteremia” (sepse), na qual os bacilos gram-negativos foram implicados em 48,4% e os *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus*, ambos implicados em 22,6%; a mortalidade entre os 766 RN sem infecção foi de 14%, e entre os 138 RN com infecção hospitalar foi de 33% (HEMMING et al, 1976).

Em unidades de tratamento intensivo neonatal, a incidência de infecção varia de acordo com o local e os critérios de diagnóstico, de 1,8 a 39,8 infecções

para cada 100 pacientes admitidos (GOLDMANN et al, 1981; MAGUIRE et al, 1981; HOOBKAMP-KORSTANJE et al, 1982; JARVIS, 1987; FORD-JONES et al, 1989; FLENIK et al, 1990; PETER & CASHORE, 1990; BECK-SAGUE et al, 1994).

Flenik et al., (1990) relataram uma taxa de 30 infecções para cada 100 pacientes admitidos na unidade neonatal de alto risco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Em São Paulo, Bousso et al., (1995) referiram uma taxa de infecção hospitalar de 24,6% nos RN internados na UTIN do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo no ano de 1993, e de 2,8% entre os RN internados no berçário de RN normais.

Jarvis (1987) ao analisar os dados do NNISS-CDC sobre infecções hospitalares na população pediátrica em hospitais americanos referentes a janeiro de 1970 a abril de 1986, em relação às unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN), encontrou como mais prevalentes, as infecções da pele e de superfícies, seguidas das pneumonias e “bacteremias”. A taxa global de infecção hospitalar nas unidades de cuidados intensivos neonatais no período foi de 5,9 a 30,4 por cada 100 pacientes admitidos.

Posteriormente, em um estudo conduzido pelo NNISS-CDC abrangendo 13.179 casos de infecções neonatais hospitalares em UTIN no período de 1986 a 1994, a corrente sangüínea foi o sítio de infecção mais freqüente em todos os grupos de peso estudados, seguida do trato gastrintestinal, olho, ouvido, nariz e faringe (GAYNES et al, 1996).

Em recente análise sobre infecções bacterianas na UTIN de um Hospital Universitário em São Paulo, a sepse foi a infecção nosocomial mais freqüente, com participação de 48% entre todas as infeções (NASCIMENTO, 1997).

### 1.3 Sepses Neonatal

A sepsis é a infecção de maior impacto no período neonatal, devido às elevadas taxas de morbidade e um evento clínico trágico, pela alta letalidade e as graves seqüelas (BENNET et al, 1981; ST. GEME & POLIN, 1988; FELGIN et al, 1992). Uma vez instalada pode evoluir para estágios clínicos progressivos e de difícil reversão (BONE et al, 1992).

Há vários termos para referir-se à sepsis: *infecção da corrente sanguínea*, *bacteremia*, e aos estágios do processo séptico: *sepsis severa*, *hipotensão induzida pela sepsis*, *choque séptico*, *disfunção de múltiplos órgãos*, *septicemia*, *síndrome séptica* entre outros (BONE et al., 1991). A definição e a utilização criteriosas desses termos é imperativa para melhor avaliação dos resultados das pesquisas clínico-epidemiológicas e ensaios sobre terapias convencionais e novas para sepsis (BONE et al, 1991; SÁEZ-LLORENS & McCracken, 1993).

Em agosto de 1991, no Estado de Illinois-EUA, foi realizada uma conferência entre os membros do *American College of Chest Physicians* e *Society of Critical Care Medicine*, para um consenso em torno da definição da sepsis e seus termos correlacionados que assim a definiu:

*Sepsis é uma resposta inflamatória sistêmica à infecção manifestada por dois ou mais, mas não somente, dos seguintes sinais ou sintomas clínicos: febre, hipotermia, taquicardia, taquipnéia, hiperventilação, leucocitose, leucopenia e neutrófilos jovens maior que 10% dos neutrófilos totais em esfregaço sanguíneo periférico, com ou sem isolamento de microorganismos no sangue (BONE et al, 1992).*

Para Gotoff (1996) os critérios de Bone et al., (1992) para o diagnóstico de sepsis na criança e particularmente no RN são inadequados e em futuro próximo deverão ser mais precisos.

Jafari & McCracken (1992), baseados na definição de sepsis

estabelecida no consenso de 1991 e nos escores fisiológicos de estabilidade pediátrica de Pollack et al., (1988), definiram a sepse pediátrica como: suspeita clínica de infecção, com evidente resposta inflamatória sistêmica à infecção, manifestada pelos seguintes sinais ou sintomas: taquicardia, taquipnéia, hipertermia ou hipotermia.

O NNISS-CDC define a infecção da corrente sangüínea como presença de quadro clínico de sepse concomitante ao isolamento de microorganismo ou presença de antígeno bacteriano no sangue e sepse clínica como presença de quadro clínico de sepse sem achado de microorganismo ou antígeno bacteriano no sangue (GAYNES et al, 1996). A sepse clínica foi incluída no programa de vigilância do CDC a partir de 1986 (GAYNES et al., 1996). Os sinais clínicos para a presunção e diagnóstico de sepse em crianças menores de 1 ano são: hipotermia, hipertermia, apnéia e bradicardia (BRASIL-MS-NNISS-CDC, 1994).

### **1.3.1 Histórico**

O primeiro caso de infecção bacteriana sistêmica neonatal foi descrito em 1925 na Alemanha por CORNÉLIA DE LANGE (DE LANGE apud DUNHAM, 1933).

O pioneiro estudo sobre sepse neonatal foi o de Ethel Dunham (1933) onde analisou 39 casos de sepse neonatal no período prévio a introdução dos antibióticos, de 1927 a 1932 no *New Haven Hospital*, Conn-EUA. Foi encontrada uma mortalidade de 90% entre os RN com sepse confirmada. Dunham (1933) chamou atenção para a importância do diagnóstico precoce na sepse neonatal:

*Se a causa da doença for precocemente definida e transfusões de sangue bem como outros tratamentos forem oferecidos, alguns desses recém-nascidos sobreviverão...*

Nyhan & Fousek (1958) deram seguimento ao estudo de Dunham (1933), ao estudarem retrospectivamente 106 crianças com menos de trinta dias,

que tiveram sepse confirmada internadas no *Grace-New Haven Community* no período de 1933 a 1957 (25 anos). A idade média dos RN por ocasião do diagnóstico de sepse foi de 9,6 dias de vida; 23,5% dos RN (25 no total) apresentaram sepse com menos de 48 horas de vida; das 106 crianças, 70 RN eram do sexo masculino e 36 do sexo feminino.

A mortalidade por sepse comprovada no período prévio à antibioticoterapia (1933 a 1936) foi de 90% e no período pós-introdutório à antibioticoterapia (1937 a 1957) foi de 67% (NYHAN & FOUSEK, 1958).

Gluck et al., (1966) estudando 117 RN, nascidos ou referenciados para o *Yale New Haven Medical Center* no período de julho de 1957 a dezembro de 1965, utilizaram características epidemiológicas até então não exploradas em estudos precedentes. Os RN foram distribuídos em *RN internos*, nascidos no próprio hospital e *RN externos* quando referenciados de outro hospital. A sepse foi classificada em *primária* (73 casos) ou *secundária* (25 casos) de acordo com a exposição ou não a procedimento “*manipulativo*” prévio ao diagnóstico. Os autores também distribuíram os casos de sepse primária por tempo de surgimento tal qual Nyhan & Fousek (1958) fizeram: 40 casos (54,7%) ocorreram com até 48 horas de vida e 33 casos (45,2%) após 48h de vida. A partir de 1962, últimos quatro anos do estudo, os RN passaram a receber atenção médica na então criada Unidade Neonatal de Cuidados Especiais (UCIN), precursora da UTIN (McCORMICK & RICHARDSON, 1995).

Freedman et al., (1981), no clássico artigo intitulado *A Half Century of Neonatal Sepsis at Yale: 1928 a 1978*, compilaram seus dados com os dos estudos já publicados por Dunham, Nyhan & Fousek, e Gluck et al; nos 239 casos de sepse neonatal confirmada ocorridas entre os anos de 1966 a 1978, a mortalidade foi de 26%; as bactérias mais prevalentes foram o SGB e a *E. coli* (32% dos casos, cada). Nesta análise comparativa da série, os autores concluíram que houve declínio nas taxas de incidência e mortalidade por sepse em menores de 30 dias de vida.

Gladstone et al., (1990) no último trabalho publicado sobre sepse no *Yale New Haven Hospital*, fizeram um levantamento de todos os casos de sepse

neonatal confirmada em 53.573 RN internados no período de janeiro de 1979 a dezembro de 1988 e encontraram 270 episódios em 225 RN. Foram incluídas no estudo sepse por fungos e por bactérias anaeróbias. O estudo de Gladstone et al., (1990) mostrou ainda a prevalência do SGB e a *E. coli* na etiologia da sepse neonatal no YNHH e o aumento na taxa de sepse nas últimas décadas causada por microorganismos considerados comensais.

Tal aumento deveu-se não à mudança da virulência desses agentes infecciosos, mas sim, à mudança na população de risco conseqüente ao sucesso na atualidade da reanimação e do suporte tecnológico aos RN de extrema prematuridade (GLADSTONE et al., 1990).

Os estudos do YNHH têm sido, segundo os próprios autores, úteis para ilustrar a etiologia da sepse neonatal no decorrer dos anos na ampla literatura médica sobre o tema (GLADSTONE et al, 1990).

### **1.3.2 Características Clínico Epidemiológicas da Sepse Neonatal**

A morbidade e mortalidade da sepse neonatal variam conforme as definições dos eventos médicos, da época, das características sócio-culturais da população, do nível de assistência médico-hospitalar, do tipo de hospital (hospital-escola, hospital público, hospital particular), do grau de heterogeneidade da população, da taxa de prematuridade na população, da taxa de baixo-peso, do tempo de internamento, da etiologia da infecção, da metodologia utilizadas, dos métodos de vigilância epidemiológica, da qualidade e do grau de eficiência médico-hospitalar, diante das intercorrências perinatais e maternas e de características intrínsecas do lugar onde o estudo é desenvolvido (JARVIS, 1987; SIMON et al, 1991; FERRARINI & CARVALHO, 1992; MOORE, 1996c).

Tendo em vista esses múltiplos fatores, comparações entre taxas de diferentes serviços e setores devem ser feitas com cautela (JARVIS, 1987; GOTOFF, 1996; BALTIMORE, 1998).

Na população geral de recém-nascido, a ocorrência de sepse neonatal bacteriana em países desenvolvidos é de 1 a 10 casos por 1000 nascidos-vivos. (SIEGEL & McCracken, 1981; PLACZEK & WHITELAW, 1983; SIEGEL, 1985; OHLSSON et al, 1986; ST. GEME & POLIN, 1988; KLEIN & MARCY, 1990; GLADSTONE et al, 1990; GERDES, 1994; FREIJ & McCracken, 1999).

Sua incidência é inversamente proporcional ao peso ao nascer, girando em torno de 25 a 40% entre neonatos com peso entre 500 a 1000g e de 12 a 14% entre os que pesam 1000 a 1500g (FANAROFF et al, 1992).

Hemming et al., (1976), no primeiro levantamento sobre infecção nosocomial em UTIN, mostraram que nos RN com peso ao nascer de até 1.499 gramas a incidência de infecção foi de 54%, enquanto nos RN com peso igual ou superior a 1.500 gramas a incidência foi de 15,3%.

Gladstone et al., (1990) verificaram as taxas de infecção da corrente sangüínea em RN internados na UTIN do YNH-EUA por faixas de peso ao nascimento. Essas taxas variaram de 0,11 a 17,2 casos de sepse por cada 100 RN saídos da UTIN.

Drews et al., (1995), ao analisarem prospectivamente a ocorrência de infecções neonatais em uma UTIN da Universidade de Freiburg-Alemanha no período de fevereiro de 1991 a janeiro de 1992, utilizando os critérios do NNIS-CDC para infecção nosocomial, mostraram a forte correlação da incidência de infecção neonatal com o peso ao nascer: dos 17 episódios de sepse, 10 (58,8%) ocorreram em RN  $\leq 1500g$ .

Em São Paulo, Sègre (1983) relatou a ocorrência de sepse em 36% das autópsias realizadas em RN no ano de 1982, no Serviço de Neonatologia do Hospital do Servidor Público Estadual.

No estudo de Gladstone et al., (1990) a mortalidade por sepse, definida como óbito neonatal ocorrido no período de até sete dias após a positividade da hemocultura, foi de 15,9%.

Simon et al., (1991) encontraram uma incidência de sepse neonatal de 5% entre 944 RN (632 prematuros/312 a termo) na UTIN do *University Children's*



*Hospital* em Kiel (Alemanha), ocorridas entre 1985 e 1989.

Ao analisarem a mortalidade por sepse na UTIN do *University Children's Hospital* entre os 944 RN (632 prematuros e 312 bebês a termo) durante o período de 1985 e 1989, encontraram uma taxa de morte de apenas 2% entre os RN com sepse precoce e de 0% (zero por cento) entre os RN que adquiriram sepse tardia. A baixa mortalidade por sepse, segundo os autores, deveu-se ao reconhecimento precoce do estado infeccioso e à utilização de uma nova combinação de antibióticos como terapia inicial para tratar a sepse neonatal (SIMON et al, 1991).

Sidrim et al., (1992), ao estudar a morbimortalidade neonatal associada a sepse confirmada em maternidade terciária, relataram uma taxa de 19,8%.

A taxa de mortalidade por sepse neonatal portanto, tem se situado entre 25 e 50% (PHILIP & HEWITT, 1980; SIEGEL & McCRACKEN, 1981; ST. GEME & POLIN, 1988; VESIKARI et al., 1989; GERDES, 1994, FREIJ & McCRACKEN, 1999).

Quanto às complicações da sepse bacteriana neonatal, elas são graves, porquanto pioram o prognóstico da doença: insuficiência cardíaca congestiva, coagulação intravascular disseminada e meningite (Felgin et al, 1992) incluem-se entre as mais importantes.

A meningite bacteriana incide mais no primeiro mês de vida do que em qualquer outro período (KLEIN & MARCY, 1990; KRUGMAN, 1991; FEIGIN et al, 1992; WISWELL et al, 1995).

A sepse e a meningite neonatal têm sinais clínicos similares, com freqüência ocorrem simultaneamente (Moore, 1996a) e têm em comum a etiologia e a patogênese (KLEIN & MARCY, 1990). A invasão bacteriana no sistema nervoso central, ou meningite bacteriana, ocorre em 9,7 a 40% dos casos de RN com sepse bacteriana (La Gamma et al, 1983; Gotoff, 1996; Moore, 1996a) e "é a mais importante lesão ou complicação da sepse no RN" (Krugman, 1991); é capaz de deixar seqüelas neurológicas como hidrocefalia, perda da visão, déficit neuro-psico-motor, distúrbios de linguagem em 25 a 50% dos RN afetados

(ALFVÉN et al, 1978; SIEGEL, 1985; FREIJ & McCracken, 1999).

Classicamente, o tempo transcorrido entre o nascimento e o início da doença, estabelece o tênue *marco* entre sepse neonatal precoce e sepse neonatal *tardia* (KLEIN & MARCY, 1990). Até hoje não há entre os autores uniformidade quanto ao limite de tempo a partir do qual a sepse passa a ser classificada em precoce ou tardia.

Placzek & Whitelaw (1983), estabelecem o tempo de até 48 horas para considerar sepse precoce. Stoll et al. (1996a) consideram sepse precoce quando o evento surge nas primeiras 72 horas de vida; Klein & Marcy (1990) adotam o intervalo de quatro dias entre o nascimento e o diagnóstico para sepse precoce; para St. Geme & Polin (1988) e Freedman et al. (1981), precoce é a sepse que surge nos RN menores de cinco dias. Moore (1996a) e Yancey et al., (1996) consideram sepse precoce aquela que ocorre nos primeiros sete dias de vida.

Gotoff (1996), ressalta que o termo *infecção neonatal precoce* deveria ser limitado às infecções com *patogenia* perinatal e início dos sintomas nos primeiros três dias de vida.

A *sepse neonatal precoce* nos países desenvolvidos tem incidência de 1 a 10 casos por 1.000 nascidos-vivos (YANCEY et al, 1996). Em geral apresenta um curso progressivo e fulminante principalmente em RN de muito baixo peso; envolve vários sistemas orgânicos e associa-se a complicações obstétricas, tais quais amniorrexe prematura, febre materna periparto, corioamnionite, eclampsia (SOMAN et al, 1985; KLEIN & MARCY, 1990). A mortalidade é de 15 a 50% e inversamente proporcional ao peso e ao tempo de surgimento dos sinais clínicos (KLEIN & MARCY, 1990).

A *sepse neonatal tardia* de é de instalação insidiosa, progride lentamente e associa-se mais freqüentemente à meningite.

Os patógenos envolvidos podem ser de origem materna, transmitidos pelo contato humano, provenientes do ambiente hospitalar, equipamentos ou materiais contaminados. A mortalidade é de 10 a 20% (KLEIN & MARCY, 1990).

A maioria dos episódios de sepse neonatal considerada de origem hospitalar está inserida no grupo da *sepse tardia* (BALEY & GOLDFARB, 1995). A sepse neonatal de origem hospitalar vem merecendo na atualidade, grande atenção dos neonatologistas por sua crescente proporção e gravidade entre as infecções neonatais (BALTIMORE, 1998). Esse tipo de sepse que ocorre de forma esporádica ou em epidemias, acomete mais os RN de baixo-peso, variando sua incidência de 20 a 33% em UTIN (GOTOFF, 1996).

Existem casos de sepse neonatal de *origem materna*, causada por microorganismos do trato genital materno, cujo início se dá *tardamente* e existem casos de sepse neonatal de *origem hospitalar* adquirida durante a reanimação na sala de parto, por exemplo, cujo início se dá *precocemente* (GOTOFF, 1996).

Os agentes etiológicos habituais da sepse são bactérias e fungos e menos comumente vírus e protozoários (GOTOFF, 1996). A prevalência bacteriana da sepse neonatal vem sofrendo influência do tempo, da localização geográfica, do nível sócio-econômico do lugar e do paciente e do nível e da qualidade do atendimento médico-hospitalar, inexistindo uma compreensão dos fatores que levam a essas variações (SIEGEL & McCracken, 1981; FREEDMAN et al, 1981; HARRIS & POLIN, 1983; ST. GEME & POLIN, 1988; BAKER & EDWARDS, 1990; GOTOFF, 1996).

Os patógenos mais freqüentes na sepse neonatal *precoce* são o *S. agalactiae* ou Estreptococos do grupo B (SGB) e a *E. coli* (Yancey et al, 1996), que presumidamente são transmitidos verticalmente para o filho no período perinatal (BALTIMORE, 1998). O SGB, a *L. monocitogenes* e a *E. coli* causam tanto a sepse precoce quanto a sepse tardia (Moore, 1996a); no entanto com apresentação e evolução clínicas distintas (ST. GEME & POLIN, 1988).

Já os *S. aureus* e BGN são responsáveis por 15 a 30% das sepses *tardias* (SIEGEL, 1985; KLEIN & MARCY, 1990). Entretanto, entre os RN de muito baixo-peso e internados por longo período em unidades de terapia intensiva neonatais, prevalecem os Estafilococos coagulase negativos (GOTOFF, 1996).

As espécies de estreptococos envolvidas na sepse neonatal têm variado de década para década. Os estudos feitos no YNHH, ilustram bem essas variações; de 1933 a 1943, predominou o estreptococo beta-hemolítico do grupo A (*S. pyogenes*); de 1944 a 1957 predominaram os estreptococos beta-hemolíticos do grupo A e B ; de 1958 a 1965 predominou o estreptococo beta-hemolítico do grupo D (subgrupo *Enterococcus*); de 1966 a 1978 predominou o SGB (*S. agalactiae*).

Nos Estados unidos, na década de 80, o SGB foi o patógeno responsável pela maioria das sepses precoces, enquanto nas sepses tardias o *S. epidermidis* foi a bactéria mais prevalente (ST.GEME III & POLIN, 1988).

As três situações de maior risco para sepse neonatal por SGB são: amniorrexe prematura por mais de 18 horas, febre materna periparto, e prematuridade (BOYER et al, 1983).

Ao final da gravidez 30% das gestantes estão colonizadas pelo SGB; 70% dos fetos dessas mães colonizadas pelo SGB sofrem colonização durante o trabalho de parto. Destes, apenas 1 a 2% (St. Geme & Polin, 1988) ou 0,5 a 1% segundo Gerdes, 1994 desenvolve quadro de sepse precoce.

O papel do *S. aureus* na gênese da infecção neonatal foi reconhecido desde o século passado. Surtos acontecem de forma cíclica de 20 em 20 anos (SIEGEL & McCracken, 1981). O *S. aureus* pode ser transmitido horizontalmente pela mãe por via aérea, mas na maioria das vezes a aquisição é hospitalar, através do contato com as mãos dos profissionais que assistem o RN (MOORE, 1996a).

Nos anos setenta surgiram as cepas de *S. aureus* metilino-resistentes (MRSA), responsáveis por surtos infecciosos em neonatos causados quando falham as medidas de prevenção de infecção, particularmente aquelas relacionadas à lavagem de mãos (STEERE & MALLISON, 1975; NELSON, 1988; FELGIN et al, 1992).

Os estafilococos coagulase negativos (CONS) são bactérias ubíquas, adquiridas precocemente na vida extra-uterina. Colonizam a pele, o trato

respiratório e o trato gastrointestinal (D'ANGIO et al, 1989). Por fazerem parte da flora bacteriana de diversos tecidos, deve sempre ser descartada a possibilidade de contaminação bacteriana em cultivos bacterianos. Das 21 espécies de CONS classificadas, os mais encontrados são: o *S. epidermidis*, o *S. saprophyticus* e o *S. hemolyticus* (GOTOFF, 1996). Os avanços no suporte de vida favoreceram o surgimento de infecções por esses germes antes não considerados patogênicos (GOTOFF, 1996).

Das três espécies, o *S. epidermidis* é o que demonstra maior importância clínica em neonatos. Um dos seus fatores de virulência é a produção de uma substância chamada *slime*, que detém a propriedade de aderir-se aos cateteres, protegendo-os da ação antibiótica; outra propriedade do *slime* é a de interferir na quimiotaxia e na resposta celular imune do hospedeiro (HALL, 1991).

Placzek & Whitelaw (1983), relataram que o *S. epidermidis* respondeu pela etiologia de 56% dos casos das sepses tardias em UTIN inglesa.

Dados de 18 anos de vigilância de sepse neonatal hospitalar pelo NNISS-CDC em UTIN nos EUA, mostrou o envolvimento do *S. epidermidis* em 51% dos casos, 88% dos quais associados ao uso de cateteres vasculares venoso e umbilical (GAYNES et al, 1996).

A *E. coli* é o principal patógeno gram-negativo na etiologia da sepse e da meningite neonatais em países desenvolvidos (GOTOFF, 1996). Tal qual o que ocorre com o RN infectado pelo SGB, o RN portador de infecção por *E. coli* tem sempre na história materna, infecção recente do trato urinário, febre materna, rotura prolongada de membranas, endometrite pós-parto, gemelaridade, anomalias congênitas ou defeitos inatos do metabolismo (GOTOFF, 1996). Sua virulência é expressa pelo antígeno da sua parede (150 antígenos O) e o antígeno capsular (100 antígenos K), dos quais o mais potente é o K1 (GOTOFF, 1996). A *E. coli*, nas últimas três décadas, mantém-se em segundo lugar na etiologia da sepse neonatal (FREEDMAN et al, 1981).

Os gêneros *Pseudomonas* e as Enterobacteriaceae, *Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, e *Klebsiellae*, comportam os BGN de interesse para a neonatologia. O RN em UTIN é facilmente colonizado pelas

Enterobacteriaceae, cujo grupo mais importante é o “KEC” (*Klebsiellae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*).

O trato gastrointestinal é o maior reservatório dessas bactérias que são transmitidas para outros RN da UTIN, através das mãos dos profissionais que os assistem (ST. GEME, 1975).

Devido ao fato dos anticorpos maternos da classe IgM não atravessarem a placenta e por serem eles justamente os que atuam sobre estas bactérias, as BGN são ainda mais ameaçadoras para o RN (WILSON, 1990).

O risco de infecção por BGN no RN internado em UTIN, depende das condições do hospedeiro, da virulência e grau de contaminação por BGN presentes no ambiente em um dado momento (GOLDMANN, 1988).

No final da década de 1970, os bacilos gram-negativos (BGN) foram os maiores responsáveis pela sepse nosocomial em UTIN norte-americanas (GOLDMANN et al, 1978). Mais recentemente, em um dos maiores estudos sobre a etiologia da sepse em UTIN desenvolvido pelo NNIS-CDC baseado em 18 anos de vigilância (1986 a 1994), o envolvimento de bactérias gram-negativas foi encontrado em apenas 10% das infecções da corrente sanguínea (GAYNES et al, 1996).

Estudos realizados na América Latina mostram a predominância dos bacilos entéricos gram-negativos na sepse neonatal (SIEGEL & McCracken, 1981). MORENO et al, (1994), em longo acompanhamento do perfil bacteriano da sepse e meningite bacteriana neonatal no *Hospital del Niño* (Panamá), encontraram predominância de BGN, principalmente espécies de *K. pneumoniae* e *E. coli*, representando 61% do total das infecções.

No Brasil, a escassez de publicações, dificulta a menção dos dados representativos do país em relação a etiologia da sepse neonatal.

Em São Paulo, Sègre (1983) ressaltou a imprecisão dos nossos dados mas sinalizou para a predominância dos bacilos gram-negativos e do *S. aureus* na etiologia da sepse neonatal no nosso meio.

Em Fortaleza, Xavier et al. (1992) estudaram o perfil bacteriano das 327 hemoculturas com isolamento de microorganismos realizadas em RN internados na Unidade Neonatal da MEAC-UFC-Ce, de julho de 1990 a junho de 1992 e detectaram importante mudança no perfil bacteriano das sepse neonatais. Os dados foram distribuídos em períodos e comparando os primeiros 12 meses com os 12 últimos meses do estudo obtendo-se: *S. aureus* e o *S. epidermidis* foram isolados em 50,3% e 16,5% das hemoculturas no primeiro e segundo período respectivamente; *Pseudomonas spp* em 10,2% e 22,29% respectivamente; *Klebsiellae spp* em 11,2% e 31,6% respectivamente; a *E. coli* em 7,4% e em menos de 1%, respectivamente.

Bactérias anaeróbicas foram encontradas em 1 a 25% de todas as hemoculturas de neonatos com sepse, geralmente em associação à corioamnionite materna (CHOW et al, 1974; NOEL et al, 1988). Sua presença é estimada em 1,8 casos para 1000 nascidos-vivos, enquanto a mortalidade é estimada em 4% dos acometidos (CHOW et al, 1974).

Surtos de infecções virais em unidades neonatais são pouco citados, embora o problema exista. Os reservatórios da infecção estão nos profissionais de saúde, parentes, RN infectados e transfusões de hemoderivados (DONOWITZ, 1989).

### **1.3.3 Fatores de Risco**

A ocorrência da infecção no RN é resultante da interação de diversos fatores como: nível sócio-econômico, flora vaginal materna (Felgin et al, 1992), complicações obstétricas (Moore, 1996a), concentração de anticorpos protetores (Krugman, 1991), grau de maturidade dos mecanismos de defesa do hospedeiro, virulência dos patógenos (Siegel & McCracken, 1981), idade gestacional, peso ao nascer, exposição a procedimentos invasivos (Hemming et al, 1976; Maguire et al, 1981; La Gamma et al, 1983; Gladstone et al, 1990; Krugman, 1991), tempo de permanência hospitalar, anomalias congênitas (Siegel, 1985; Gotoff, 1996),

nota de Apgar ao nascer, tipo de gravidez (única/múltipla) (Pass et al, 1980; Edwards et al, 1981), sexo (Washburn et al, 1965; Felgin et al, 1992; Gotoff, 1996) entre outros fatores.

O parto prematuro, desencadeado ante da 37ª sem, que ocorre em 7 a 10% de todas as gestações (Cowles & Gonik, 1992) leva à interrupção da transferência passiva para o concepto de anticorpos específicos maternos contra patógenos de sua flora vaginal aumentando o risco de infecção e mais ainda se suas superfícies, quando já colonizadas, sofrerem solução de continuidade (SIEGEL & McCracken, 1981).

Prematuros extremos, menores de 31 semanas de gestação, que atualmente estão reanimados com sucesso, têm ainda maior risco de contrair infecção pela maior exposição aos procedimentos invasivos e menor resposta imunológica (GLADSTONE et al, 1990).

A corioamnionite clinicamente sintomática ocorre em 1% de todas as gestações (Cowles & Gonik, 1992) e, nestes casos, o risco para sepse confirmada no RN é de 3 a 5% (ST. GEME et al, 1984). O diagnóstico é feito na conjunção de febre materna intraparto (Gotoff, 1996) e dois ou mais dos seguintes sinais: taquicardia fetal, útero doloroso, secreção vaginal fétida, leucocitose materna (YANCEY et al, 1996). Culturas de líquido amniótico positivas foram obtidas em até 15% dos partos prematuros cujas membranas maternas estavam íntegras (COWLES & GONIK, 1992).

Quinn et al. (1987) encontraram forte correlação de corioamnionite com aborto, prematuridade e baixo-peso. Microorganismos da flora vaginal ascenderiam pelo canal de parto, fonte de substratos do ácido anacrônico e da enzima fosfolipase A2, estimulando a síntese de prostaglandinas e assim seriam capazes de desencadear o trabalho de parto ou infectar a mãe e o concepto (COWLES & GONIK 1992).

A infecção do trato urinário (ITU) na mãe é a complicação médica mais comum na gravidez; na forma assintomática apresenta uma incidência de 4 a 7% das gestantes (COWLES & GONIK, 1992). Presume-se que a ITU leve ao desencadeamento do trabalho de parto prematuro e a corioamnionite (Naeyer,



1979), aumentando em duas vezes a incidência de RN de baixo-peso (Cowles & Gonik, 1992) e a taxa de morte neonatal (NAEYE, 1979). No final da gravidez, como toda infecção bacteriana, aumenta o risco de sepse neonatal (MOORE, 1996a).

A rotura prolongada das membranas maternas (RPM) permite a ascensão da flora bacteriana vaginal para a cavidade uterina e a conseqüente colonização do feto, facilitando a infecção deste e da gestante (BLACKMAN et al, 1986). A sepse neonatal associada a RPM, atinge em maior proporção RN prematuros DAIKAKU et al. (1981); ARAÚJO et al. (1989); LEVINE (1991); MATALOUN et al. (1997).

A anóxia perinatal, (nota de Apgar no quinto minuto  $\leq 5$ ) na presença de RPM é fator preditivo positivo para sepse neonatal (ST. GEME et al, 1984; SOMAN et al., 1985; REMINGTON & KLEIN, 1990).

O RN de sexo masculino, além de infectar-se com freqüência de duas a seis vezes maior que o RN de sexo feminino (Washburn et al, 1965; St. Geme et al, 1984; Feigin et al, 1992), morre mais (Feigin et al, 1992), mesmo considerando ser maior o número de nascimento de crianças do sexo masculino.

Washburn et al. (1965) analisaram os registros do *Johns Hopkins Hospital* em Baltimore-Maryland-EUA, concernentes ao sexo de indivíduos que tiveram sepse (menores de 15 anos de idade) e meningite (indivíduos de todas as idades) durante os anos de 1930 a 1963 e encontraram uma preponderância do sexo masculino em relação ao feminino.

Gestações gemelares predis põem a sepse por SGB, e o primeiro gemelar costuma ser o mais susceptível. Há pelo menos três situações desfavoráveis associadas à gestação múltipla que indiretamente se relacionam à infecção neonatal: a rotura prolongada das membranas, o parto prematuro e o retardo do crescimento intra-uterino (PASS et al, 1980; EDWARDS et al, 1981; GERDES, 1991; GOTOFF, 1996).

A instituição de tratamento antibiótico por muitos profissionais sem que na realidade exista definitivamente o diagnóstico de sepse, deve-se ao alto risco

de morte e ao curso freqüentemente fulminante da sepse neonatal (GERDES, 1991). Estima-se que para cada caso de sepse confirmada em crianças internadas em UTIN haja de 11 a 23 RN não infectados sob tratamento antibiótico em UTIN (PHILIP & HEWITT, 1980). O uso profilático dessas drogas tem sido apontado em muitos estudos como fator de risco para sepse neonatal (BALEY & GOLDFARB, 1995). O uso criterioso de antibiótico em RN internado em UTIN, advertem os autores, evitaria a alteração da flora normal e sua substituição por flora hospitalar, geralmente mais agressiva e mais resistente a antibióticos e a toxicidade medicamentosa (BENNET et al, 1982; DONOWITZ, 1989; BALTIMORE 1998).

Muitos autores creditam o aumento da prevalência do CONS nas infecções em UTIN ao uso de antibióticos de amplo espectro de ação, à nutrição parenteral, principalmente a emulsão de lipídios, e à utilização de outras tecnologias invasivas facilitadoras da penetração bacteriana no leito vascular (Gotoff, 1996), concomitantemente ao aumento da permanência hospitalar de minúsculos pacientes em UTIN (HEMMING et al, 1976; BENNET et al, 1981; MAGUIRE et al, 1981; SIEGEL, 1985; FREIJ & McCRACKEN, 1999).

Vários autores relatam haver detectado bacteremia nos RN pós exsangüíneotransfusão contudo a maioria desses neonatos não apresentaram manifestações clínicas de sepse (NELSON et al, 1965; SARKAR et al, 1993).

Fluidos intravenosos raramente são contaminados intrinsecamente mas durante o preparo podem vir a contaminar-se (MOORE, 1996c). *K. pneumoniae* e *Enterobacter cloacae* podem ser contaminantes de fluidos parenterais e desse modo ser responsáveis por alguns surtos de sepse em UTIN (FELGIN et al, 1992).

Em 86% dos RN com peso abaixo de 1250g, faz-se necessário pelo menos uma transfusão de sangue (GRIFFIN et al, 1988). A transmissão de agentes virais em RN através das transfusões de sangue e seus derivados é bem estabelecida (DONOWITZ, 1989; FALLOON & PIZZO, 1990).

No Brasil, Silva (1993), e Nascimento (1997) identificaram a transfusão de hemoderivados como um dos fatores independentes mais significantes

relacionados a sepse neonatal de origem hospitalar. De fato, a infusão de células halógenas ou proteínas plasmáticas além de oferecer risco para transmissão de doenças infecciosas têm ação imunomoduladora. As reações transfusionais, como urticária, e doença enxerto *versus* hospedeiro mediada por anticorpos são respostas pós transfusionais reconhecidas. Evidências clínicas e laboratoriais estão dando conta de um efeito imunossupressor e de imunotolerância de grau variado entre outros efeitos, os quais seriam doses dependentes (BLUMBERG et al., 1990; KLEIN, 1996)

Sondas nasogástricas e orogástricas servem como porta de entrada e de super colonização de patógenos no trato gástrico intestinal (MOORE, 1996c). Estudos acerca dos riscos do uso de sondas orogástricas e sua relação com a sepse neonatal, na opinião de Moro et al., (1996), têm sido escassos. Esses autores observaram que a chance para sepse neonatal no RN exposto a este fator foi de 3,7 vezes (“Odds ratio”), sem relação com o tempo de exposição quando este foi superior a 5 dias.

A venóclise periférica através de agulha ou escalpe, tipo *butterfly*, além de procedimento doloroso, quebra a barreira cutânea criando uma potencial porta de entrada para microorganismos, aumentando esse risco em múltiplas tentativas (MOORE, 1996c; RICHTMANN, 1997).

Há risco para infecção no uso de todos os tipos de cateteres: umbilical venoso ou arterial, percutâneo, central e arterial radial (BALTIMORE, 1998). Os *S. epidermidis*, *S. aureus*, BGN e fungos (*Cândida*) são os patógenos implicados na sepse associada ao uso de cateteres vasculares (GOTOFF, 1996). Plazek & Whitelaw (1983), na Inglaterra, em uma revisão de 1000 admissões consecutivas na UTIN no período de 1979 a 1982, relataram que 50% das sepses neonatais associaram-se a uso de cateter intravascular.

O uso do ventilador mecânico é o segundo maior fator que predispõe o RN à infecção (GAYNES et al, 1996). A entubação traqueal paralisa o *clearance* ciliar, abole o reflexo da tosse e oferece uma interface para a colonização do trato respiratório inferior por bactérias das vias aéreas superiores (KLEIN & MARCY, 1990). Contaminação dos circuitos do ventilador e durante o seu manuseio

podem resultar em pneumonia ou sepse (KLEIN & MARCY, 1990). Existe correlação entre o aspirado traqueal e a sepse nas primeiras 12 horas de entubação. Após esse período, torna-se difícil diferenciá-lo de uma colonização (GERDES, 1991).

Moro et al, na Itália (1996), executaram um trabalho multicêntrico envolvendo 49 UTIN e 17 Unidades de Médio Risco a fim de estimar a incidência de sepse neonatal de origem hospitalar (diagnosticada após 48 de vida) e identificar os fatores de risco para a doença. Os autores concluíram após análise de regressão logística múltipla, que a cateterização umbilical com duração superior a 5 dias, a ventilação mecânica por mais que 5 dias, o peso ao nascer igual ou menor que 2500g, uso de sonda oro-gástrica e nutrição parenteral comportaram-se como preditores independentes para sepse neonatal de origem hospitalar.

A internação prolongada em UTIN favorece ao crescimento de bactérias gram-negativas em todos os sítios de colonização do neonato (GOLDMANN et al, 1983). Em estudo publicado em 1981 Goldmann et al, 1983 concluíram que 100% dos RN com internação prolongada (maior que 30 dias) são universalmente colonizados por cepas bacterianas hospitalares gram-negativas.

O subdimensionamento do ambiente físico e a superlotação nas unidades de tratamento intensivo neonatal também têm sido imputados como fatores de risco para a ocorrência de infecção hospitalar neonatal (MOORE, 1996c). Maior espaçamento entre os leitos, o aumento no número de pias, boa ventilação ambiental, profissionais em número apropriado e principalmente obediência às instruções e normas de controle de infecção hospitalar, por parte de todos os profissionais que trabalham em unidades neonatais, demonstram queda nos índices de infecção hospitalar neonatal (GOLDMANN, 1989).

Goldmann et al. (1981) compararam as taxas de infecção hospitalar neonatal antes e após a transferência da área física da UTIN do *Children Medical Center-Harvard Medical School* (EUA). A nova UTIN teve a área de cada leito ampliada em três vezes, o número absoluto e relativo de enfermeiras aumentou. O ar ambiente passou a ser filtrado 12 vezes por hora, enquanto que na antiga

UTIN não havia controle sobre a qualidade do ar. As taxas de infecção caíram de 5,2 casos de infecção por 100 altas na antiga UTIN para 0,9 casos de infecção por 100 altas na nova UTIN.

#### 1.3.4 Relevância

Publicações médicas enfatizam a necessidade de pesquisas clínico-epidemiológicas para embasarem as estratégias de prevenção e controle das infecções de origem hospitalar (SÈGRE, 1983; JARVIS, 1987; OHLSSON & VEARNCOMBE, 1987; FREIJ & McCracken, 1999).

HEMMING et al., enunciaram em 1976: *Informações adicionais sobre riscos específicos para infecção entre os procedimentos de diagnóstico e terapêuticos comuns nas unidades de cuidados neonatais ajudariam a planejar medidas mais eficazes para o seu controle.*

Bennet et al. (1981), em estudo comparativo temporal, detectaram aumento na incidência de sepse neonatal e afirmaram ser indispensável a monitorização constante da septicemia neonatal para a identificação de novos fatores predisponentes. Jarvis (1987) afirma que para diminuir as taxas de infecções nas unidades de cuidados intensivos neonatais é preciso identificar os fatores de risco em estudos onde as variáveis de confusão possam ser controladas. Moreno et al. (1994) afirmaram, ao final de um estudo sobre sepse e meningite neonatal, que informações a respeito de etiologia e do curso clínico da sepse neonatal são ainda escassas na América Latina. Gaynes et al. (1995), ao estudarem os dados de 13.179 casos de infecção hospitalar neonatal coletados em 99 hospitais norte-americanos participantes do NNISS-CDC, de 1986 a 1994, concluíram que a sepse neonatal é na atualidade a infecção hospitalar mais freqüente em todas as faixas de peso, devendo merecer maior vigilância e prevenção.

O Grupo Colaborativo de Estudos Perinatais (GRUPO, 1996), ao realizar um estudo sobre causas da morbimortalidade de RN em 9 unidades

neonatais do Município de São Paulo, ressaltou a importância de trabalhos que pesquisam as possíveis causas dos coeficientes de mortalidade, morbidade e letalidade nesta faixa etária.

Dentro deste contexto é que resolvemos fazer uma pesquisa no sentido de verificar qual é a situação clínico-epidemiológica de sepse na Unidade de Terapia Intensiva da MEAC-UFC.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos Gerais**

- Estudar as características clínico-epidemiológicas da sepse neonatal em uma população de RN admitido nas Unidades de Cuidados Intensivos da MEAC-UFC.
- Analisar a etiologia da sepse bacteriana e os microorganismos mais prevalentes em uma população de RN admitido nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais da MEAC-UFC.

### **2.2 Objetivo Específico**

- Identificar os fatores de risco materno, do neonato e relativos aos procedimentos hospitalares invasivos e de suporte, preditores da sepse neonatal em recém-nascidos admitidos nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais da MEAC-UFC.

## 3 CASUÍSTICA E MÉTODO

### 3.1 A Instituição

A Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) é um hospital-escola de nível terciário que juntamente com o Hospital Universitário Walter Cantídio formam o complexo hospitalar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Como todo hospital universitário, presta assistência médico-hospitalar materno-infantil a nível terciário à cidade de Fortaleza e responde pelo ensino teórico-prático nas diversas áreas do conhecimento biomédico.

A maior parte de sua clientela é proveniente do Sistema Único de Saúde Pública (SUS) e uma pequena parcela de convênios com empresas e cooperativas médicas. O atendimento abrange o serviço ambulatorial, hospitalar e de emergência nas áreas de ginecologia e obstetrícia. O serviço de neonatologia é voltado para assistência aos 650 neonatos em média nascidos na MEAC mensalmente.

#### 3.1.1 A Unidade Neonatal

Por ocasião do presente estudo, a Unidade Neonatal (UN) cuja área física é separada dos demais setores hospitalares, dispunha de uma UTIN com capacidade para 12 leitos, UTIN A, uma segunda UTIN com capacidade para 10 leitos, UTIN B, uma Unidade de Médio Risco (UII) com 15 leitos, uma Unidade de Observação (UI) com 17 leitos, uma sala para amamentação, dois consultórios para seguimento pós-alta (*follow-up*) e demais setores de apoio como sala de reunião, secretaria e chefias médica e de enfermagem. É freqüente a superlotação em todos os setores da UN, notadamente nas UTIN.



O banco de leite localiza-se fora da UN. A UN oferece treinamento para médicos residentes de Pediatria e de Neonatologia apoiada por convênio entre a MEAC-UFC-MEC.

A distribuição dos médicos e enfermeiras nas UTIN é variável, sofrendo redução em mais de 50% na proporção de médicos e enfermeiras nos turnos da tarde, noite, em feriados e finais de semana.

De segunda a sexta-feira, no período da manhã, a UTIN A funciona com um pediatra diarista para cada quatro leitos (1:4) e uma enfermeira diarista para cada seis leitos (1:6) enquanto a UTIN B funciona com um pediatra diarista para cada cinco leitos (1:5) e uma enfermeira diarista para cada cinco leitos (1:5); as enfermeiras das UTIN assistem as UI e UII. Um médico plantonista reforça a equipe. No período da tarde, um médico plantonista assiste as duas UTIN e duas enfermeiras diaristas assistem a UN como um todo. No período noturno é escalado um médico plantonista para cada UTIN e duas enfermeiras plantonistas assistem a UN.

Em todos os turnos de feriados e finais de semana, é escalado um médico plantonista para cada UTIN e duas enfermeiras plantonistas assistem a UN com um todo.

Os técnicos de enfermagem lotados nas UTIN obedecem a escala de plantões, distribuídos quatro em cada UTIN em todos os turnos sem variação conforme feriado ou final de semana.

### **3.1.2 A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar**

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) MEAC-UFC, é formada por dois médicos, duas enfermeiras e uma secretária; uma enfermeira é responsável pela busca ativa de infecção hospitalar na clínica ginecológica e clínica obstétrica e uma segunda enfermeira pela busca ativa de infecção hospitalar nas UTIN. Por recomendação da Coordenação de Controle de Infecção

Hospitalar do Ministério da Saúde-Brasil, o sistema de vigilância adotados pela CCIH-MEAC foi o “NNISS” (*National Nosocomial Infections Surveillance System*) de vigilância epidemiológica por componentes, criado pelo CDC-OMS (BRASIL, MS/NNISS-CDC, 1994).

### **3.1.3 A Hemocultura, Contagem dos Leucócitos, Plaquetas e Dosagem de Proteína C Reativa**

Por solicitação médica diante de suspeita clínica inicial de sepse ou mudança de antimicrobianos, a enfermeira colhia amostra 1 ml de sangue periférico (Franciosi et al, 1972; Freeman et al, 1987; Gerdes, 1991; Gerdes, 1994) por meio de um escalpe tipo *butterfly* após anti-sepsia da pele, em geral o antebraço, com álcool a 70%; a seguir, com uma agulha estéril descartável conectada a seringa com a amostra de sangue, inoculava-se a amostra em 5ml de meio de cultura BHI\* (Brain Heart Infusion) Roche. O inóculo em seguida era incubado a 35 graus centígrados e após 12 horas era realizado a primeira semeadura ou subcultivo; um segundo subcultivo era feito com 24/72 horas. Caso não houvesse crescimento bacteriano nos subcultivos anteriores era então feito o último subcultivo no sétimo dia da incubação.

No caso de crescimento de microorganismo, procedia-se a identificação do microorganismo e o respectivo antibiograma. De outubro até meados de dezembro de 1997, a identificação dos microorganismos e o antibiograma foram realizados pelos métodos padronizados pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards-EUA*. A partir de dezembro de 1997 a identificação dos microorganismos e o antibiograma passaram a ser semi-automatizados pelo sistema Bio-Merieux. Culturas para bactérias anaeróbicas restritas e fungos, não foram realizadas no período do estudo. De acordo com anotações nas fichas individuais de busca ativa da CCIH, nos meses de fevereiro, março e possivelmente em dezembro de 1997 houve irregularidade no fornecimento de meios de cultura.

As amostras de sangue para a realização do leucograma, proteína C reativa e contagem do número de plaquetas foram colhidas pelos técnicos do laboratório de análise clínica onde foram processadas e analisadas conforme os métodos padronizados. A interpretação clínica do número de leucócitos e neutrófilos, foi baseada nos estudos de MANROE et al. (1979).

### 3.2 Casuística

Foram estudados todos os 422 recém-nascidos de ambos os sexos nascidos e internados na UTIN, entre o dia 01 de outubro de 1997 e 30 de abril de 1998 retrospectivamente, após aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do Complexo Hospitalar da UFC e autorizado pela coordenação de trabalhos científicos da MEAC-UFC (anexos A e B).

A assistência na sala de parto e o acompanhamento clínico de todos os RN internados na UTIN onde, teoricamente, todos tiveram a mesma chance de apresentar sepse neonatal, ficaram sob a responsabilidade do grupo de médicos vinculados ao serviço de neonatologia da MEAC-UFC sem a interferência da pesquisadora.

### 3.3 Delineamento e Desfecho Clínico do Estudo

Este foi um estudo de coorte observacional retrospectivo cujo desfecho clínico do estudo (variável dependente) foi ocorrência de sepse em UTIN.

Termos relacionados ao desfecho adotado (GARNER et al, 1988; MATHUR, 1996):

**Sepse confirmada:** presença de um ou mais sinal clínico acompanhado por isolamento de microorganismo no sangue.

**Sepse clínica:** presença de um ou mais sinal clínico sem isolamento de microorganismo no sangue e instituição de antibióticos.

**Sepse precoce:** sepsis neonatal *nosocomial de origem materna* ou diagnosticada até o terceiro dia de vida pós-natal.

**Sepse tardia:** sepsis neonatal *nosocomial de origem hospitalar* ou diagnosticada a partir do terceiro dia de vida pós-natal.

O desfecho foi estabelecido na presença de um ou mais dos seguintes sinais clínicos: bradicardia, apnéia, hipertermia ou hipotermia, com ou sem isolamento de microorganismo no sangue (GARNER et al, 1988). As alterações clínicas: desconforto respiratório, má perfusão periférica, hipotonia, hipoatividade, hipertonia, irritabilidade, distensão abdominal, presença de resíduo gástrico e as alterações laboratoriais: leucopenia, leucocitose, neutrofilia, neutropenia, aumento de bastões, índice neutrofílico alterado, plaquetopenia, elevação da proteína C reativa, se, presentes no dia anterior, no exato dia ou um dia após a data do diagnóstico de sepsis respadaram o diagnóstico (BADA et al, 1977; KLEIN & MARCY 1990). O Quadro 1 define as alterações clínicas e laboratoriais mencionadas.

Todos os casos com desfecho indefinido foram retirados da análise dos fatores de risco e considerados como perdas da coorte.

Foi considerado novo episódio de sepsis o RN que estando assintomático há 7 (sete) dias ou mais do episódio anterior voltou a apresentar manifestações clínicas e laboratoriais de sepsis.

Para a análise dos fatores de risco foi considerada o primeiro episódio de sepsis.

## Quadro 1: Definição das alterações clínicas e laboratoriais

### ALTERAÇÕES CLÍNICAS (\*\*)

- Hipertermia: temperatura cutânea superior a 37<sup>0</sup> centígrados em ambiente térmico neutro (\*)
- Hipotermia: temperatura cutânea inferior a 36<sup>0</sup> centígrados em ambiente térmico neutro (\*)
- Bradicardia: frequência cardíaca <100 batimentos por minuto.
- Apnéia: ausência de movimentos respiratórios por mais de 20 segundos com ou sem diminuição da frequência cardíaca.
- Desconforto respiratório: dependência de suporte ventilatório.
- Diminuição da perfusão periférica: retorno venoso > 3 seg.
- Hipoatividade: diminuição da atividade muscular em vigília.
- Distúrbios gastrointestinais: distensão abdominal, resíduo alimentar.

### ALTERAÇÕES LABORATORIAIS (\*\*\*)

- Leucocitose: >22.000/mm<sup>3</sup>
- Leucopenia: <5000/mm<sup>3</sup>
- Neutrofilia: curva padrão
- Neutropenia: curva padrão
- Aumento de neutrófilos imaturos: curva padrão
- Índice neutrófilos imaturos/neutrófilos totais: > 0,16
- Plaquetopenia: < 100.000/mm<sup>3</sup>
- Proteína C reativa: >6 mg/100ml

### OBSERVAÇÕES:

(\*) Conforme SCOLPES & AHMED (1966)

(\*\*) Conforme KLEIN & MERCY (1994)

(\*\*\*) Conforme MANROE et al., (1979), exceto proteína C reativa

### **3.3.1 Formação da Coorte**

A coorte foi formada por todos os RN de ambos os sexos admitidos na UTIN e UTIN B no período de 01 de outubro de 1997 a 30 de abril de 1998 cujo parto tenha ocorrido no Centro Obstétrico MEAC.

Não foram incluídos RN com quadro clínico de sepse congênita, RN externos ou nascidos fora do Centro Obstétrico da MEAC e neonatos nascidos na MEAC que tinham admissão prévia em outro setor da Unidade Neonatal.

Foram considerados membros perdidos da coorte, os RN que preencheram os critérios de inclusão, mas seus dados não permitiram afirmar ou afastar o desfecho. Esses RN apesar de terem sido seguidos, foram excluídos da análise univariada e multivariada, para as quais a condição “ter /não ter sepse” era imprescindível.

### **3.3.2 Seguimento da Coorte**

Cada membro da coorte foi seguido do nascimento à alta/óbito da UTIN ou transferência de hospital, respeitando a idade máxima de 28 dias para seguimento. Compulsoriamente concluía o período de seguimento na coorte, o RN que atingiu a idade limite de 28 dias, mesmo que ainda internado na UTIN e/ou que antes de atingir a idade limite, porém saiu da UTIN por alta, óbito ou transferência de hospital.

Os RN saídos de alta da UTIN continuaram sob seguimento por mais 48 horas nas Unidades de médio risco e observação da MEAC (GAYNES et al., 1991). Não foi possível monitorar os RN que foram transferidos de hospital.

### 3.4 A obtenção dos Dados da Pesquisa

Uma ficha de investigação para a obtenção das informações de interesse da pesquisa foi elaborada especificamente para o estudo (apêndice 1). Os dados para o preenchimento dessa ficha foram coletados dos livros de registro do Centro Obstétrico, da CCIH, do Laboratório de Análises Clínicas e Microbiológicas, do e Centro de Processamento de Dados (CPD).

Através da revisão dos registros do centro obstétrico da MEAC, foi feita uma listagem dos partos por mês cujos neonatos foram encaminhadas para uma das UTIN durante o período do estudo.

No Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME), os prontuários eram revisados e coletados parte dos dados de interesse para a ficha de investigação.

O tempo de exposição aos procedimentos de risco e de suporte nas UTIN, foram obtidos através da revisão das fichas de busca ativa da CCIH.

As informações disponíveis nos prontuários acerca das hemoculturas foram conferidas com os registros do laboratório de microbiologia.

As informações sobre transfusão de hemoderivados foram conferidas com os registros do banco de sangue do próprio hospital.

Foi considerado “período de exposição” ao procedimento de risco, o intervalo decorrido entre o primeiro dia da submissão ao fator de risco até o dia do diagnóstico de sepse.

Os números de nascidos vivos no período do estudo foram fornecidos pelo Centro de Processamento de Dados (CPD) da MEAC.

Ao todo foram estudados 32 possíveis fatores de risco (variáveis independentes). Os quadros 2, 3, 4 e 5 os agrupam em variáveis maternas, gestacionais, do parto, do neonato e relativa a procedimentos hospitalares.

**Quadro 2: Variáveis maternas, da gravidez e do parto**

- Idade materna (<15anos/ ≥15 <21 / ≥21 <31 / ≥31anos)
- Tipo de parto (vaginal/cesário)
- Gravidez (única ou gemelar)
- Número de consultas realizadas no pré-natal (≤5/>5)
- Problemas Maternos (hipertensão, ITU, diabetes etc)
- Estado das membranas (íntegras/ rotas ≤24h/ >24horas)
- Procedência materna (Capital/ interior/ região metropolitana)
- Tempo entre a admissão na MEAC e o parto (≤24 > 24 horas≤7/ >7 dias)
- Dia em que ocorreu o parto (comum / feriado)
- Período do dia (manhã/tarde/noite) do parto
- Destino: UTIN A ou B



### Quadro 3: Variáveis relativas ao RN

- Apgar no 5º minuto ( $\leq 5$ ;  $> 5$ )
- Peso ao nascer ( $< 1000\text{g}$ ;  $\geq 1000 < 1500$ ;  $\geq 1500 < 2500$ ;  $\geq 2500\text{g}$ )
- Sexo masculino (feminino; indeterminado)
- Idade gestacional ( $< 31$ ;  $\geq 31 < 34$ ;  $\geq 34 < 37$ ;  $\geq 37$  sem)
- Relação peso/idade gestacional (AIG; PIG; GIG)
- Problemas clínicos ao nascer (distúrbios respiratórios; anóxia, malformações; prematuridade, baixo-peso, outros: infecção congênita, filho de mãe diabética, hidrôpsia, isoimunização)

### Quadro 4: Variáveis hospitalares: Centro Obstétrico

- Aspiração de vias aéreas (exposto/não exposto)
- Aspiração do estômago (exposto/não exposto)
- Aspiração da traquéia (exposto/não exposto)
- Oxigênio inalatório (exposto/não exposto)
- Oxigênio por máscara ou ambu (exposto /não exposto)
- Entubação oro-traqueal (exposto/não exposto)
- Cordocentese (\*): (exposto /não exposto)
- (\*) Procedimento realizado no período fetal

### Quadro 5: Variáveis hospitalares: UTIN

- Sonda oro-gástrica (uso  $\leq 3$  dias/ $> 3$  dias)
- Venóclise (uso  $\leq 3$  dias/ $> 3$  dias)
- Uso de cateter venoso (uso  $< 2$  dias/ $\geq 2$  dias)
- Uso de cateter venoso umbilical (exposto/não exposto)
- Respirador e entubação oro-traqueal (uso  $\leq 5$  dias/ $> 5$  dias)
- Hemoderivados (exposto/não exposto)
- Exsangüíneotransfusão total (exposto/não exposto)
- Antibioticoterapia profilática ( $< 2$  dias/ $\geq 2$  dias)

Concluídas as etapas de obtenção e registro das informações, foi criado um banco de dados no programa *Epidemiological Information* versão 6 (Epi Info 6), criado pelo CDC e WHO em 1994 (apêndice 2).

## 3.5 Análise Estatística

### 3.5.1 Análise Descritiva

Numa primeira etapa foram determinadas as características clínico-epidemiológicas como: peso, sexo, pela idade gestacional, presença de doenças maternas, presença de doenças do RN, a incidência do desfecho clínico, o tempo de surgimento, a mortalidade global, a mortalidade associada ao desfecho (mortalidade atribuída), a etiologia dos episódios confirmados e a evolução intra-hospitalar dos neonatos da coorte.

### 3.5.2 Análise Univariada de Fatores de Risco

Nesta etapa foram calculadas a distribuição das frequências das variáveis independentes (fatores de risco) e determinadas a significância das diferenças observadas entre as variáveis para ter ou não ter sepse, para o tipo de sepse: clínica ou confirmada e para sepse precoce ou tardia, pelos testes de qui-quadrado e o teste exato de Fischer.

Todas as variáveis com grau de significância menor que 0,05 ( $p < 0,05$ ) foram submetidas à medida da associações em relação à variável dependente (sepse neonatal) para se conhecer seus respectivos riscos relativos (RR) e os intervalos de 95% de confiança (IC).

Os RN com peso  $< 1000\text{g}$ , não foram incluídos no modelo multivariado, considerando que os fatores fisiológicos intrínsecos desses RN como imaturidade extrema da função pulmonar, as deficiências dos mecanismos de defesa e sua complexa morbididade não aquilatados ou *controladas* neste estudo, confundiriam a análise dos fatores de risco.

### 3.5.3 Análise Multivariada

A partir dos resultados obtidos na análise univariada procedeu-se à análise multivariada com transformação para regressão logística dos fatores de risco, iniciando-se pela variável independente de menor  $p$  ( $p < 0,05$ ); seguida pela introdução de uma após outra por ordem crescente de  $p$ , até chegar a um modelo final para se obter uma ou mais variáveis, dentre todas as analisadas, de maior importância para explicar o desfecho clínico, identificando assim os preditores independentes da sepse neonatal.

As variáveis que apresentaram  $p > 0,05$ , porém  $p \leq 0,17$  com evidente importância clínica e epidemiológica também foram incluídas no modelo

multivariado.

Para a análise estatística univariada e multivariada foi aplicado o programa *SPSS* após importação do banco de dados do programa *Epi info* versão 6 CDC-OMS. O banco de dados do programa *Epi-info* 6 foi revisado antes da exportação para o programa estatístico *SPSS* (apêndice 3).

## 4 RESULTADOS

*As aparências para a mente são de quatro tipos:*

*As coisas ou são o que parecem ser;*

*Ou não são e nem parecem ser;*

*Ou são e não parecem ser;*

*Ou não são, mesmo assim parecem ser.*

*Epictetus, Sc II CD*

### 4.1 Casuística

De 01 de outubro de 1997 a 30 de abril de 1998, nasceram na MEAC-UFC, 4376 nativos de ambos os sexos, dos quais 455 (10,3%) foram admitidos nas UTIN. Deixaram de preencher os critérios de admissão na coorte 33 RN. Desses, 22 haviam sido admitidos previamente em outro setor; 6 haviam nascido fora do centro obstétrico (2 no setor de emergência, 3 nasceram durante o transporte da gestante à MEAC, 1 externo); 3 devido a extravio dos respectivos prontuários e 2 por terem apresentado infecção ao nascimento.

Ao todo, 422 RN preencheram os critérios de inclusão na coorte. Contudo 9 RN (2,1%) foram considerados membros perdidos por indefinição diagnóstica para ter ou não ter sepse neonatal. Ao final 413 RN formaram a população da coorte.

## 4.2 Variáveis Clínico-Epidemiológicas

### 4.2.1 Variáveis Maternas, gestacionais e do parto

A idade materna mínima foi 12 anos e a máxima 50 anos. A idade média foi 24 anos, a mediana 23 e a moda 22 anos.

Via parto vaginal nasceram 228 RN da coorte (54%). Destes, 80,2% foram cefálicos (183 RN), 11,8% pélvicos (27 RN), 7,8% (18 RN) a fórceps; via parto cesário nasceram 194 RN (46%).

Os RN de gravidez única apresentaram peso médio de 2138g, idade gestacional (IG) média de 34,47 semanas e representaram 87,9% (371/422) dos nascimentos. O parto gemelar ocorreu em 10% (42/422) da coorte: 26 RN devidamente com o seu par, 13 RN gemelares sem seu par e um trio (trigemelares) foram incluídos na coorte. Entre estes, o peso médio foi 1893g e a IG média foi 33,6 semanas.

Quanto ao número de consultas no pré-natal, 5,9% (n=25) das mães nenhuma consulta realizaram; 14% (59) realizaram 1 a 2 consultas; 42,2% (178) realizaram 3 a 5 consultas; 21,8% (92) realizaram 6 ou mais consultas. A média de consultas no pré-natal foi 4. Somente 84% dos prontuários médicos continham esta informação.

Os problemas clínicos maternos foram organizados na tabela 1.

**Tabela 1: Distribuição dos problemas clínicos maternos, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.**

<b>PROBLEMAS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Hipertensão arterial	101	23,9
Eclâmpsia*	29	6,8
ITU**	21	4,9
Desc. Prem. Plac***	20	4,7
Carioamnionite	16	3,4
Isoimunização Rh	12	2,8
Oligoâmnion	10	2,3
Diabetes	09	2,1
Outros	46	10,9
Sem problemas documentados	169	40,0

**Fonte: SAME, MEAC-UFC**

**\* Todos contidos no grupo de mães hipertensas**

**\*\* Infecção do trato urinário**

**\*\*\* Descolamento prematuro da placenta**

No momento do parto, 57,8% (n=213) das gestantes tinham bolsa íntegra, 25% (n=92) tinham bolsa rota igual ou menor que 24h e 17,1% (n=63) tinham bolsa rota por mais de 24h. Esta variável deixou de ser registrada em 10,8% (n=45) da coorte.

As gestantes procederam da Capital do Estado, Fortaleza, em 68,4%; em 14,3%, da Região Metropolitana e em 17,3%, do Interior do Ceará.

O intervalo entre a admissão materna e o parto foi de até 24 horas em 351% dos partos (148); acima de 24 horas/menor que 7 dias em 58,5% (247RN)

e maior que 7 dias em 6,4% (27RN) dos partos. O tempo médio entre a internação e o parto foi de 1,68 dias e no máximo de 72 dias.

No turno da manhã nasceram 23% (95 RN) das crianças, no turno da tarde, 32,7% (137 RN), no turno da noite, 44,3% (181 RN).

#### 4.2.2 Variáveis do Neonato

Dos 343 RN com registro do Apgar no 5<sup>o</sup> minuto, 15,4% (53 RN) tiveram Apgar  $\leq 5$ . A nota média do Apgar foi 7 a mediana e a moda do foram 8.

O peso médio da coorte foi 1836g. O número de RN com peso ao nascer  $<1000\text{g}$  foi 36 (8,7%), com peso  $\geq 1000\text{g}$  e  $<1500\text{g}$  foi 63 (15,2%); com peso  $\geq 1500$  e  $<2500\text{g}$  foi 189 (45%); com peso  $\geq 2500\text{g}$  foi 125 (30%).

O peso médio dos RN nascidos de parto vaginal cefálico foi 1890g, e a idade gestacional média foi 33 semanas; nos RN nascidos de parto cesariano, o peso médio foi 2347g e idade gestacional média 35 semanas.

Não houve caso de sexo indeterminado. Duzentos e cinco RN foram masculinos (50,7%) e 208 RN foram femininos (49,3%).

A IG da coorte variou de menos de 28 a 41 semanas, média de 34,5 semanas, mediana de 34 e moda de 33 semanas. A prematuridade esteve presente em 73,7% (308/418 RN).

Foram classificados como adequados para a idade gestacional (AIG) 281 RN (66,2%), como pequenos para a idade gestacional (PIG) 116 RN (27,5%) e como grande para a idade gestacional (GIG) 21 RN (5%).

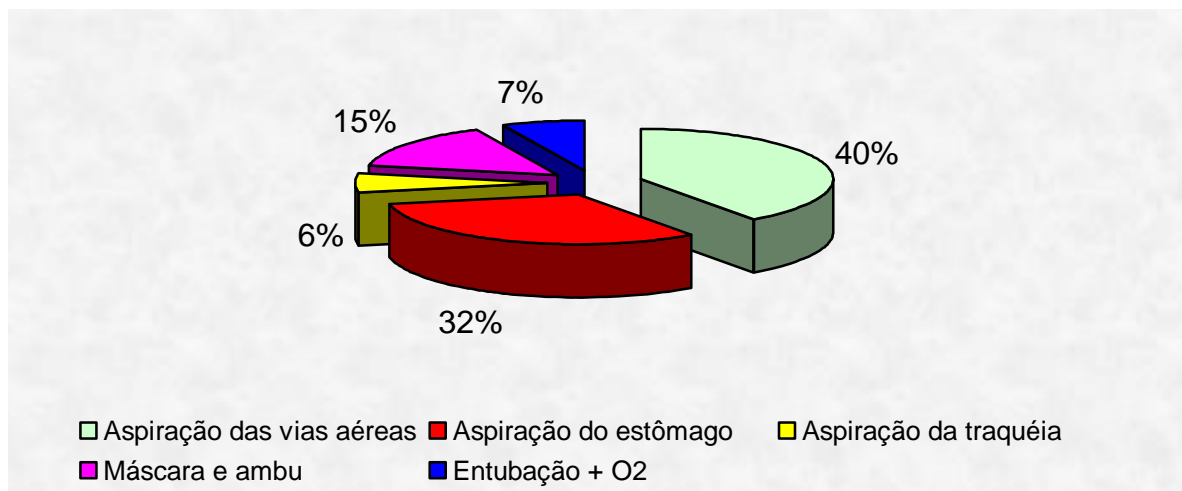
Na coorte foi freqüente a manifestação de diversos problemas clínicos em um mesmo neonato; 145 RN (34,7%) da coorte apresentaram dois ou mais problemas clínicos ao nascer.



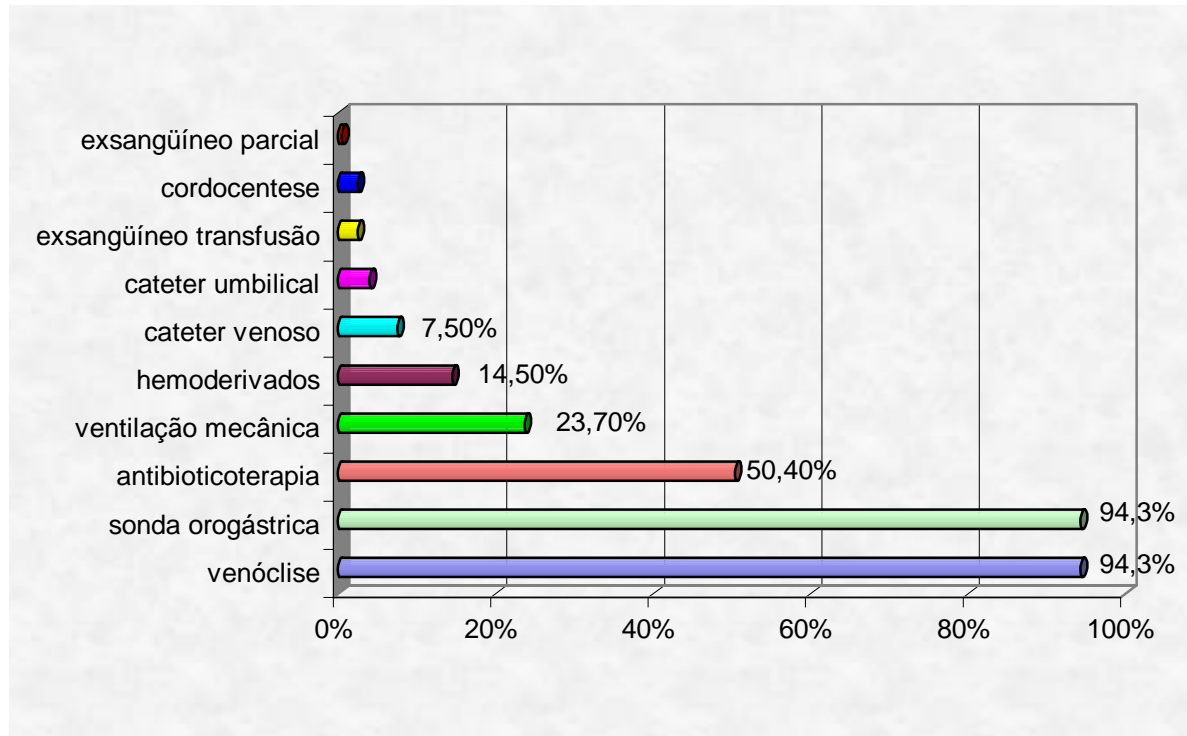
### 4.2.3 Variáveis Hospitalares

Os procedimentos realizados no Centro Obstétrico e UTIN com suas freqüências estão ilustradas nas figuras 1 e 2 respectivamente. Foram 61 transfusões de hemoderivados e 32 dissecações venosas ocorridas na coorte.

**Figura 1: Distribuição dos RN por exposição aos procedimentos no Centro Obstétrico, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.**



**Figura 2: Distribuição dos RN por exposição aos procedimentos na UTIN, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.**



### 4.3 O Desfecho

#### 4.3.1 Incidência

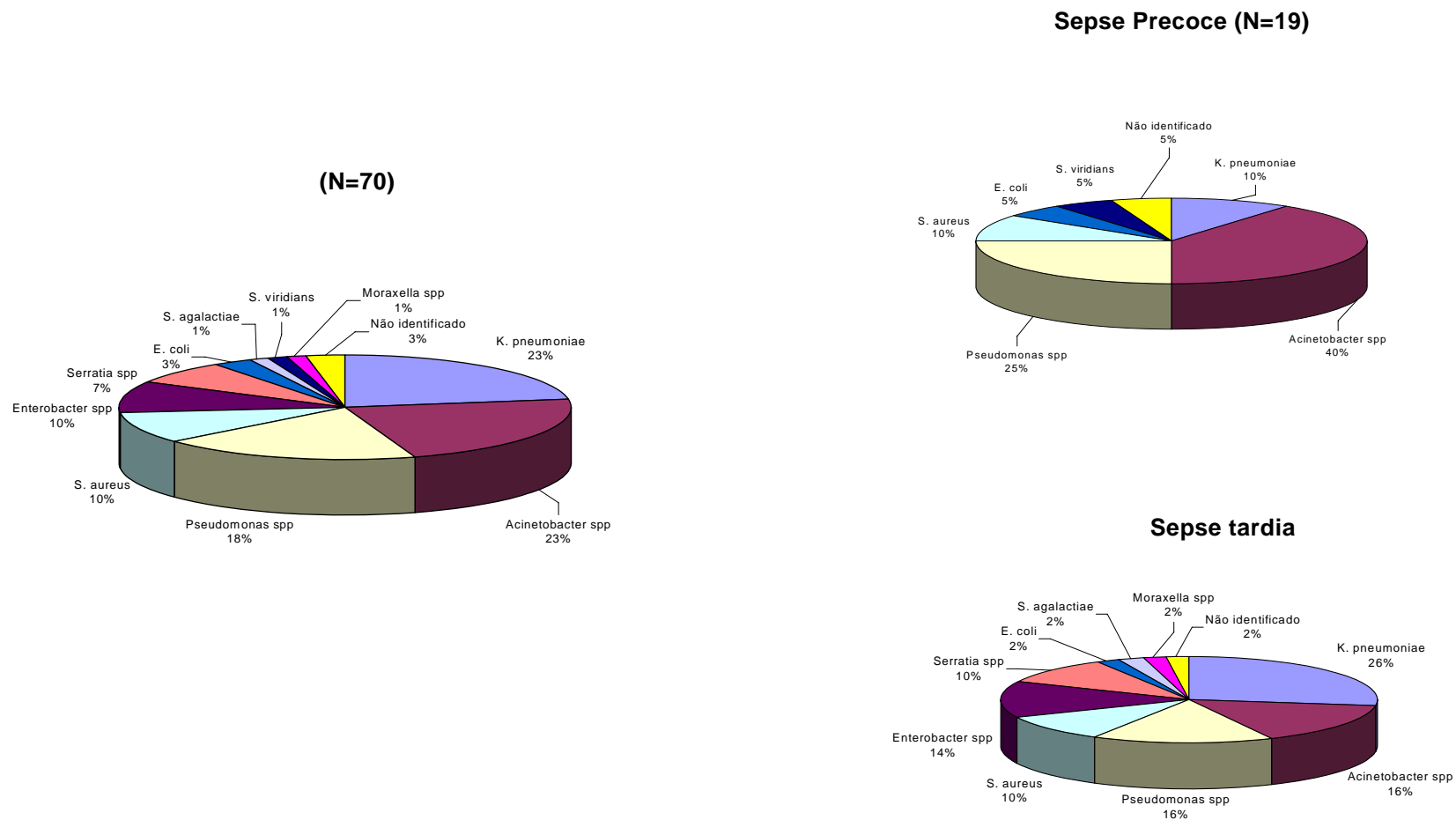
A incidência de sepse neonatal na coorte foi 40,4% (167 RN/413 RN) contados apenas o primeiro episódio; incluindo todos os episódios de sepse neonatal ocorridos na coorte a incidência foi 44,3% (183/413). Nove RN tiveram desfecho duvidoso e 246 não tiveram sepse.

Dos dezesseis RN que tiveram múltiplos episódios de sepse, quatorze deles apresentaram dois episódios de sepse e dois RN apresentaram três episódios até 28 dias completos, ou enquanto internados nas UTIN. Destes múltiplos episódios, quatorze foram confirmados e dois foram clínicos.

### 4.3.2 Etiologia

Os bacilos gram-negativos foram isolados em 87,1% dos 70 primeiros episódios da sepse confirmada na coorte (figura3).

Figura 3: Etiologia da Sepses Confirmada na Coorte UTIN, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.



A tabela 2 mostra distribuição das hemoculturas positivas pela data da coleta de amostra única.

**Tabela 2: Distribuição dos patógenos isolados nos 70 episódios de sepse confirmada por data da hemocultura, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.**

AGENTE	OUT	NOV	DEZ	JAN	FEV	MAR	ABR	TOTAL
<i>K. pneumoniae</i>	1	-	-	4	4	2	5	16
<i>Acinetobacter</i>	7	8	-	-	-	1*	-	16
<i>Pseudomonas</i>	1	2	2	4	-	3*	1	13
<i>S. aureus</i>	2	-	1	1	1	-	2	07
<i>Enterobacte*</i>	4	-	-	1	-	1	1	07
<i>Serratia</i>	-	5	-	-	-	-	-	05
<i>E. coli</i>	-	-	1	1	-	-	-	02
<i>S. agalactiae</i>	-	1	-	-	-	-	-	01
<i>S. viridans</i>	-	1	-	-	-	-	-	01
<i>Moraxella*</i>	-	1	-	-	-	-	-	01
Gram (-) NI	-	1	-	-	-	-	-	01
Gram (+) NI	-	-	-	-	-	-	1	01
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>04</b>	<b>12</b>	<b>04</b>	<b>07</b>	<b>10</b>	<b>71</b>

Fonte: Laboratório de Microbiologia -MEAC-UFC

Nota: no mês de março ocorreu uma sepse por dois agentes

\* *spp bactéria não especificada*

\*\*NI=não identificado

Bactérias envolvidas nos 19 episódios de **sepse precoce** por ordem de frequência: ***Acinetobacter spp* 8 vezes (40%)**, *Pseudomonas spp* 5 vezes (25%), *P. aeruginosa* 3 vezes, *P. cepácea* 1 vez, *P. fluorescens* 1 vez, *K. pneumoniae* 2 vezes (10%), *S. aureus* 2 vezes (10%), *S. viridans*, 1 vez (5%), *E. coli* 1 vez (5%), Bacilo gram positivo não identificado 1 vez (5%). Aconteceu um episódio de sepse precoce por dois agentes (*Acinetobacter* e *Pseudomonas*).

Bactérias isoladas nos 51 episódios de **sepse tardia** por ordem de frequência: ***K. pneumoniae* 14 vezes (27,4%)**, *Pseudomonas spp* 8 vezes (15,7%) (*P. aeruginosa* 5 vezes, *P. cepácea* 1 vez (2%), *Pseudomonas spp* 2 vezes), *Acinetobacter spp* 8 vezes (15,6%), *Enterobacter spp* 7 vezes (13,7%), *Serratia marcescens* 5 vezes (10%), *S. aureus* 5 vezes (10%), *E. coli* 1 vez (2%), *Streptococcus agalactiae* 1 vez (2%), *Moraxella spp* 1 vez (2%), Bacilo gram negativo não identificado 1 vez (2%).

Microorganismos mais incidentes por *faixa ponderal*: peso **<1000g**, ***Acinetobacter spp* (50%)**, *Enterobacter spp* (33,3%) e *Klebsiellae pneumoniae* (16,6%); peso **≥1000 e <1500g**, ***K. pneumoniae* (25%)**, *S. aureus* (16,7%); peso **≥1500g e <2500g**, ***k. pneumoniae* (28,9%)**, *Pseudomonas spp* (28,3%), *S. aureus* (10,5%); peso **≥2500g**, ***Acinetobacter spp* (42,8%)**, *Enterobacter spp* 14,2% e *Serratia spp* 14,2% (Tabela 3).

**Tabela 3: Distribuição dos patógenos mais incidentes na sepse de acordo com a faixa de peso ao nascer, nos RN admitidos na UTI Neonatal da MEAC-UFC.**

MICROORGANISMOS	PESO AO NASCER			
	< 1000 g (%)	1000 – 1499 g (%)	1500 – 2500 g (%)	≥ 2500 g (%)
<i>Acinetobacter sp.</i>	50	25	-	42,8
<i>Enterobacter spp</i>	33,3	-	-	14,2
<i>K. pneumoniae</i>	16,6	-	28,9	-
<i>S. aureus</i>	-	16,7	10,5	-
<i>Pseudomona</i>	-	-	28,3	-
<i>Serratia spp</i>	-	-	-	14,2

Bactérias mais envolvidas nos **óbitos** da coorte: ***Acinetobacter spp* (27,5%)**, ***K. pneumoniae* (20,6%)**, ***Enterobacter spp* (20,6%)**, ***Serratia spp* (7%)**. O *Acinetobacter spp* foi o microorganismo mais freqüente entre os RN que foram à óbito; tanto para os RN que tiveram sepse precoce como nos RN que tiveram sepse tardia (tabela 4).

**Tabela 4: Gêneros bacterianos mais prevalentes e mortalidade por faixa de peso, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.**

<b>PESO</b>	<b>Nº SEPSES</b>	<b>ÓBITOS</b>	<b>MICROORGANISMOS</b>
<b>(g)</b>	<b>CONFIRMADAS (%)</b>	<b>%</b>	<b>SEPSES/ÓBITOS</b>
<1000 (N=36)	6 (16,6)	83,3	Acinetobacter/Acineto-Enterob
≥ 1000<1500 (N=63)	12 (19,0)	56,6	Klebsiellae/sem predomínio
≥ 1500<2500 (N=189)	38 (20,1)	31,5	Klebsiellae/ Klebsiellae-Acineto
≥ 2500 (N=125)	14 (11,2)	35,7	Acinetobacter/Acineto-Enterob
<b>TOTAL</b>	<b>70 (100,00)</b>	<b>41,4</b> <b>(N=29/70)</b>	

**Nota: ACINETO = Acinetobacter**

**ENTERO = Enterobacter**

**N = número**

#### **4.3.3 Tempo de Surgimento do Desfecho**

Dos 167 episódios de sepse, 49 foram sepse precoce (29,3%) e 118 foram sepse tardia (70,7%). A tabela 5 mostra a distribuição da sepse pelo tempo de surgimento.



**Tabela 5: Tempo de surgimento dos episódios de sepse neonatal na UTIN, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.**

TEMPO DE SURGIMENTO	SEPSE		CLÍNICA		CONFIRMADAS		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	%ac*
Até 72 h	49	29,3	30	61,2	19	37,8	29,3
72 h a < 7 dias	63	37,7	36	57,1	27	42,9	67,0
7 a 10 dias	31	18,5	22	70,9	09	29,1	85,5
11 a 14 dias	17	10,1	07	41,1	10	58,9	95,6
>14 dias	07	4,1	02	28,5	05	71,5	99,7
<b>TOTAL</b>	<b>167</b>	<b>-</b>	<b>97</b>	<b>-</b>	<b>70</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

\*%ac=percentual acumulado

O tempo médio do surgimento de sepse foi de 5,49 dias, com mediana de 4 dias; o tempo máximo de sua ocorrência foi de 26 dias.

A tabela 6 mostra a freqüência do desfecho pelo tempo de surgimento e o peso do RN; mostrando que a incidência de sepse é diretamente proporcional a faixa de peso ao nascer.

**Tabela 6: Frequência de sepse por peso e tempo de surgimento da sepse, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.**

PESO (g)	TEMPO DE SURGIMENTO (dias)					TOTAL % (n)
	<3 % (n)	>3<7 % (n)	7 a 10 % (n)	11 a 14 % (n)	> 14 % (n)	
<1000 (N=36)	30,5 (11)	25 (09)	8,3 (03)	00 (0)	2,7 (01)	66,6 (24)
1000-1499 (N=63)	17,4 (11)	19 (12)	11 (07)	12,7 (08)	3,1 (02)	63,4 (40)
1500-1999 (N=110)	11,8 (13)	15,4 (17)	10 (11)	3,6 (04)	2,7 (03)	43,6 (48)
2000-2499 (N=79)	6,3 (05)	17,7 (14)	3,7 (03)	1,2 (01)	1,2 (01)	30,3 (24)
>2500 (N=125)	7,2 (09)	8,8 (11)	5,6 (07)	3,2 (04)	00 (0)	24,8 (31)
<b>TOTAL</b>	<b>12 (49)</b>	<b>15 (63)</b>	<b>7,5 (31)</b>	<b>04 (17)</b>	<b>1,6 (07)</b>	<b>40,4 (167)</b>

(N=413)

Nota: N= número de RN por faixa ponderal, excluídos os 9 RN duvidosos para o desfecho.

#### **4.4 Associação das Variáveis Maternas, Gestacionais e do Parto com o Desfecho**

O desfecho ocorreu em 66,7% dos bebês de mães com <15 anos de idade, em 44% dos bebês de mães  $\geq 15$  e <21 anos, em 40,5% dos bebês de mães com idade  $\geq 21$  e <31 anos; no grupo de mães acima de 31 anos de idade a ocorrência do desfecho foi de 32,9%.

A tabela 7 mostra os números de episódios de sepse neonatal por tipo de parto. A análise não revelou significância estatística em ter ou não ter sepse ( $p=0,107$ ) e o tipo de parto, embora, tenha havido tendência maior para sepse quando o parto foi vaginal (44,2%) em comparação com o parto abdominal (36%). RN de parto fórceps tiveram 0% de sepse. Não houve associação estatística entre tipo de parto e tempo de surgimento da sepse ( $p=0,225$ ), nem tampouco entre os tipos clínico ou confirmada ( $p=0,235$ ).

**Tabela 7: Distribuição do desfecho pelo tipo de parto, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.**

TIPO DE PARTO	N	RN(%)	SEPSE CLÍNICA		SEPSE CONFIRMADAS	
			PREC	TARDIA	PREC	TARDIA
			N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
VAGINAL						
Cefálico	180	43,5	16 (8,8)	36 (20)	11 (6,1)	25 (13,8)
Pélvico	27	6,5	3 (11)	3 (11)	0 (0)	5 (20)
fórceps	17	4,1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CESÁRIO	189	45,7	8 (4,2)	31 (16,4)	11 (5,8)	18 (9,5)
<b>TOTAL</b>	<b>413</b>	<b>100,0</b>	<b>27</b>	<b>70</b>	<b>22</b>	<b>48</b>

**Nota: N(%)=número de RN e percentagem de RN que adquiriram o desfecho**

A sepse neonatal ocorreu em proporção maior entre os RN cujas mães fizeram 1 a 5 consultas comparado com aquelas que fizeram mais de 5 consultas ( $p=0,012$ ).

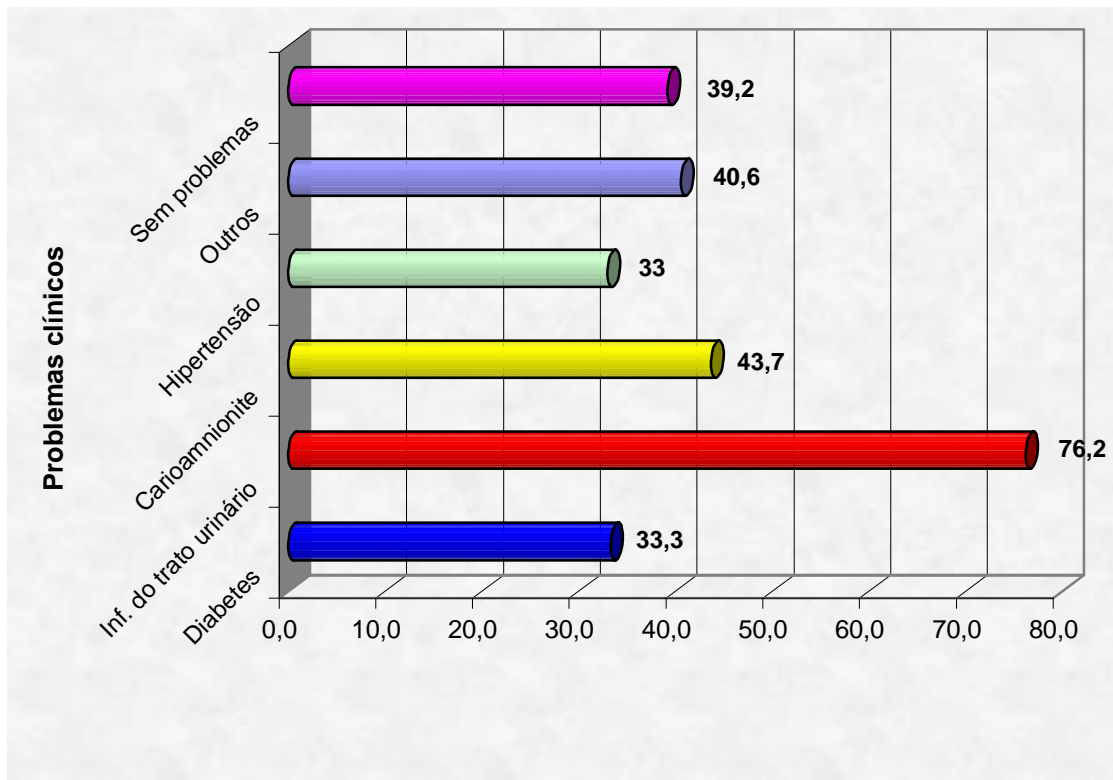
Pesquisado se houve diferença entre mães terem feito  $\leq 5$  consultas ou  $>5$  consultas no pré-natal para a ocorrência de sepse no RN pré-termo ; não foi

encontrada associação estatística ( $p= 0,161$  para RN prematuros e  $p=0,792$  para RN a termo), embora comparativamente, foi maior o grau de significância para prematuros.

A figura 4 mostra a ocorrência do desfecho associado a presença de problemas clínicos maternos. RN nascidos cujas mães tinham história de ITU em associação com corioamnionite apresentam maior frequência do desfecho comparados aos RN cujas mães não tinham a referida morbidade ( $p=0,000$ ). No entanto, não houve associação entre esses fatores maternos e o tempo de surgimento do desfecho ( $p=0,465$ ).

A presença de hipertensão arterial materna comparada aos demais problemas clínicos maternos não foi significativa para a ocorrência do desfecho ( $p=0,102$ ) nem influenciou quanto ao tempo de surgimento da sepse ( $p=0,396$ ).

**Figura 4: Sepse Neonatal por problemas maternos, MEAC-UFC, período de outubro de 1997 a abril de 1998.**



Houve associação entre tempo de amniorrexe e a ocorrência do desfecho ( $p=0,011$ ). A associação entre bolsa íntegra (BI) e bolsa rota (BR) $>24$  horas, foi significativa ( $p=0,033$ ); entretanto não existiu associação significativa entre BI e BR $\leq 24$  horas ( $p=0,236$ ).

Houve associação significativa entre sepse e tempo de bolsa rota  $> 24h$  ( $p=0,033$ ) e entre o tempo de surgimento do desfecho com o tempo de rotura de bolsa para ter ou não ter o desfecho ( $p=0,032$ ).

A tabela 8 ilustra a correlação do estado das membranas e o desfecho distribuído por idade gestacional.

**Tabela 8: Distribuição dos RN por tipo de sepse, idade gestacional e estado das membranas amnióticas maternas, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.**

MEMBRANA	SEPSE CONFIRMADAS		SEPSE CLÍNICA		SEPSE Conf + Clín	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ÍNTEGRAS					84**/213	39,4
<37 sem (73,7%)	31	14,5	41	19,2		
≥37sem	04	1,8	07	3,2		
ROTAS ≤ 24 h					29**/92	31,5
<37 sem (67%)	08	8,6	12	13,0		
≥37sem	02	2,1	06	6,5		
ROTAS > 24 h					35/63	55,5
<37 sem (81,8%)	16	25,3	18	28,5		
≥37sem	01	1,5	0	0,0		
<b>TOTAL (368*)</b>	<b>62</b>	<b>-</b>	<b>84**</b>	<b>-</b>	<b>148</b>	<b>40,2</b>

\*Informação omitida em 45 prontuários e excluído os 9 RN com sepse duvidosa.

\*\*Dois RN, um com BR íntegra/sepse clínica e um com BR ≤24/sepse clínica não tiveram a idade gestacional calculada.

Dos 167 RN que apresentaram sepse, 40% de suas mães procederam da Capital, 45,8% procederam da região metropolitana e 38,4% do interior do Estado. Não houve significância entre *procedência* materna e a ocorrência do desfecho ( $p=0,655$ ).

A sepse neonatal não teve associação com o intervalo de admissão materna <24h / >24 horas e o parto ( $p=0,531$ ); nem entre a admissão <24 horas, 24h a 7 dias ou >7 dias e a ocorrência de sepse ( $p=0,814$ ).

O mês do nascimento não mostrou nenhuma importância para a ocorrência do desfecho ( $p=0,301$ ).

Não existiu associação entre o período do dia com ter ou não sepse ( $p=0,152$ ). Todavia, houve tendência de associação entre o período manhã, de um lado, e os demais períodos do dia do outro, para ocorrência de sepse. Foi significativa a frequência de sepse *confirmada* entre os RN nascidos no período da manhã (7 às 13 horas) comparado aos demais períodos ( $p=0,006$ ). Quanto

Quanto a associação entre sepse precoce e sepse tardia com o período do dia em que ocorreu o parto, não houve associação significativa ( $p=0,288$ ).

#### **4.5 Associação das Variáveis do Neonato com o Desfecho**

Dos 13 pares de gêmeos, cinco segundo gemelares, um primeiro gêmeo e um par de gêmeos adquiriram sepse. A condição gemelaridade representou 10% do total da coorte e 7,2% dos casos de sepse. O nível de significância entre RN gemelares e não gemelares para ter ou não o desfecho foi  $p=0,135$ .

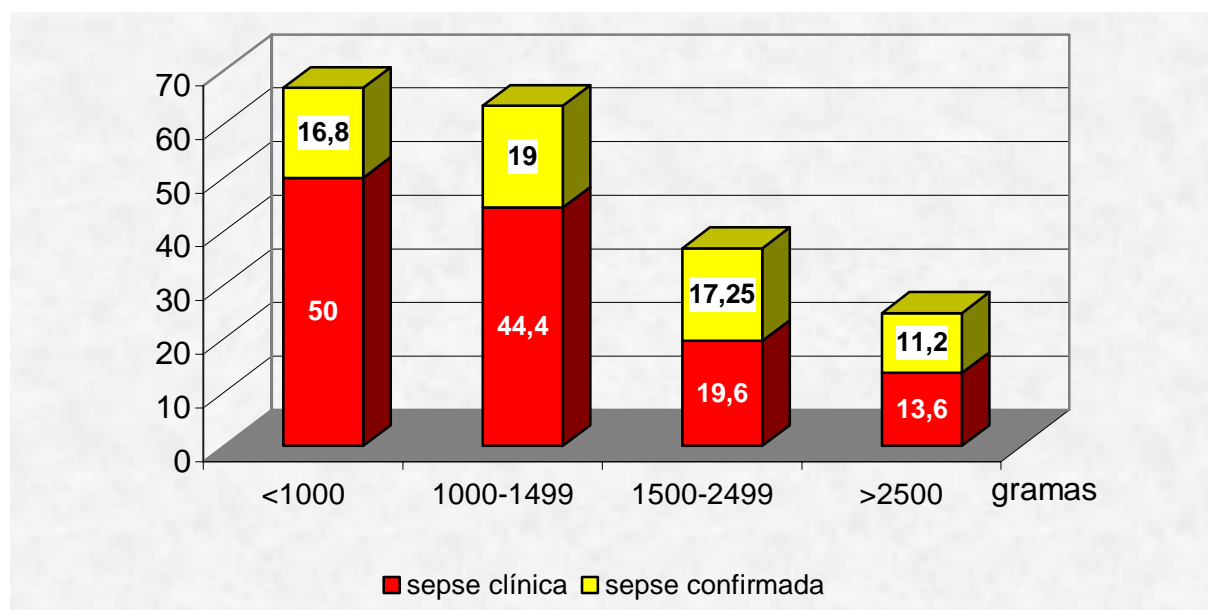
Não houve associação entre a ocorrência de sepse e o sexo do RN ( $p=0,483$ ), nem entre o sexo e o tempo de surgimento ou tipo de sepse ( $p=0,193$  e  $p=0,533$ , respectivamente).

O peso médio ao nascer das crianças que não tiveram sepse foi 2305g, mediana de 2250g, enquanto o peso médio das crianças que adquiriram sepse foi 1818g, mediana de 1690g.

A ocorrência de sepse em RN com peso  $\geq 1000$  a  $< 1500$ g foi de 63,4%, entre RN com peso  $\geq 1500$ g e  $< 2500$ g foi 38%, e nos RN com peso  $\geq 2500$ g foi de 24,8%. O fator peso foi significativo para ocorrência de sepse:  $p=0,000$  para comparação da ocorrência entre  $< 1500$ g e  $\geq 2500$ g e  $p=0,014$  para comparação da ocorrência entre  $< 2500$ g e  $\geq 2500$ g

Considerando as crianças com peso <1500g a incidência foi de 65,1% para o desfecho; crianças com peso  $\geq$ 1500g apresentaram incidência de 31,4%, a diferença entre as frequências foi fortemente significativa ( $p=0,000$ ). A figura 5 mostra a distribuição do tipo de sepse pelas faixas de peso.

**Figura 5: Distribuição do tipo de sepse pelo peso ao nascer, coorte MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.**



A tabela 9 mostra a distribuição do desfecho pelo peso e seu tempo de surgimento.



**Tabela 9: Distribuição dos RN da coorte pela frequência, peso ao nascer e pelo tempo de surgimento do desfecho, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.**

FAIXA DE PESO	COORTE		SEPSE PRECOCE		SEPSE TARDIA	
	Nº	%	Nº RN	%	Nº RN	%
<1000 g	27	9	11	31	13	36
>1000 < 1500 g	64	15	11	17,5	29	46
> 1500 < 2500 g	191	45	18	9,5	54	27
> 2500 g	130	39	09	7	22	18
<b>TOTAL</b>	<b>422</b>	<b>-</b>	<b>49</b>	<b>-</b>	<b>118</b>	<b>29</b>

A tabela 10 mostra a distribuição da letalidade entre os RN que apresentaram o desfecho por faixa peso.

**Tabela 10: Distribuição do desfecho pelo tipo de sepse e pela faixa de peso com a respectiva taxa de letalidade, MEAC/UFC, período de 1997 a abril de 1998.**

PESO (g)	SEPSE CLÍNICA		SEPSE CONF.		TOTAL SEPSE		ÓBITO
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	%***
< 1000	18	50,0	06	16,6	24/36	66,6	94,4
1000 – 1499	28	44,4	12	19,0	40/63	63,4	44,4
1500 – 1999	23	20,9	25	22,7	48/110	43,6	16,2
2000 – 2499	11	13,9	13	16,4	24/79	30,3	11,3
≥ 2500	17	13,6	14	11,2	31/125	24,8	12,0
<b>TOTAL</b>	<b>97</b>	<b>23,6</b>	<b>70</b>	<b>16,9</b>	<b>167/413</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

\* %= Nº RN com sepse clínica por faixa ponderal.

\*\* %= Nº de RN com sepse confirmada por faixa ponderal.

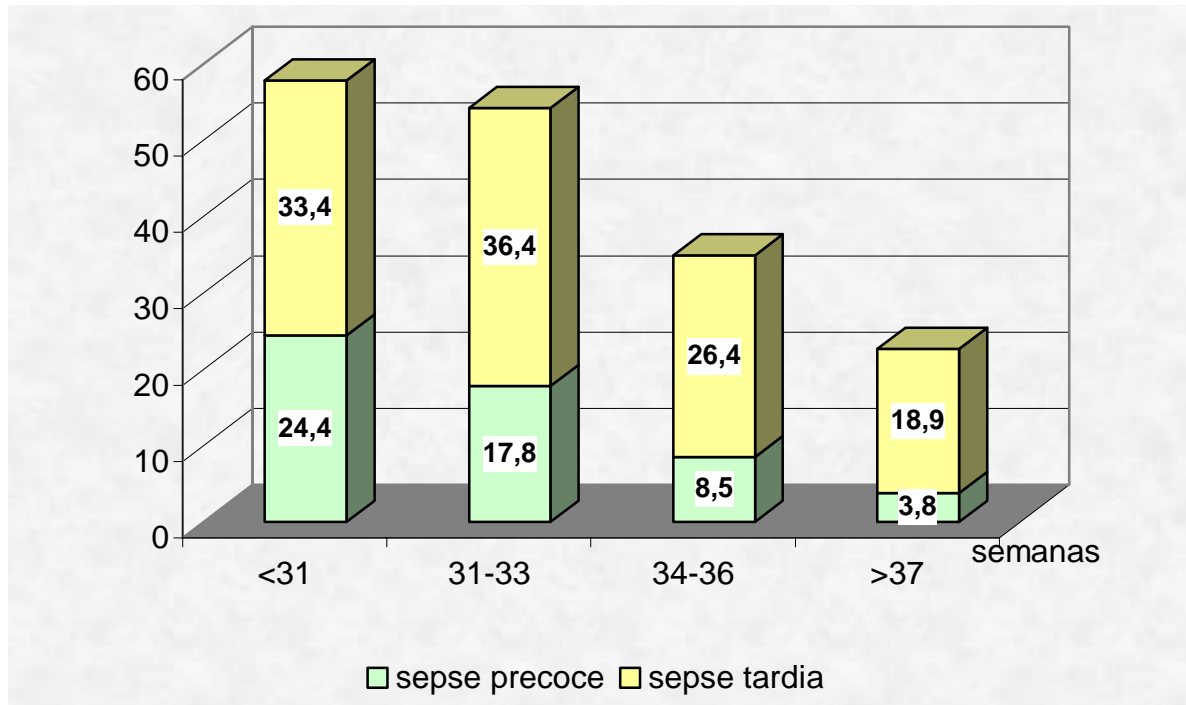
\*\*\*%= Nº de óbito por faixa de peso por todas as causas por faixa de ponderal.

A IG média no grupo de RN sem sepse foi de 35,16 semanas, enquanto no grupo com sepse foi de 33,21 semanas. A incidência de sepse neonatal variou no sentido inverso da idade gestacional. A intensidade dessa diferença foi estatisticamente significativa ( $p=0,000$ ).

A sepse tardia foi mais freqüente em todas as faixas de IG. A freqüência de sepse entre os RN adequados para a idade gestacional foi de 37,6%; entre os grandes para a idade gestacional a sepse ocorreu em 38,1%; e entre os pequenos para a idade gestacional a incidência foi de 47,4%. Essa diferença, no entanto, não foi estatisticamente significativa ( $p=0,197$ ).

A figura 6 ilustra o desfecho de acordo com a IG ao nascer.

**Figura 6: Distribuição da sepse na coorte pela idade gestacional, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.**

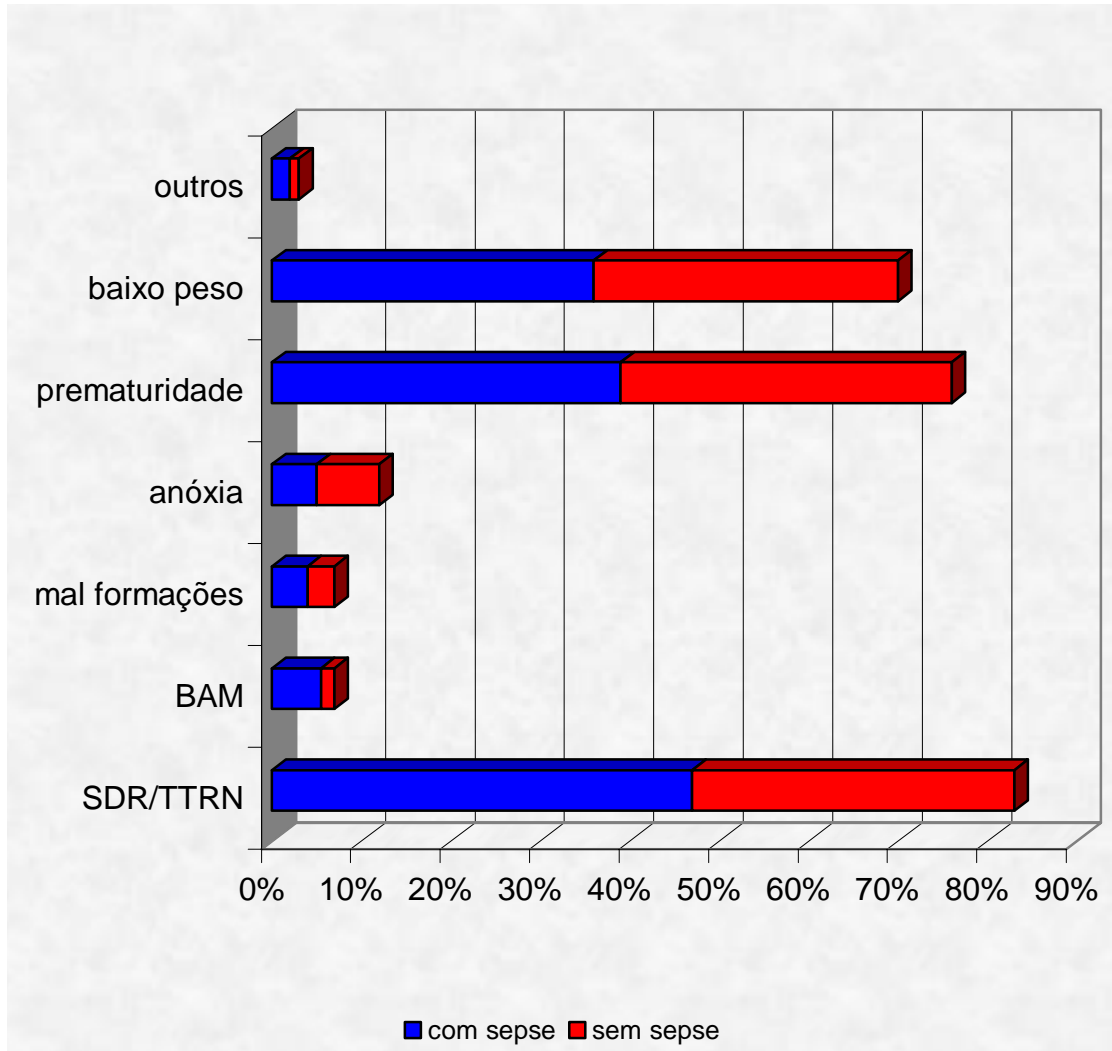


A incidência de sepse entre os RN anoxiados foi de 43,4% (23 RN) enquanto a incidência de sepse entre os não anoxiados foi de 37,4% (106 RN). Essa diferença não foi significativa.

O Apgar do 5<sup>o</sup> minuto não foi significativo para ter sepse ( $p=0,348$ ), não mostrou associação com o tempo de surgimento da sepse, ( $p=0,508$ ) idem para o tipo de sepse ( $p=0,560$ ).

A figura 7 distribui os RN de acordo com problemas clínicos associados e a presença ou não do desfecho.

**Figura 7: Distribuição do desfecho no coorte de acordo com problemas clínicos neonatais, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.**

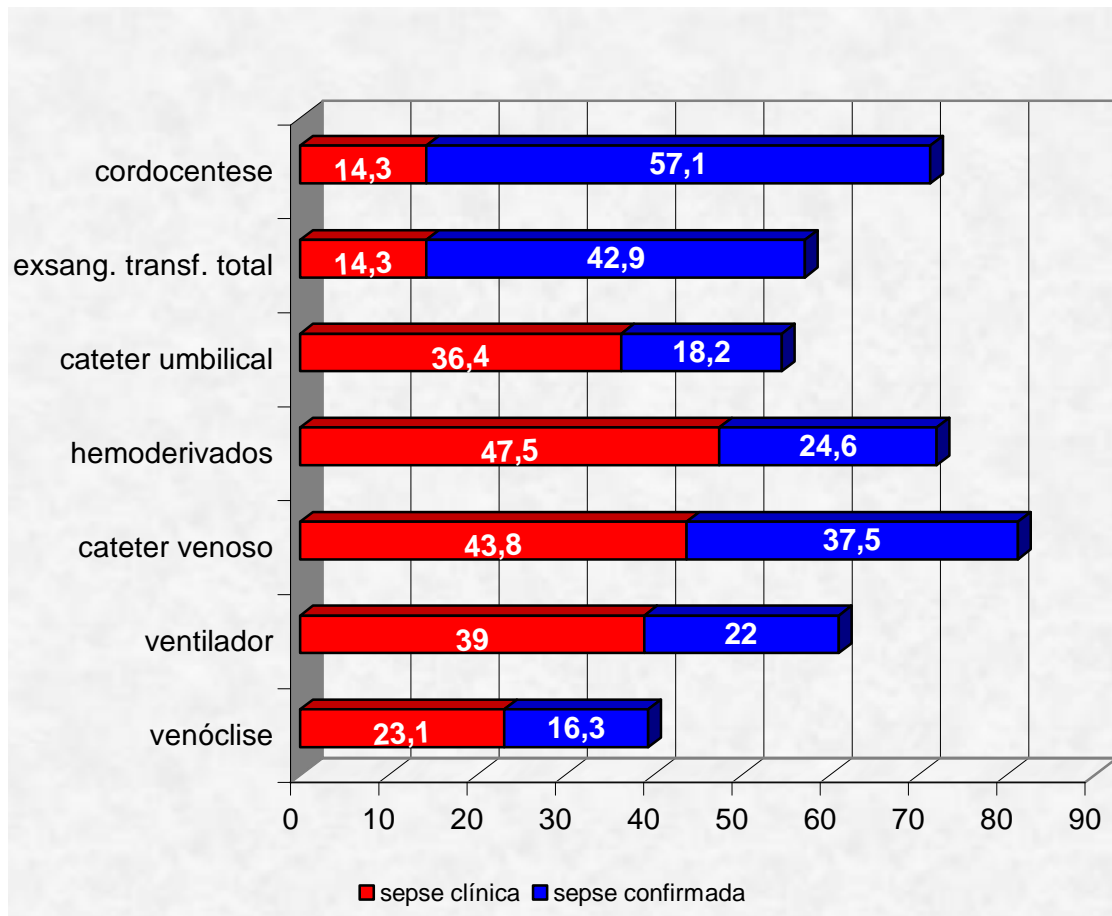


#### 4.6 Associação das Variáveis Hospitalares com o Desfecho

A UTIN A abrigou 55,6% (93) dos 167 RN com o desfecho e a UTIN B, 44,3% (74 RN). Não existiu diferença estatística entre a incidência de sepse e as duas UTIN ( $p=0,358$ ).

A figura 8, mostra a freqüência dos procedimentos invasivos realizados na UTIN, e o número de RN com sepse por procedimento.

**Figura 8: Distribuição da sepse na coorte por tipo e exposição aos procedimentos na UTIN; outubro de 1997 a abril de 1998, MEAC-UFC**



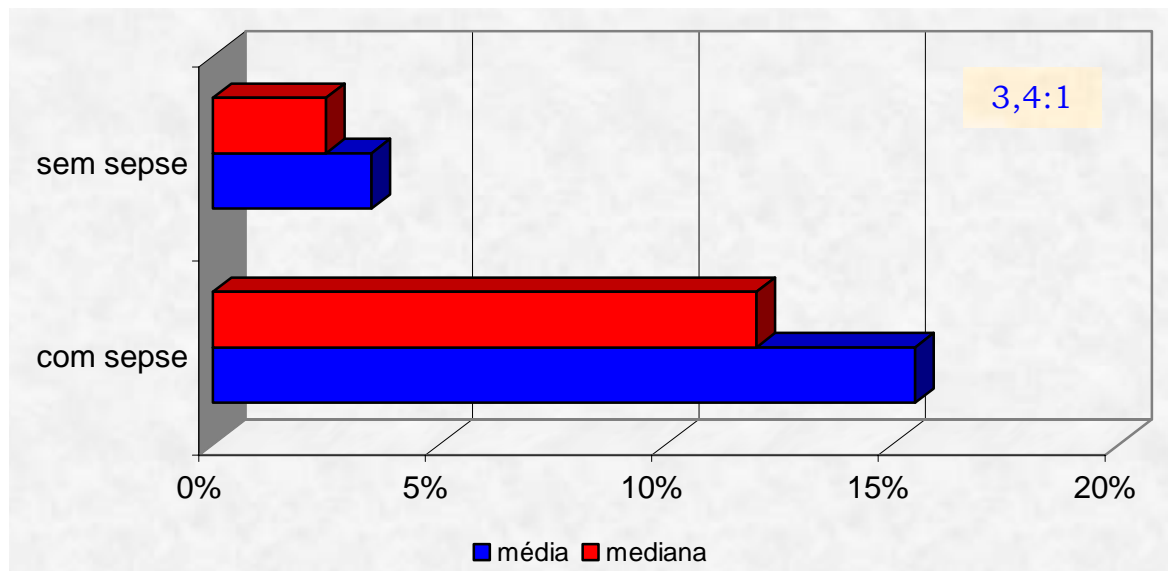
A transfusão de derivados do sangue foi realizada pelo menos 1 vez em 14,7% da coorte; 72,1% desses RN adquiriram sepse posterior a infusão do hemoderivado. Todos apresentaram sepse tardia, com moda de 9 dias, média de 9,3 e mediana de 8 dias, exceto um dos RN, que devido a um acidente do cordão umbilical, foi transfundido com concentrado de hemácias no 1º dia de vida, e desenvolveu quadro clínico de sepse confirmada (*S. aureus*) no dia seguinte ao nascimento. Este mesmo RN desenvolveu meningite no 6º dia de vida. As bactérias mais freqüentes foram *K. pneumoniae* envolvida em 33,3% dos casos, seguida de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* em 20% cada.

Nos bebês que receberam apenas 1 transfusão, 58% adquiriram o evento; os RN que receberam 2 transfusões 85% adquiriram o desfecho, os RN que receberam 3 e 4 transfusões, 100% apresentaram o desfecho.

#### 4.7 Evolução Intra-Hospitalar da Coorte

A duração média de internação dos RN acometidos por sepse na UTIN foi de 15,8 dias, com amplitude de 0 a 72 dias e mediana de 12 dias. Já a duração média da internação na UTIN dos RN que não adquiriram o desfecho foi de 4,6 dias, amplitude de 0 a 49 dias e mediana de 3 dias ( $p=000$ ). A razão entre as duas médias foi 3,4:1 (figura 9).

**Figura 9: Média e mediana do tempo de internação na UTIN dos RN da coorte, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.**



Do grupo de RN que permaneceu internado na UTIN por mais de 20 dias, 87% teve sepse contra 33,4% dos RN que permaneceram por no máximo 20

dias. Essa diferença foi significativa tanto para o tipo de sepse como para o tempo de surgimento do evento ( $p=0,000$  em ambos os casos).

Por ocasião da alta, dos 422 RN acompanhados, 305 RN (72,2%) foram transferidos para a unidade de médio risco e unidade de observação; 9 RN (2,1%) foram transferidos para outro hospital e 108 (25,5%) foram a óbito.

Nenhum RN que teve sepse recebeu alta da UTIN para a unidade de observação; 97/167 (58%) foram para a Unidade de Médio Risco, 1 RN (0,6%) foi transferido para outro hospital (portador de malformação cirúrgica). Um dos RN da coorte apresentou sepse um dia após a alta da UTIN. Dos que não tiveram sepse, 34/246 (14%) foram para a Unidade de Observação, 168/246 (68,3%) foram para a Unidade de Médio Risco, 8/246 (3,2%) foram transferidos para outro hospital.

Dos 108 RN que foram a óbito (108/422), mais da metade, 58,8% (63 RN), faleceu nos primeiros 5 dias de vida, alcançando 83,3% (90 óbitos) até o 15<sup>o</sup> dia de vida. Do 15<sup>o</sup> ao 28<sup>o</sup> dia de vida aconteceram 16,6% dos óbitos.

Observando a mortalidade da coorte por faixas de peso, encontramos nos RN com peso ao nascer <1000g, 94,6% (35/37); RN com 1000 a 1499g, 46,9% (30/64); RN com 1500g a <2500g, 14,1% (27/191) e RN com peso  $\geq 2500$ , 12,3% (16/130).

A mortalidade global do estudo foi de 25,4 de mortes para cada 100 RN admitidos nas UTIN da MEAC-UFC (108/422). A mortalidade entre os RN que tiveram sepse foi de 41,3% (69/167). A mortalidade entre os RN que não tiveram sepse foi de 14,6% (36/246). Houve forte associação entre ter ou não ter sepse e a ocorrência de morte na UTIN ( $p=0,000$ ).

O risco atribuível (RA), calculado pela diferença da mortalidade dos RN que foram à óbito tendo adquirido o desfecho (41,3%) e a taxa de mortalidade entre RN que não o adquiriram (14,6%) foi de 26,7%.

O risco relativo (RR) para morte associada a sepse, calculado pela razão entre a taxa de óbito da coorte correlacionado à sepse e a taxa de óbito não correlacionado à sepse foi de 2,8 (IC 95%=1,9 a 4,0;  $p=0,000$ ).

Não houve diferença na proporção de óbitos por sepse clínica 40/97 (41,2%) ou confirmada 29/70 (41,4%) ( $p=1$ )

Já o peso de nascimento foi significativo para a mortalidade da coorte para ambos os sexos: sexo feminino,  $p=0,002$ ; sexo masculino,  $p=0,000$ .

A tabela 11 mostra a ocorrência de óbito na coorte relacionada à presença de doenças maternas.

**Tabela 11: Frequência dos óbitos neonatais por doenças maternas, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.**

PROBLEMAS MATERNOS	ÓBITOS NEONATAIS			
	Nº	%	Nº	%
Corioamnionite	16	3,9	04	25,0
Infecção do Trato Urinário	21	5,0	10	47,6
Hipertensão	101	24,4	23	22,7
Diabetes	09	2,1	03	33,3
Outros problemas*	103	25,0	24	23,3
Sem problemas	169	41,0	43	25,4
Ignorado	03	0,7	01	33,3
<b>TOTAL</b>	<b>422</b>	<b>-</b>	<b>108</b>	<b>-</b>

\* Outros problemas: = descolamento prematuro da placenta, isoimunização Rh, eclâmpsia, hipotireoidismo, infecções respiratórias, incompetência ístimo cervical, entre outros.

A taxa de morte por sepse precoce foi 38,7% enquanto a taxa de morte por sepse tardia foi 42,37% ( $p = 0,517$ ); é o que mostra a tabela 12.



**Tabela 12: Letalidade do desfecho por tempo de surgimento do desfecho, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.**

TEMPO DE SURGIMENTO DA SEPSE	SEPSE CLÍNICA	SEPSE CONFIRMADA	TOTAL
	ÓBITO	ÓBITO	ÓBITO
	N (%)	N (%)	N (%)
Precoce	15 (50%)	04 (21%)	19/48* (39%)
Tardia	25 (37%)	25 (49%)	50/118 (42%)
<b>TOTAL</b>	<b>40/97</b>	<b>29/69*</b>	<b>69/166*</b>

\*Um RN malformado com sepse confirmada precoce foi transferido para outro hospital

A tabela 13 mostra parte das médias e frequências obtidas da análise descritiva das características clínicas da coorte.

**Tabela 13: Características da sepse neonatal em UTIN coorte, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.**

<b>Características</b>	<b>Tempo (dias)/Frequência</b>
Tempo médio de surgimento	5,49
Média de internamento sem sepse	4,6
Média de internamento com sepse	15,9
Letalidade entre RN com Peso < 1000 g*	94,2
Letalidade entre RN com Peso $\geq$ 1000 g e < 1500 g*	46,9
Letalidade entre RN com Peso $\geq$ 1500 g e < 2500 g*	14,1
Letalidade entre RN com Peso $\geq$ 2500 g*	12,3
Letalidade da sepse precoce	38,7
Letalidade da sepse tardia	42,3
Mortalidade global da coorte	25,5

\* RN com o desfecho

#### **4.8 Análise Univariada**

A análise univariada mostrou que de todas as 32 variáveis pesquisadas, quatro variáveis maternas, três do próprio RN, e cinco variáveis hospitalares, comportaram-se individualmente como fatores de risco para o evento clínico do estudo: número de consultas no pré-natal  $\leq$ 5, membranas maternas rotas >24 horas, presença de corioamnionite + infecção do trato urinário, peso ao nascer <1500g, peso ao nascer <2500g, uso sonda orogástrica por mais de três dias, uso de venóclise por mais de três dias, uso de cateter venoso por mais de dois dias, respirador/entubação por mais de 5 dias e transfusão de hemoderivados.

O resultado da análise univariada para os fatores de risco maternos, da gravidez e parto, dos fatores de risco do neonato e dos fatores de risco hospitalares com seus respectivos risco relativo, intervalo de 95% de confiança do risco relativo e o p valor encontram-se nas tabelas 14,15 e 16 respectivamente.

**Tabela 14: Análise univariada dos fatores de risco relativos a mãe, a gravidez e ao parto para sepse neonatal em UTIN, MEAC-UFC, período de outubro de 1997 a abril de 1998.**

FATOR	RR	IC 95%		VALOR DE P
		MIN	MAX	
<b>Consultas Pré-natal <math>0 \leq 5</math></b>	1,51	1,06	2,16	0,017
<b>Consultas Pré-natal <math>\geq 1 \leq 5</math></b>	1,19	1,04	1,36	0,012
<b>Íntegras bolsa rota &gt; 24 h</b>	1,40	1,06	1,85	0,033
<b>Problemas maternos sem problemas</b>	2,18	1,20	3,97	0,004
Hipertensão sem problemas	1,68	0,88	3,22	0,117
<b>Carioamnionite + infec. do trato urinário</b>	2,44	1,29	4,61	0,005

RR= Risco Relativo

IC= Intervalo de Confiança

P= valor de significância para o teste

MIN= mínimo

MÁX= máximo

Nota: em negrito  $p < 0,05$

**Tabela 15: Análise univariada dos fatores de risco para sepse neonatal em UTIN relativos ao RN, MEAC-UFC, período de outubro de 1997 a abril de 1998.**

FATOR DO NEONATO	RR	IC 95%		VALOR DE P
		MIN	MAX	
<b>PESO</b>				
$\geq 1000 < 1500 / \geq 2500$	2,86	1,88	4,36	0,000
$\geq 1500 < 2500 / \geq 2500$	1,26	1,05	1,50	0,014
<b>PRÉ-TERMO/TERMO*</b>				
$< 37$ Semanas / $\geq 37$ Semanas	1,28	1,15	1,43	0,000
<b>PRÉ-TERMO/TERMO**</b>				
$< 37$ Semanas / $\geq 37$ Semanas	2,05	1,41	2,97	0,000

\*Não incluídos RN < 1000 g

\*Incluídos RN < 1000 g

RR= Risco Relativo

IC= Intervalo de Confiança

P= valor de significância para o teste

MIN= mínimo

MÁX= máximo

Nota: em negrito  $p < 0,05$

**Tabela16: Análise univariada dos fatores de risco para sepse neonatal relativos aos procedimentos realizado na MEAC-UFC, período de outubro de 1997 a abril de 1998.**

FATOR UTIN	RR	IC 95%		VALOR DE P
		MIN	MAX	
<b>SONDA ORO-GÁSTRICA</b>				
( $\leq 3/ > 3$ dias)	<b>1,62</b>	<b>1,28</b>	<b>2,05</b>	<b>0,000</b>
<b>VENÓCLISE</b>				
( $\leq 3/ > 3$ dias)	<b>1,72</b>	<b>1,36</b>	<b>2,18</b>	<b>0,000</b>
<b>CATETER VENOSO</b>				
(< 2/ $\geq 2$ dias)	<b>2,35</b>	<b>1,94</b>	<b>2,85</b>	<b>0,000</b>
<b>RESPIRADOR*</b>				
( $\leq 5/ > 5$ dias)	<b>2,44</b>	<b>2,05</b>	<b>2,92</b>	<b>0,000</b>
<b>HEMODERIVADOS</b>				
(Exposto/não exposto)	2,06	1,67	2,55	0,000
<b>CORDOCENTESE</b>				
(Exposto/não exposto)	1,79	1,10	2,90	0,124
<b>CATETER UMBILICAL</b>				
(Exposto/não exposto)	1,77	0,55	5,70	0,250

\*Respirador + entubação oro-traqueal

RR= Risco Relativo

IC= Intervalo de Confiança

P= valor de significância para o teste

MIN= mínimo

MÁX= máximo

Nota: em negrito  $p < 0,05$

A síntese da análise univariada de todos os fatores significativos encontram-se na tabela 17.

**Tabela 17: Síntese dos fatores de risco significativos para sepse em UTIN de acordo com a análise univariada, MEAC-UFC, período de outubro de 1997 a abril de 1998.**

FATOR	RR**	INTERVALO DE CONFIANÇA (IC 95%)		VALOR DE P
		MIN	MAX	
Sem pré-natal	1,51	1,06	2,16	0,017
Membrana íntegras/Bolsa rota > 24h	1,40	1,06	1,85	0,033
Hipertensão/Sem	1,68	0,88	3,22	0,117
Corioamnionite + infecção do Trato urinário	2,44	1,29	4,61	0,005
P $\geq$ 1000 < 1500/ $\geq$ 2500	2,86	1,88	4,36	0,000
P $\geq$ 1500 < 2500/ $\geq$ 2500	1,26	1,05	1,50	0,014
Pré termo/termo**	2,05	1,41	2,97	0,000
Sonda oro-gástrica $\leq$ 3 / > 3 dias	1,62	1,28	2,05	0,000
Venóclise	1,72	1,36	2,18	0,000
Cateter venoso	2,35	1,94	2,85	0,000
Respirador + entubação oro-traqueal	2,44	2,05	2,92	0,000
Hemoderivados	2,06	1,67	2,55	0,000

\*Não incluídos RN <1000g;

\*\*Incluídos RN <1000g

P=peso ao nascer

RR= Risco Relativo

Nota: em negrito p<0,05

#### 4.9 Análise Multivariada

Foram incluídos na regressão logística todos os fatores com nível de significância  $p < 0,05$  e os fatores com nível de significância até 0,17 ( $p \leq 0,17$ ) ou com evidente importância clínica.

Fatores maternos ( $p < 0,05$ ): *número de consultas no pré-natal, rotura das membranas maternas, infecção urinária + corioamnionite.*

Fatores do neonato ( $p < 0,05$ ): *peso ao nascer e idade gestacional.*

Fatores hospitalares ( $p < 0,05$ ): *sonda naso-gástrica, venóclise, cateter venoso, respirador e entubação e hemoderivados.*

Além destas, as variáveis, *período do dia, tipo de parto, tipo de gravidez, idade materna, adequação peso/idade gestacional e oxigenação com ambu e máscara* foram incluídas no modelo multivariado já que seus níveis de significância situaram-se em valor aceitável ( $p < 0,17$ ). Apesar de valor de significância não válido por baixa frequência, a *cordocentese* foi incluída no modelo multivariado por ser um procedimento invasivo e ter demonstrado tendência para ocorrência de sepse nos RNs expostos no período fetal.

A *hipertensão* materna foi excluída do modelo multivariado dado o seu intervalo mínimo de confiança de 95% tê-la situado como fator de proteção para ocorrência de sepse neonatal. Futuro estudo se faz necessário a fim de esclarecer este achado.

Devido a freqüente prescrição de antibioticoterapia nos RNs de muito baixo-peso ou prematuros menores de 34 semanas de idade gestacional, quando expostos a procedimentos invasivos, a variável *antibioticoterapia* foi excluída do modelo multivariado por ter sido considerada um “marcador” para o desfecho.

As tabelas 18 e 19 apresentam os resultados da análise multivariada, com os respectivos valores dos coeficientes de regressão, valores de  $p$  (significância estatística), “Odds ratio”, seus intervalos de 95% de confiança e o

valor de acurácia do modelo para os preditores maternos e neonatais para sepse em UTIN.

**Tabela 18: Fatores maternos e dos neonatos relacionados com a sepse neonatal pela análise multivariada, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.**

PREDITORES	CR	Desvio Padrão	Odds ratio	INTERVALO DE CONFIANÇA		VALOR DE P
				MIN	MAX	
<b>GRAVIDEZ ÚNICA</b>	<b>0,871</b>	<b>0,447</b>	<b>2,38</b>	<b>0,99</b>	<b>5,73</b>	<b>0,051</b>
<b>PESO AO NASCER</b>						
<b>≥ 1000 &lt; 1500 g</b>	<b>1,268</b>	<b>0,538</b>	<b>3,55</b>	<b>1,23</b>	<b>10,20</b>	<b>0,018</b>
<b>≥ 1500 &lt; 2500 g</b>	<b>0,015</b>	<b>0,441</b>	<b>1,01</b>	<b>0,42</b>	<b>2,41</b>	<b>0,971</b>
<b>IDADE GESTACIONAL</b>						
<b>&lt; 37 semanas</b>	<b>1,053</b>	<b>0,462</b>	<b>2,86</b>	<b>1,15</b>	<b>7,10</b>	<b>0,022</b>
<b>INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO + CORIOAMNIONITE</b>	<b>1,109</b>	<b>0,493</b>	<b>3,03</b>	<b>1,15</b>	<b>7,97</b>	<b>0,024</b>

CR= coeficiente de regressão

P valor = valor de significância estatística

IC= intervalo de confiança

Nota: em negrito p<0,05

Acurácia do modelo =71,43%
----------------------------



**Tabela 19: Fatores hospitalares relacionados com a sepse neonatal pela análise de regressão logística múltipla, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.**

PREDITORES	CR	Desvio Padrão	Odds ratio	INTERVALO DE CONFIANÇA		VALOR DE P
				MIN	MAX	
				<b>VENÓCLISE</b>		
(> 3 dias)	0,832	0,259	2,29	1,38	3,82	0,001
<b>CATETER VENOSO</b>						
(≥ 2 dias)	1,879	0,660	6,54	1,79	23,90	0,004
<b>HEMODERIVADOS</b>						
(Exposição)	0,879	0,356	2,41	1,19	4,84	0,013

CR= coeficiente de regressão

P valor = valor de significância estatística

Nota: em negrito p<0,05

Acurácia do modelo =71,11%
----------------------------

A tabela 20 apresenta os preditores da sepse neonatal em UTIN selecionados pela análise multivariada *conjunta* dos fatores maternos, do neonato e hospitalares com os respectivos valores do coeficiente de regressão, p valor de significância, “Odds ratio”, seus intervalos de 95% de confiança e acurácia do modelo.

**Tabela 20: Análise multivariada dos fatores maternos, do RN e hospitalares pela regressão logística múltipla, MEAC-UFC, período outubro de 1997 a abril de 1998.**

PREDITORES	CR	Desvio Padrão	Odds ratio	INTERVALO DE CONFIANÇA		VALOR DE P
				MIN	MAX	
<b>CATETER VENOSO</b>						
(≥ 2 dias)	2,163	0,675	8,70	2,31	32,69	0,001
<b>PESO AO NASCER</b>						
1000 < 1500 g	1,586	0,364	4,88	2,39	9,97	0,000
<b>HEMODERIVADOS</b>						
Peso 1500 < 2500 g	0,847	0,280	2,33	1,34	4,04	0,002
<b>GRAVIDEZ ÚNICA</b>	0,867	0,422	2,38	1,04	5,44	0,040

CR= coeficiente de regressão

P valor = valor de significância estatística

Nota: em negrito p<0,05

Acurácia do modelo =71,93%
----------------------------

## 5 DISCUSSÃO

A maioria dos 14 milhões de mortes anuais de crianças com menos de 5 anos ocorrem durante o período neonatal. As causas infecciosas chegam a ser responsáveis por até 70% desses óbitos (BEHRMAN & SHIONO, 1992; UNICEF, 1995).

O presente estudo clínico-epidemiológico almejou conhecer e compreender o impacto dos fatores maternos, do próprio recém-nascido e do ambiente como coadjuvantes da ocorrência de sepse neonatal em bebês que ao nascer experimentaram internamento em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, no nosso meio.

Foi escolhido o estudo de coorte histórica por este ser passível de análise descritiva e analítica (ALMEIDA FILHO & ROUQUAYROL, 1994). Este tipo de estudo comparativo permite que a população da pesquisa em estudo sofra as mesmas influências não controladas quando expostas ou não aos fatores de risco investigados (Hulley & Cummings, 1988) e permite ainda o estudo de mais de uma variável entre a exposição e o desfecho simultaneamente (AMARAL, 1991).

Nossas taxas relativas à incidência de sepse neonatal em UTIN (40,4%), encontram-se superiores as encontradas nos estudos contemporâneos dos países desenvolvidos tais quais os de HEMMING et al, 1976; WENZEL et al, 1976; MAGUIRE et al, 1981; PLAZEK & WHITELOW, 1983; KOTLOFF et al, 1989; SIMON et al, 1991; BECK-SAGUE et al, 1994; MORO et al, 1996, MOORE, 1996b.

Moore (1996b) referindo-se a todas as infecções que ocorrem em UTIN, cita uma taxa de 3,2 a 39,8 infecções por 100 admissões em UTIN; enquanto no nosso estudo, a sepse, uma entre as demais infecções neonatais, ocorreu em 40,4 para cada 100 admissões em UTIN.

Neste estudo dos 167 primeiros episódios de sepse, 70(42%)

episódios foram confirmados e 97(58%) foram clínica. Mês a mês, essas proporções variaram, provavelmente por fatores externos como falha no fornecimento de meios de cultura.

Placzek & Whitelaw (1983), revisando 1000 internamentos consecutivos de RN em uma UTIN regional de Londres no período de 1979 a 1982, encontraram um incidência de 6,5% de sepse neonatal confirmada.

Gaynes et al (1996), em levantamento de 13.179 infecções hospitalares em UTIN conduzido pelo NNISS-CDC no período de 1986 a 1994, chamaram atenção para a predominância da sepse confirmada sobre a sepse clínica em todas as faixas de peso, tanto maior a proporção quanto menor o peso ao nascer.

Ao contrário, no presente estudo não foi encontrado a predominância de sepse confirmada sobre sepse clínica, nem tão pouco proporcionalidade entre os índices de positividade e faixas de peso ao nascer. Diferenças qualitativas e quantitativas no processo de isolamento de microorganismos, o índice do uso de antibióticos prévio à hemocultura e ainda a irregularidade no fornecimento dos frascos de meio de cultura ocorrida durante o período de estudo, certamente influenciaram nos nossos índices de positividade.

No nosso estudo, a sepse precoce ocorreu numa taxa menor (29,3%) que a sepse tardia (70,6%). A idade média de reconhecimento da doença no nosso estudo de 5,49 dias foi aproximada à média de 4,5 dias encontrada por Alojipan & Andrews (1975) quando estudaram retrospectivamente oito anos de sepse neonatal em um hospital no Estado de Louisville-EUA.

Bennet et al (1987), relataram que em dois, de três distintos períodos de um estudo (1969 a 1973 e 1974 a 1978), uma maior frequência de sepse neonatal surgida do terceiro ao sétimo dia de vida foi verificada, tal qual o nosso achado.

O estudo de Beck-Sague et al (1994) demonstrou como o nosso, que a maior parte das infecções da corrente sangüínea em neonatos internados em UTIN, vem ocorrendo após 48 horas de vida.

Segundo alguns autores, o motivo do declínio da sepse precoce em

países desenvolvidos, deveu-se a instituição da antibioticoterapia nas gestantes com BR >24 horas e antibioticoprofilaxia intra-parto nas gestantes super colonizadas pelo SGB (BOYER & GOTOFF, 1986).

Stoll et al (1996b) em um estudo multicêntrico no qual pesquisaram a incidência, os fatores de risco e evolução hospitalar da sepse neonatal tardia em uma população de 7.861 RN de muito baixo-peso (401 a 1500 gramas), encontraram que do total de RN incluídos no estudo, 88% (6911 RN) sobreviveram além do terceiro dia de vida; em nossa casuística, dos 107 RN que nasceram com até 1500g; 63,5% (68 RN) sobreviveram além do terceiro dia.

De acordo ainda com o trabalho de Stoll et al (1996b), dos 6911 RN que sobreviveram por mais de três dias, 24,5% tiveram um ou mais episódios de sepse tardia confirmada enquanto em nossa casuística, dos 68 RN que sobreviveram mais de três dias, 7,5% tiveram pelo menos um episódio de sepse tardia confirmada. Entretanto, a maior mortalidade nos primeiros sete dias de vida deste grupo (73,9%) no nosso estudo, comparado com a mortalidade encontrada por Stoll et al (59%), explicaria a nossa menor incidência de sepse tardia neste grupo de RN.

No presente estudo a permanência na UTIN dos RN que desenvolveram sepse foi 3,4 vezes superior a permanência dos que não tiveram o agravo. Nenhum RN com sepse ao ser transferido da UTIN foi para a unidade de observação, e sim, para a unidade de cuidados intermediários (médio risco) ao contrário dos RN não infectados.

O tempo de permanência hospitalar entre os RN da coorte que apresentaram sepse foram similares ao de Hemming et al (1976), que em estudo promovido pelo programa de vigilância de infecções hospitalares supervisionado pelo CDC há 23 anos, em uma UCIN em UTAH, referiu uma permanência nos neonatos infectados 3,5 vezes superior a permanência dos não infectados.

Excluindo os nove casos não definidos para o desfecho, a mortalidade global da coorte da MEAC de 25,4% (105/413) foi similar a mortalidade global encontrada por Zachman & Graven (1974) na UTIN de Wisconsin nos seus primeiros quatro anos de funcionamento.

Já a nossa taxa de mortalidade associada a sepse (41,3%; 69/167), ficou entre a encontrada por Hemming et al (1976) em RN internados em UTIN período de 1970 a 1974, que foi de 39% e a taxa relatada por Mathur et al (1996), que em Nova Delhi, encontraram uma taxa de morte associada a sepse de 48,5% entre 171 neonatos provenientes de unidades de pequeno porte.

Speer et al (1985) na Alemanha, baseados em dados coletados de 93 RN com médias de peso de 2703g e IG média de 36 semanas e que tiveram sepse ou meningite no período de 1975 a 1982, encontraram uma taxa de 29% na mortalidade associada a sepse.

No levantamento de Gladstone et al (1990), a mortalidade na UTIN do *Yale New Haven Hospital-EUA* por todas as causas foi de 7,9 %; enquanto a mortalidade associada a sepse foi de 15,9%.

No presente estudo, a associação significativa entre a taxa de mortalidade entre os neonatos que não apresentaram sepse (14,6%) e a taxa de mortalidade entre os que tiveram sepse (41,3%), mostra a forte associação entre sepse e morte neonatal.

Maior susceptibilidade do RN acometido por sepse a morte foi relatada por Beck-Sague et al (1994), que em um estudo multicêntrico nos EUA, obtiveram mortalidade por sepse de 14,2% (n=6/42) entre 376 RN em UTIN e mortalidade de 3,2% (n=11) entre os 334 RN que não tiveram sepse, com mortalidade atribuída à sepse de 11%.

Os dois estudos norte-americanos aos quais nossos resultados se assemelharam, Zachman & Graven (1974) e o de Hemminig et al (1976), correspondem aos resultados dos primeiros períodos de vigilância de infecções nosocomiais nas então recém criadas UTIN de Utah e Wisconsin respectivamente.

Koutouby & Habibullah (1995), relataram uma taxa de morte entre 106 crianças com sepse confirmada de 25% em unidade neonatal nos Emirados Árabes-Dubai, durante 60 meses de observação.

No nosso estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre a taxa de morte por *sepse precoce* e a taxa de morte por *sepse tardia* (tabela 12, pg. 70).

O fato da mortalidade por *sepse tardia* haver sido praticamente igual a da *sepse precoce* neste estudo, quando, relatos na literatura referem que na *sepse precoce* a mortalidade é maior, poderia ser entendida em parte pelo perfil microbiológico (BGN) que mostrou baixa sensibilidade antimicrobiana, e pela debilidade física que os RN vão experimentando no decorrer da internação por falta de suporte nutricional compatível com suas necessidades metabólicas. O desgaste e o catabolismo agravariam o estado de imunodeficiência desses exauridos recém-nascidos levando-os mais facilmente a morte.

La Gamma et al (1983) verificaram que a causa principal de morte neonatal tardia, após a primeira semana de vida em RN com peso inferior a 1000g é a infecção nosocomial e que, sem o manejo de suas deficiências imunológicas a taxa de mortalidade desses pacientes permanecerão elevadas.

Placzek & Whitelaw, (1983), ao estudarem *sepse* confirmada em uma UTIN inglesa, depararam-se com uma taxa de mortalidade de 70% na *sepse* confirmada precoce. Os próprios autores atribuíram a elevada taxa, à dificuldade em diagnosticar e de tratar em tempo hábil o RN com *sepse* neonatal precoce. No referido estudo, os autores usaram como critério diagnóstico a presença de *duas* hemoculturas positivas.

No Paquistão, MIR et al (1987) encontraram uma taxa de morte associada a *sepse* de 54% entre 50 RN com *sepse* .

Os nossos resultados de incidência e mortalidade foram nitidamente superiores aos relatados pelos países industrializados; outrossim, deve ser levado em consideração que a população deste estudo é seletiva para várias complicações obstétricas, complicações neonatais e elevada susceptibilidade a processos infecciosos, visto ser composta em sua maioria por prematuros e RN de baixo-peso.

A variedade metodológica dos estudos aos quais nos referimos dificulta a efetiva comparação entre as taxas. Entretanto, todos esses trabalhos tiveram

em comum, populações de RN internados em UTIN.

Os motivos pelos quais RN com sepse falecem enquanto outros sobrevivem não está ainda esclarecida ainda que controlados para o *peso* e a *idade gestacional* (MATHUR et al, 1996).

Pesquisas sobre fatores de risco e as novas modalidades de diagnóstico e tratamento sem dúvida levam ao maior entendimento do problema. Maiores esforços, contudo, a nosso ver, devem ser voltados para a prevenção desta fatídica moléstia.

Hobar et al (1997), utilizando o banco de dados de 7.672 RN de muito-baixo peso de um estudo multicêntrico (THE VERMONT, 1993), estudaram a relação entre as características dos RN à admissão e as características dos RN à admissão e as características da própria UTIN como volume de pacientes/ano, presença de um programa de treinamento (residência médica) e a taxa de mortalidade nesta parcela de RN.

Os autores não encontraram em nenhum desses fatores, uma associação de forma independente para a morte por sepse, concluindo que as diferentes taxas de mortalidade nas UTIN não poderiam ser explicadas nem pelas características dos RN à admissão, nem pelas características da UTIN, sugerindo variações no grau de eficiência dos cuidados médicos entre as UTIN.

### **5.1 Etiologia da Sepse Neonatal**

*Cada UTIN tem uma única e endêmica flora e os RN internados colonizados servem de reservatórios para transmissão aos recém admitidos (MOORE, 1996c).*

Em nosso trabalho, os bacilos gram negativos prevaleceram largamente sobre as bactérias gram-positivas: 87,6% *versus* 12,4% (figura 3, pg. 48). Essa prevalência bacteriana em episódios de sepse em UTIN foi verificado



no EUA entre as décadas de 50 e 70. Estudos norte-americanos como os de Robinson & Done (1973); Hemming et al (1976), Goldmann et al (1978), Goldmann et al (1981) e Freeman et al (1987) referiram a predominância de bacilos entéricos gram-negativos nestas décadas, contudo, em menores proporções.

No presente estudo, a preponderância de bacilos gram negativos foi verificada também na sepse precoce. Autores indianos relataram achado semelhante (BHUTTA et al, 1991, BHUTTA, 1996).

O internamento por mais de 24 horas antecedendo o parto, de parcela significativa de nossas gestantes (65%), pode ter ocasionado colonização da flora vaginal materna por bactérias da microbiota hospitalar, que durante o parto teria sido transmitida verticalmente para o filho.

Estudos adicionais seriam necessários para verificar se haveria diferença entre a flora bacteriana vaginal da gestante admitida horas antes do parto com a flora vaginal daquela gestante que permanece internada por mais tempo antes de parir.

Sabe-se que os BGN associam-se a maiores taxas de mortalidade (BALEY & GOLDFARB, 1995). Em publicação de 1988, Goldmann postulou que infecções por bactérias gram-negativas hospitalares estavam sendo grande problema nas UTIN. Oito anos antes, Goldmann et al (1978) isolaram o gênero *Klebsiellae* em 25% das infecções da UTIN do *Children's Hospital Medical Center-Harvard Medical School-Boston-EUA*.

Sabe-se também que influências étnicas e culturais no padrão de colonização bacteriana vaginal materna e as condições sócio-econômicas refletidas na qualidade dos cuidados perinatais podem explicar o porquê da predominância dos bacilos entéricos gram-negativos na sepse neonatal precoce em países da América Latina (SIEGEL & McCracken, 1981).

Moreno et al (1994), em levantamento dos últimos 18 anos (1975 a 1992) sobre sepse e meningite neonatal no Panamá, encontraram predominância de bactérias gram-negativas, das quais a *Klebsiellae* foi a mais freqüente; na

sepsis tardia, a proporção de bactérias gram-negativas foi menor, mas ainda assim, ultrapassou em número as infecções gram-positivas.

Ribeiro (1995) em estudo epidemiológico e etiológico sobre sepsis bacteriana infantil em Fortaleza-Ceará, encontrou prevalência de 78% de bactérias gram-negativas em crianças com até 1 mês de vida.

Bhutta & Yusuf (1997) no Paquistão, também relataram a predominância de *Klebsiellae* em um coorte de 292 RN (25%); assim foi com um estudo sobre bacteriologia da sepsis, de Cissé et al (1992) realizado em Dakar na África, o qual mostrou a prevalência da *Klebsiellae* (28,6%). Cissé et al (1992) alertam que: *A precariedade das condições de higiene nos países em desenvolvimento, aliado ao mau estado nutricional, contribuem largamente para a transmissão e eclosão das infecções no período perinatal.*

No presente estudo, as bactérias *Klebsiellae p.* e *Acinetobacter*, esta última referida como de baixa virulência e associada a infecção em pacientes imunodeprimidos, causaram 45% (22,5% cada) das sepsses confirmadas. O *acinetobacter spp* foi também o agente mais associado ao óbito neonatal por sepsis confirmada e a que mais incidiu nos dois extremos de faixa ponderal.

Similarmente ao que encontramos, Mishra et al (1998), ao estudar um surto por *Acinetobacter* ocorrido em uma UTIN na Índia em 1995 onde o reservatório da bactéria estava na ponta de sucção do aspirador do centro obstétrico, relataram que 40,5% das crianças acometidas eram a termo com peso igual ou maior a 2500g e sem comprometimento clínico importante.

A bactéria *Pseudomonas* foi encontrada em 18,3% das sepsses confirmadas na nossa coorte; sendo que a *P. aeruginosa* foi isolada em 8,4% dos 70 casos confirmados.

Em estudo no YNHH, a ocorrência de sepsis por *P. aeruginosa* no período de 1944 a 1957 foi de 21% (Nyhan & Fousek, 1958); no período de 1979 a 1988, entretanto, Glaldstone et al (1990) em um outro importante estudo do YNHH relatou o isolamento de *P. aeruginosa* somente em 2,2% dos 270 episódios de sepsis confirmada.

Já em outro estudo norte-americano, resultado de 12 anos de vigilância de infecção hospitalar pelo NNISS-CDC, não houve crescimento de *Pseudomonas spp* em nenhuma das 7521 sepse neonatal confirmada (GAYNES et al 1996).

Bruun et al (1991), analisaram a etiologia de sepse confirmada em uma UTIN do Hospital Universitário de Copenhague (Dinamarca) no período de 1984 a 1988 encontrando a *Klebsiellae spp* envolvida na maioria dos casos (18%).

Goldmann et al (1978) encontraram bacilos gram negativos em 75% das culturas de mãos dos profissionais de saúde da UTIN do *Children Hospital* e o perfil bacteriano detectado refletiu o encontrado nas infecções neonatais ocorridas no mesmo período.

O manuseio dos RN pelos profissionais de saúde com as mãos inadequadamente limpas representa uma via importante na transmissão de infecção por bactérias como *E. coli*, *Klebsiellae pneumoniae*, algumas espécies de *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* e algumas espécies de *Pseudomonas spp*; quanto maior o período de internação, mais sujeitos estarão os RN a esse tipo de infecção (FELGIN et al, 1992).

Pegues et al (1994) encontraram após investigação de uma epidemia de sepse por bactérias gram-negativas em uma UTIN de um hospital universitário na Guatemala, que os BGN mais comuns foram *S. marcescens* e *K. pneumoniae* e que os fatores de risco encontrados foram medicações, fluidos endovenosos, hemoderivados e o cateterismo umbilical.

As vias de transmissão detectadas nesta epidemia foram: transmissão de pessoa à pessoa, através das mãos dos profissionais de saúde (isolamento de sorotipos bacterianos idênticos aos isolados no sangue dos RN acometidos), a água do hospital (positivo para coliformes) e as superfícies de equipamentos contaminados. Foi detectado ainda que durante a epidemia, o suprimento de degermantes era insuficiente e a concentração das substâncias ativas dos anti-sépticos era a metade da rotulada!

Dos 7 RN submetidos a cordocentese no período fetal, 5 (71,4%)

tiveram sepse, 4 delas sepse confirmada. O *S. aureus* foi o agente de 3 episódios e o *Acinetobacter spp* de 1 episódio. Em um dos RN isoimunizados submetidos à 3 cordocenteses, o *S. aureus* foi isolado da hemocultura no primeiro dia de vida e nesse mesmo dia essa criança foi a óbito. O isolamento do *S. aureus* em RN submetido a cordocentese fala a favor de contaminação durante o procedimento.

A ausência do *S. epidermidis* na etiologia da sepse neonatal verificada no nosso estudo e a quase ausência do SGB, contrastam com o relatado na literatura recente oriunda de países europeus, norte-americanos e de Estados do Sudeste brasileiro nos quais esses patógenos são agentes comuns na sepse neonatal tardia e precoce, respectivamente (VESIKARI et al., 1989; ST. GEME & HARRIS, 1991; HALL, 1991; SILVA, 1993; PHILIP, 1994; NASCIMENTO, 1997).

Sidebottom et al (1988) demonstraram que o *S. epidermidis* tem sido o principal patógeno isolado de hemoculturas realizadas na UTIN do Children's Hospital em Boston-EUA, desde pelo menos 1970, sem aumento mensurável nos 14 anos subsequentes.

No estudo de Placzek & Whitelaw (1983), na Inglaterra, no período de 1979 a 1982, o *S. epidermidis* respondeu pela etiologia de 56% dos casos de sepse tardia.

Haque et al (1990), relataram a predominância do *S. epidermidis* (36%) nos episódios de sepse da UTIN do *King Khalid University Hospital* em Riyadh-Arábia Saudita, no período de 1983 a 1988.

Em estudo de coorte prospectiva de uma população de 7.861 RN de muito baixo-peso (401 a 1500g) admitidos em 12 centros participantes do NICHD *Neonatal Research Network*-EUA, Stoll et al (1996b) detectaram que 73% dos episódios de sepse tardia foram causadas por bactérias gram-positivas, sendo o Estafilococo coagulase negativo responsável por 55% do casos já o SGB mostraram-se responsáveis pelas sepses precoces (STOLL et al, 1996a).

Para explicar em parte o não isolamento do *S. epidermidis* na nossa coorte, encontramos a indisponibilidade do suporte de nutrição parenteral e a não

utilização de cateter percutâneo ou cateter de longa duração, por ocasião do presente estudo. Estes fatores segundo dados da literatura aumentam o risco de sepse por este microorganismo.

O SGB, importante causa de sepse neonatal em países do primeiro mundo (Klein & Marcy, 1990) foi isolado no nosso estudo em apenas 1 episódio de sepse confirmada. A baixa prevalência do SGB (1,4%) verificada no nosso trabalho merece investigação futura: falhas no processo de cultivo, meio de cultura inespecífico, presença de níveis superiores de anticorpos anti-SGB em nossas mulheres comparado aos de povos desenvolvidos ou baixa prevalência do SGB na flora bacteriana vaginal materna por fatores genéticos ou culturais poderiam explicar esse fato.

Siegel em trabalho datado de 1985, afirmou que em algumas áreas do mundo como Ásia e América Latina, o SGB não é prevalente.

Logan (1990), já havia observado em estudos da Nigéria e Arábia Saudita, o achado incomum de SGB como causador de sepse neonatal em contraste com a etiologia da sepse neonatal no mundo industrializado.

A sepse no neonato internado em UTIN é de caráter multifatorial; considerando que a MEAC é uma maternidade de referência no Estado do Ceará, procuramos conhecer o risco de sepse neonatal em sua clientela por procedência materna.

A análise estatística não encontrou diferença significativa entre a incidência de sepse entre neonatos de mães provenientes da Capital (40%), Região Metropolitana (45,8%) ou interior do Estado (38,4%).

Foi intrigante verificar que existiu significância estatística quando comparamos a freqüência do tipo de sepse (clínica ou confirmada) em relação ao período do dia em que se deu o parto; a maior percentagem de sepse confirmada entre os neonatos nascidos no período da manhã suscita algumas possíveis explicações:

O número de profissionais de saúde, enfermeiro e médico, nas UTIN é maior durante a manhã. Neste período, teoricamente, há maior manuseio e pede-

se mais exames em geral incluindo hemocultura.

Pelo mesmo raciocínio, no período da tarde, noite e madrugada o manuseio diminuiria, tendo em vista o reduzido e enfermeiras e médicos nas UTIN.

Embora não podendo afirmar que há diferença significativa entre idade materna e a ocorrência do desfecho, filhos de mãe mais jovens apresentaram sepse com frequência maior do que filhos de mães cronologicamente mais velhas. Moore, (1996a), afirma que a idade materna inferior a 21 anos é fator de risco para infecção neonatal por SGB.

No nosso estudo, os RN nascidos via parto vaginal apresentaram maior incidência de sepse que os nascidos via parto cirúrgico proporcionalmente. PAWA et al (1997), em estudo de coorte em unidade neonatal de um hospital universitário indiano, relatou achado semelhante. Na MEAC-UFC todos os RN de partos cirúrgicos são assistidos pelo médico ainda no centro cirúrgico enquanto aos RN de parto vaginal ainda não lhes foi de fato garantido esse direito.

No presente estudo 15,5%, receberam nota de Apgar  $\leq 5$  no 5º minuto de vida. A média do índice de Apgar no 5º minuto da coorte foi 7,26. A incidência de sepse nos RN anoxiados foi 45,1% enquanto nos RN não anoxiados foi 37,2% diferença não significativa. No entanto a interpretação desse achado pode ter sido prejudicada pela falta de anotação do Apgar no 5º minuto em 70 prontuários (17%).

Ao contrário do que Washburn et al (1965), St. Geme et al (1984) e Bhutta et al (1991), em nossa casuística, o sexo masculino não se associou a risco maior para sepse neonatal.

O estudo feito por Bhutta et al (1991) no Paquistão sobre sepse confirmada em UTIN, revelou uma proporção de 2 RN do sexo masculino para 1 do sexo feminino, porém os autores não mostraram a distribuição do sexo em sua casuística.

O estudo indiano de Raghavan et al (1992), como o nosso, não encontrou associação entre o sexo masculino e o aumento de risco para sepse

neonatal.

A análise da relação *peso-idade gestacional* (AIG, GIG, PIG), e ocorrência de sepse, foi limitada pela diferença metodológica do cálculo de idade gestacional adotado na MEAC, no período do estudo (Capurro et al, 1978) e o método do cálculo de idade gestacional utilizado pela curva de Lubchenco et al (1963) o qual é baseado pela data do último período menstrual normal materno. Houve tendência para ocorrência de sepse entre RN PIG; mas, a associação não foi estatisticamente significativa.

Entre os RN da nossa coorte, o desconforto respiratório foi o motivo predominante para o internamento na UTIN (84,3%). Tal proporção que foi superior à frequência de prematuridade da coorte (73,7%) mostra o impacto deste distúrbio na morbidade tanto para o RN pré-termo quanto para o RN de termo internado em UTIN.

Goldmann et al (1981), relataram uma taxa de 43,9% de síndrome do desconforto respiratório entre RN admitidos em "UCIN".

A reanimação ao nascer, particularmente quando envolve a entubação traqueal e o cateterismo umbilical em prematuros, aumenta o risco para infecção bacteriana (FIERER et al, 1967; GOTOFF, 1996). A entubação endotraqueal é considerada um dos mais importantes fatores de risco para pneumonia em neonatos (MOORE, 1996c).

No entanto no nosso estudo a entubação oro-traqueal realizada no Centro Obstétrico, a utilização de oxigênio inalatório, a oxigenação com ambu e máscara, a aspiração de vias aéreas, a aspiração do estômago e a aspiração da traquéia não foram significativamente associados a sepse neonatal.

A interpretação desse resultado foi igualmente limitada, em vista a considerável omissão (28,2%) de dados nos prontuários médicos relativos aos *procedimentos de reanimação*.

A mudança de atitude dos profissionais, passando a dar maior atenção ao preenchimento dos prontuários médicos, sem dúvida aumentaria a acurácia dos resultados de futuros estudos.

O uso do respirador juntamente com a entubação endotraqueal superior a 5 dias, teve significância quando analisado de forma isolada (análise univariada). Quando analisado em conjunto com os outros procedimentos significativos (análise multivariada), não foi selecionado como fator de risco independente para sepse neonatal.

Balagtas et al (1971), realizaram um estudo prospectivo no período de fevereiro de 1969 a maio de 1970, a fim de definir o risco de infecção local e sistêmica associadas ao cateterismo da veia umbilical em RN internados na UTIN do *Luke's Medical Center* em Illinois-EUA; de 86 RN cateterizados, a colonização do cateter umbilical aconteceu em 52,3% e bacteremia foi detectada em 8% dos pacientes; não obstante, em 3 dos 6 RN a bacteremia estava presente no início do procedimento, sugerindo bacteremia prévia ao cateterismo.

Anagnostakis et al (1975), estudaram o risco de infecção associado a cateterização da veia umbilical em 75 RN sadios exceto por necessitarem exsangüíneotransusão devido a níveis de bilirrubinas elevados. Após exsangüíneotransusão, 62% dos cateteres umbilicais estavam contaminados, sugerindo que a contaminação do cateter umbilical ocorreu durante o procedimento ou na inserção do cateter no vaso umbilical independentemente da permanência do cateterismo. Em 10% das crianças foi isolado microorganismo do sangue periférico 4 a 6 horas após a exsangüíneotransusão.

A taxa de infecção relacionada ao cateter umbilical é da ordem de 0 a 7% (Peter & Cashore, 1990); enquanto a taxa de colonização chega a 57% (KRAUSS et al 1970).

No presente estudo, 11 RN (2,6%) da coorte foram expostos ao cateterismo da veia umbilical; 10 RN o utilizou por 1 dia e 1 RN o utilizou por 3 dias; desses, 54,5% (n=6) desenvolveram sepse, 33,3% (n=2) do tipo confirmada e 66,6% (n=4) do tipo clínica. A mortalidade correlacionada a sepse pelo uso do cateter umbilical foi alta: dos 6 RN que tiveram sepse, 4 faleceram; enquanto nenhum dos 5 RN que não tiveram sepse foi a óbito.

Mesmo apresentando tendência para o desfecho, não foi observado significância estatística para cordocentese e cateterismo umbilical no estudo. A



pequena amostra de RN expostos ao cateterismo umbilical e de fetos submetidos a cordocentese durante o período estudado prejudicou a análise estatística.

McDonald et al (1992) verificaram que 83% de 202 episódios de sepse diagnosticadas em 152 RN de uma UTIN em Dublin, foram precedidos por curso de antibioticoterapia por mais de dois dias.

No nosso estudo, houve associação entre o uso profilático de antibiótico em ter ou não sepse. A prescrição de antibiótico após realização de um procedimento invasivo, ou reanimação, principalmente quando se trata de um RN prematuro é prática não rara nas UTIN em nosso meio. A maior incidência de sepse entre RN submetidos à antibioticoterapia profilática pode ter ocorrido não somente por sua ação seletiva sobre a flora bacteriana do neonato para bactérias multirresistentes (Goldmann et al, 1978), mas, pelo próprio procedimento invasivo, baixo peso ou prematuridade, os quais motivaram sua prescrição por parte dos profissionais que atuam em UTIN. Portanto, o uso de antibioticoterapia profilática em nossa coorte pode ter atuado como fator de confusão na análise estatística.

O número de consultas no pré-natal correlacionou-se inversamente com a frequência do desfecho e teve significância estatística. Esse achado está de acordo com os da literatura, embora a população do nosso estudo não seja parâmetro de avaliação da frequência às consultas do pré-natal por parte das gestantes, já que a proporção de prematuros foi muito alta, o que intrinsecamente impediu a continuação do pré-natal.

Por outro lado, Rouquayrol et al (1996), em um estudo de caso-controle cujo objetivo foi identificar os fatores de risco para a natimortalidade em nosso meio (MEAC-UFC), encontraram no *número de consultas no pré-natal*  $\leq 4$ , o mais importante fator de risco para a natimortalidade (OR=3,3; IC 95%=1,92 a 5,07).

A infecção do trato urinário e a corioamnionite foram os problemas clínicos maternos mais associados à sepse neonatal (tabela 14, pg. 72). Resultado este concordante com a literatura (COWLES & GONIK, 1992, MOORE, 1996a, GOTOFF, 1996).

Bennet et al (1981), encontraram pelo menos um fator de risco

obstétrico em 40% dos RN com sepse confirmada em 10 anos de acompanhamento de sepse neonatal no *Sant Goran's Hospital-Estocolmo-Suécia*.

A rotura prolongada das membranas maternas (RPM) superior a 24 horas ocorre em 6 a 10% das gestações e entre 15 a 40% dos partos prematuros (ST. GEMME, 1975; GIBBS, 1990; YANCEY et al, 1996; MATALOUN et al, 1997). No nosso estudo, a incidência de RPM superior a 24 horas foi de 17%.

Para St. Geme et al (1984), 1% do produto das gestações com RPM desenvolve infecção; associada a corioamnionite, a taxa de infecção neonatal chega a 10%. Segundo Belfort (1982), as primeiras 24 horas de rotura de membrana amniótica associa-se a infecção neonatal em 12%, aumentando para 22% quando ultrapassa 24 horas, chegando a 33% após 5 dias RPM. Bada et al (1977) relatou incidência de sepse em 5% dos nascimentos com RPM superior a 24 horas.

O nosso trabalho mostrou que no grupo de RN cujas mães tiveram RPM até 24 horas, a incidência de sepse foi de 31,5%; enquanto no grupo de mães que tiveram RPM superior a 24 horas a incidência de sepse neonatal foi de 55,6%. O maior percentual de prematuros no grupo com RPM superior a 24 h pode ter contribuído para a maior incidência de sepse encontrada.

Positivamente, a maior taxa de sepse relacionada à rotura de membranas maternas, incidiu onde o número de prematuros foi maior. Esses achados foram similares ao encontrado por DAIKOKU et al (1981), ARAÚJO et al (1989); LEVINE (1991); MATALOUN et al (1997).

## 5.2 Preditores Independentes para Sepses

Na etapa final da análise estatística, procedeu-se a análise de regressão com transformação para logística dos fatores de risco identificados na fase anterior ( $p \leq 0,17$ ) através do cálculo da “Odds ratio” que embora não sendo a opção ideal nos estudos de coorte, é a única existente para análise de múltiplos fatores.

Os fatores maternos e neonatais entraram no modelo multivariado com transformação para regressão logística múltipla, iniciando-se pelo fator de maior significância na análise univariada (tabela 17, pg. 75), um a um. Em seguida e, em separado dos fatores maternos e do neonato, foi a vez dos fatores hospitalares significativos submeterem-se ao modelo multivariado (tabelas 18 e 19, pgs. 77e 78).

Na etapa final, os preditores maternos, do RN e hospitalares selecionados nas etapas prévias foram conjuntamente incluídos no modelo multivariado para, finalmente, conhecermos dentre todos os fatores de risco, os preditores da sepses em UTIN, que por ordem de importância foram: exposição ao cateter venoso superior a 2 dias, peso ao nascer  $<1500g$ , transfusão de hemoderivados, gravidez única, peso ao nascer  $\geq 1500 < 2500g$  (tabela 20, pg. 79).

No presente estudo, o uso do cateter venoso central por mais de dois dias mostrou forte associação com o desfecho em todos os passos da análise estatística e ao seu final foi o fator independente mais forte para sepses neonatal selecionado pela análise multivariada. Este procedimento, realizado em 7,7% dos RN (32 RN) da coorte era realizado por ato cirúrgico dentro da UTIN, através de dissecação venosa por um único cirurgião pediátrico e ao invés de cateteres vasculares, por inexistência destes, eram utilizados tubos orogástricos, dispositivos não especificadas para tal finalidade.

Considerando que o intervalo entre o uso do cateter e o surgimento de sepses foi de apenas dois dias, pode ter ocorrido inoculação acidental de

microorganismos na corrente sangüínea durante ou logo após o procedimento como também pode ter havido problemas relacionados ao anti-séptico utilizado, além dos outros fatores como inadequação do material já mencionados.

Dos procedimentos invasivos, os cateteres vasculares são os mais associados à infecção grave no RN internado em UTIN; 88% das infecções em UTIN monitorizadas pelo NNISS-CDC, foram associadas ao cateterismo umbilical ou ao cateterismo venoso central (GAYNES et al, 1996).

Mesmo controlando para o peso, o uso de cateter venoso central tem sido apontado como fator independente para infecção da corrente sangüínea de origem nosocomial (Gaynes et al, 1991; Gray et al, 1995); pois, além de ser um procedimento de alto risco por romper a barreira cutânea, o cateter venoso central é passível de ser colonizado por bactérias ou fungos provenientes da pele (MOORE, 1996c).

Quantificar a influência que as infecções relacionadas ao cateter (IRC) em neonatos exercem sobre a taxa de sepse é difícil, já que outros procedimentos de risco potencial para infecção, como medicações, fluidos e hemoderivados contaminados são utilizados por esta via (BALTIMORE, 1998). Contudo, estudos demonstram que a duração do cateterismo, a colonização da pele no local de inserção e a colonização da conexão do cateter são os principais fatores de IRC (RICHTMANN, 1997).

A cateterização venosa vem sendo substituída pelos cateteres venosos centrais de inserção periférica percutânea (PICC) com risco de IRC de apenas 0,2% e com a vantagem de pode ser mantidos por período prolongado. Urge que adotemos essa nova prática pelos evidentes benefícios junto aos minúsculos pacientes e à instituição que deixaria de arcar com o ônus financeiro do tratamento da sepse e o mais importante, pouparia vidas!

O peso ao nascer entre 1000 a 1499g foi o segundo fator selecionado no modelo multivariado associado à sepse neonatal. A freqüência de sepse neonatal no nosso estudo foi inversamente proporcional ao peso ao nascer do RN, dado concordante a quase unanimidade dos autores como ROY, 1962; KLEIN & MARCY, 1990; BAILEY & GOLDFARB, 1995 e outros.

A correlação entre sepse neonatal e o peso ao nascer está bem estabelecida. Inúmeros estudos têm encontrado no baixo-peso ao nascer, o principal preditor independente para infecção hospitalar no RN em unidades neonatais (GOLDMANN et al, 1981; 1989; GLADSTONE, 1990; TESSIN et al, 1990; KLEIN & MARCY, 1990; BECK-SAGUE et al, 1994; BALEY & GOLDFARB, 1995; GRAY et al, 1995; GOTOFF, 1996; PAWA, 1997; BALTIMORE, 1998).

A população neonatal de muito baixo-peso (<1500), além de maior risco de retardo neuropsicomotor na infância (Hack & Breslau, 1986), constitui a população de maior risco para desenvolver infecção grave, permanência hospitalar prolongada e maior chance de morte durante a internação em UTIN (HEMMING et al, 1976; GOLDMANN et al, 1983; HOOGKAMP-KORSTANJE et al, 1985; GERDES, 1991; KLEIN & MARCY, 1990; GOTOFF, 1996; FREIJ & McCracken, 1999).

Quanto menor o peso mais acentuado são as deficiências no seu sistema imune, a imaturidade pulmonar, levando a dependência de suporte ventilatório, internação prolongada, colonização por microorganismos da microbiota hospitalar, exposição a procedimentos invasivos como os cateteres vasculares, nutrição parenteral, manuseio excessivo pelos profissionais de saúde, internação prolongada, que os predispõem à infecção nosocomial, acompanhada de alta letalidade.

A nossa incidência de sepse entre RN com peso >1000g e ≤1500g, 63,4%, foi 4 vezes superior às taxas relatadas por Fanaroff et al (1992), 12-14%, para igual faixa de peso; enquanto que na faixa de peso < 1000 g nossa incidência, 66,6%, foi “apenas” 2,5 vezes superior às taxas relatadas pelos mesmos autores e para idêntica faixa de peso, 25-40%. Esse fato paradoxal pode ser explicado pela alta mortalidade precoce de nossos RN com peso < 1000 g por outras causas. De fato, a mortalidade global de crianças com peso menor que 1000 g ao nascer no nosso estudo foi excessivamente: 94,6% (35/37).

Kotloff et al (1989) ao estudarem por 12 meses as causas e os riscos para sepse nosocomial (confirmada) na UTIN do *Maryland Hospital*, em Baltimore-EUA, entre RN e lactentes internados na UTIN por uma semana no

mínimo antes do diagnóstico de sepse, relataram uma incidência global de sepse de 13%; sendo que entre RN com peso  $\leq 1500\text{g}$ , a incidência foi de 24%. Estes números foram considerados alarmantes pelos próprios autores quando compararam com os estudos de Hemming et al (1976), Goldmann et al (1981) e Townsend & Wenzel (1981) em UTIN universitárias norte americanas nas quais as incidências de sepse neonatal não passara de 4%, chegando a 6% em RN com peso inferior a 1500g.

A transfusão de hemoderivados foi o terceiro procedimento selecionado no modelo multivariado associado a sepse neonatal mesmo ajustado pelo fator “peso” e “cateter venoso”. O fato de 97% das sepSES relacionadas a transfusão de hemoderivados ter sido tardia (média 9,3 dias), nos dá a quase certeza de que se trata de uma legítima causa de infecção nosocomial em nossa UTIN.

Silva (1993), em estudo de caso-controle sobre fatores de risco para sepse hospitalar neonatal, referiu que a transfusão de hemoderivados foi selecionada como o principal fator independente de risco para a sepse neonatal nosocomial.

Estudos recentes revelam que os hemoderivados celulares provocam uma imunomodulação negativa (*down regulation*) no paciente transfundido em consequência da exacerbação da atividade supressora de linfócitos T e inibição da atividade auxiliar e citolítica dos linfócitos do receptor por intermédio de linfócitos contidos no hemoderivado transfundido (BLUMBERG et al, 1990; KLEIN, 1996).

Freedman et al (1981), notou a associação de sepse por *K. pneumoniae* em RN submetidos a múltiplas exsangüíneotransfusões por incompatibilidade pelo fator Rh. No nosso estudo, em RN hemotransfundidos, a *K. pneumoniae* esteve implicada em 33% dos casos, vindo em segundo lugar *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp* causando 22% das sepSES confirmadas.

Além dessa ação fisiopatogênica dos hemoderivados, existiriam nas etapas de processamento, durante o condicionamento, instalação e infusão, vários momentos propícios à contaminação bacteriana: desde presença de bacteremia no doador por ocasião da doação, falha na técnica de coleta ou

estocagem no banco de sangue, instalação e manuseio inadequados. A revisão da técnica em todas as etapas diminuiria esses riscos evitáveis de contaminação, já que das propriedades terapêuticas do sangue para corrigir transtornos clínicos específicos nesta fase da vida não podemos abdicar.

O quarto fator selecionado na análise multivariada foi a gravidez única que à análise univariada não mostrou associação com o desfecho; esse fator associado a outros fatores com grau de significância menor que 0,17 ao ser incluído no modelo multivariado, comportou-se como fator de risco para sepse, fato este discordante da literatura.

Pass et al (1980), Edwards et al (1981) e Moore (1996a) são autores a afirmar que a gravidez múltipla oferece risco de infecção para o neonato. Talvez porque a gemelaridade predisponha também ao trabalho de parto prematuro, levando o nascimento de prematuro e RN de baixo peso, ambas situações de risco para infecção.

Duas situações possivelmente explicariam em parte a associação entre gravidez única e a sepse neonatal encontrada neste estudo: 57 das 61 transfusões de hemoderivados foram realizadas em RN de gravidez única e 30 das 32 disseções venosas para inserção de cateter foram realizadas em RN de gravidez única; portanto, dos cinco fatores de risco selecionados no modelo multivariado, dois foram estreitamente ligados à gravidez única, denotando a existência de uma forte interação entre gravidez única e estas duas variáveis hospitalares.

O quinto fator de risco selecionado no modelo multivariado relacionado a sepse neonatal, foi peso ao nascer <2500g. Esse resultado veio somar-se aos outros relatos da literatura mostrando que esse é um fator intrínseco fundamental causal da vulnerabilidade do neonato para aquisição de sepse neonatal (GRAUEL et al 1989; GLADSTONE et al, 1990; KLEIN & MARCY, 1990; BAILEY & GOLDFARB, 1995; BALTIMORE, 1998).

Nos países em desenvolvimento, os efeitos indesejáveis da utilização desta parafernália tecnológica, quando disponível e dos riscos da prolongada hospitalização fora o risco de morte maior inerente à própria idade, somam-se as

falhas na assistência oferecida, desde o subdimensionamento físico das unidades neonatais, à insuficiência de recursos humanos, à desqualificação profissional, programas de prevenção e controle de infecções hospitalares não atuantes, fazem elevar os números da morbiletalidade neonatal por causa infecciosa. É nesse contexto que nos enquadramos.

Pegues et al (1994) preconizam que os países da América Latina necessitam melhorar a educação em programas de controle de infecção hospitalar.

O prolongamento do tempo de internação na UTIN sem a oferta de um aporte nutricional adequado à demanda calórico-protéica dessas crianças através adoção da nutrição parenteral, principalmente para os RN menores de 1500g, provavelmente contribuiria para o decréscimo da morbidade e da mortalidade por sepse na nossa UTIN.

Bhutta & Yusuf (1997), ao analisarem o banco de dados por eles criado referente ao período de 1989 a 1994 quanto aos fatores predisponentes e os aspectos clínicos e bacteriológicos da sepse neonatal no *Aga Khan University Medical Center*, em Karachi, no Paquistão, concluíram que nos países em desenvolvimento é freqüente os pacientes apresentarem quadros avançados de sepse neonatal, com choque séptico fulminante, falência de múltiplos órgãos e que sob cuidados intensivos meticulosos algumas crianças sobrevivem, mas, significativa parcela, não responde à terapêutica disponível na atualidade e vai a óbito.

Concordamos, portanto com Bhutta & Yusuf (1997) ao sugerirem que enquanto inovadoras e eficazes terapias para tratar a sepse neonatal não surgem, a única estratégia efetiva a longo prazo para a maioria dos países em desenvolvimento é a prevenção. Estratégias políticas e sociais de melhorias das condições de vida da nação, com ênfase na educação e nutrição junto às camadas populacionais pouco aquinhoadas, a assistência a mulher e a mulher gestante, que clamam por melhoria (Grupo, 1996), contribuiriam para amenizar os coeficientes de prematuridade e mortalidade neonatais onde o RN é a fração



mais frágil de toda essa estrutura deformada do *modus vivendis* das nações em desenvolvimento.

Em estudo intitulado *Infant Mortality: Some International Comparisons*, Wegman (1996) relatou que os menores índices de mortalidade infantil alcançados pelos 22 países com as menores taxas, vieram, inicialmente, através do controle das doenças infecciosas e progressos no meio ambiente e posteriormente com os avanços na neonatologia.

Silva (1999), referindo-se ao estudo de Leite (1996) sobre mortalidade perinatal no município de Fortaleza, conferiram que: *As mortes desnecessárias são sobretudo conseqüência de uma atenção pré e perinatal que embora tenha melhorado sob o aspecto quantitativo, não é possível dizer o mesmo sobre a qualidade.*

No Brasil, em meio à escassez de recursos e um gerenciamento de políticas de saúde pública que deixa a desejar, as estratégias de cunho preventivo são de máxima importância para a atenuação da questão da morbidade e mortalidade peri e neonatal. A promoção de educação continuada em atenção materno-infantil, prevenção e controle de infecção hospitalar, intercâmbio com centros mais avançados, motivação dos dirigentes da instituição para disponibilidade de recursos e pesquisa, ênfase no currículo médico sobre gerenciamento em saúde pública, são algumas medidas ao nosso alcance que representaria para muitos destes pequenos pacientes a diferença entre viver ou sucumbir.

## 6 CONCLUSÕES

Nosso trabalho sobre Sepse Neonatal em RN de alto risco internados nas UTIN da MEAC-UFC, levou-nos a concluir que:

1. O evento clínico estudado, a sepse neonatal, incidiu predominantemente na faixa etária de 0 a 6 dias de vida pós-natal, principalmente nos RN com peso <2500g.
2. A incidência de sepse neonatal variou no sentido inverso da idade gestacional. A IG média no grupo de RN sem sepse foi de 35,16 semanas, enquanto no grupo com sepse foi de 33,21 semanas.
3. A incidência de 40,4% de sepse nosocomial entre os RN de alto risco internados na UTIN-MEAC-UFC no período do estudado, superou as taxas descritas na literatura recente de países desenvolvidos.
4. Entre os primeiros episódios de sepse neonatal nosocomial, a sepse de origem hospitalar foi 2,4 vezes mais freqüente que a sepse de origem materna na população do estudo.
5. A duração média do internamento de RN acometidos por sepse, correspondente a 3,4 vezes da média de internamento entre RN não acometidos, revela o impacto financeiro e de padecimento humano provocados pela sepse neonatal em RN internados em UTIN.
6. A mortalidade neonatal incluindo todas as causas entre RN com peso <1000g alcançou o percentual de 94,4%, quase o dobro do percentual de óbito verificado por todas as causas entre RN com peso >1000g e <1500g (44.4%), índice este também considerado elevado.

7. A mortalidade encontrada entre RN da coorte que **não** adquiriram sepse nosocomial nos primeiros 28 dias de vida internados na UTIN-MEAC-UFC (14,63%), foi superior às taxas oriundas de países desenvolvidos.
8. A mortalidade entre RN que adquiriram pelo menos um episódio de sepse durante os primeiros 28 dias de internamento na UTIN da MEAC-UFC, o **risco atribuível** de morte associado a sepse e o **risco relativo** de morte associados à sepse nosocomial foram superiores aos relatados na literatura atual.
9. Entre os episódios de sepse nos quais foi possível isolar o agente, as bactérias gram-negativas prevaleceram largamente tanto nos episódios de sepse de origem materna como nos episódios de sepse de origem hospitalar no período do estudo.
10. As bactérias *Acinetobacter* e *K. pneumoniae*, foram os microorganismos mais envolvidos nos primeiros episódios de sepse com confirmação laboratorial, sendo que, o *Acinetobacter* foi o mais correlacionado ao óbito dessa específica população.
11. Os fatores de risco independentes mais fortes para sepse neonatal identificados na coorte de RN de alto risco da MEAC-UFC através da análise multivariada foram em ordem de importância:
  - Cateterismo venoso central por mais de dois dias;
  - Peso ao nascimento >1000g - 1499g;
  - Transfusão de hemoderivados;
  - Faixa ponderal ao nascer >1500 - 2499g.

## SUMMARY

Neonatal sepsis is currently the most frequent infection and an important cause of death among the newborns admitted at NICU of developed countries. In order to evaluate the extension of this problem in a tertiary care University Hospital of Northeastern Brazil, a retrospective cohort survey was carried out on all inborn and admitted infants at the NICU from October 1997 to April 1998. A cohort of 422 couples of newborns and their respective mothers was formed; the newborns were followed up from birth to discharge or death at the NICU; or until the age of 28 days while interned at the NICU. Over all, about 34 variables concerning mothers, neonates and hospital procedures were investigated in each member of the cohort. Chi Square and Fischer's exact tests were applied for comparison of frequencies; relative risk (RR) with their respective confidence interval of 95% (CI95%) were calculated. Subsequently, a multivariate analysis was done using logistic regression of most significant factors (OR). The level of statistical significance considered was  $p=0,05$ . Five factors were selected as independent predictors for neonatal sepsis: central venous catheter (OR=8,7, CI95%=2,31 to 32,69,  $p=0,001$ ), birth weight of 1000-1499g (OR=4,8, CI95%=2,39 to 9,97,  $p=0,000$ ), blood transfusions (OR=3,6, CI95%=1,81 to 7,45,  $p=0,003$ ), singular gestation (OR=2,3, CI95%=1,04 to 5,44,  $p=0,04$ ) and birth weight of 1500<2500g (OR=2,3, CI95%=1,34 to 4,04,  $p=0,002$ ). The cohort sepsis incidence was 40,4 for each hundred of newborns admitted at NICU (167/413). Gram negative bacilli were the most important pathogens, accounting for 87% (61/71) of confirmed sepsis; 67% of the episodes appeared in the first six days. The time of NICU hospitalization of the sick newborns was 4,3 times longer, compared to those non-sick newborns. Global mortality reached 25,59% of the cohort; associated sepsis mortality was 41,31% with RR for death=2,8. This study may contribute for the future strategies for reduction of rates of neonatal sepsis and its sequels in our hospitals.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFVÉN, G., BERGOVIST, G., BOLME, P. , ERIKSSON, M. Long term follow up of neonatal septicemia. **Acta Paediatr. Scand.**, v.67, n.6, p. 769-773, Nov. 1978.

ALLOJIPAN, L. C., ANDREWS, B. F. Neonatal sepsis. **Clin. Pediatr.**, v.14, n.2, p. 181-185, Feb. 1975.

AMARAL, J. J. F. **Planejamento da pesquisa científica: método epidemiológico aplicado à pediatria.** Fortaleza. 1991. 124 p.

ANAGNOSTAKIS, D., KAMBA, A., PETROCHILOU, V., ARSENI, A., MATSANIOTIS, N. Risk of infection associated with umbilical vein catheterization. **J. Pediatr.**, v.86, n.5, p. 759-765, May 1983.

APGAR, V. A propose for new method of evaluation of the newborn infant. **Anesth. Analg.**, v.32, p. 260-271, 1953.

ARAÚJO, M. C. K., FERREBAUM, VAZ, A. C. C., RAMOS , J. L. A. Infecção neonatal, rotura prematura de membranas amnióticas e corioamnionite. **Pediatria, São Paulo**, v.16, n.3, p. 94-101, jul./set. 1994.

ARAÚJO, M. C. K. **Contribuição ao estudo da infecção neonatal em recém-nascidos pré-termo e sua relação com a corioamnionite.** São Paulo, 1996. 169 p. Tese (Doutorado em Medicina). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 1996.

BADA, H. S., ALLOJIPAN, L. C., ANDREWS, B. Ruptura prematura das membranas e seus efeitos sobre o recém-nascido. **Clin. Pediatr. Am. Norte**, v.24, n.3, p. 491-500, Ago. 1977.

BAKER, C. J., EDWARDS, M. S. Group B Streptococcal infections. In: REMINGTON, J., KLEIN, J. O. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant.** 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1990. cap. 23, p. 742-811.

BALAGTAS, R. C., BELL, C. E., EDWARDS, L. D., LEVIN, S. Risk of local and systemic infections associated with umbilical vein catheterization: a prospective study in 86 newborn patients. **Pediatrics**, v. 48, n. 3, Sept. 1971.

BALEY, E. J., GOLDFARB, J. Infecções neonatais. In: KLAUS, M. H., FANAROFF, A. A. **Alto risco em neonatologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. cap. 13, p. 241-255.

BALTIMORE, R. S. Neonatal nosocomial infections. **Semin. Perinatol.**, v. 22, n.1, p. 25-32, Feb. 1998.

BASCOM, F. A. The role of specific antibody in neonatal bacterial infections: an overview. **Pediatr. Infect. Dis.**, v. 5, n. 3, suppl., s164-s167, May/June 1986.

BECK-SAGUE, C. M., AZIME, P., FONSECA, S., BALTIMORE, R. S., POWELL, D. A., BLAND, D. A., ARDUINO, M., McALLISTER, S. K., HUBERMAN, R.S., SINKOWITZ, R. L., EHRENKRANZ, R.A., JARVIS, W.R. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 13, n. 12, p. 1110-1116, Dec. 1994

BEHRMAN, R. E., SHIONO, P. H. Neonatal risk factors. In: FANAROFF, A. A., MARTIN, R. J. **Neonatal perinatal medicine: diseases of the fetus and Infants**. 5. ed. St. Louis: Mosby, 1992. Sec. 1, cap. 1, p. 3-11.

BENNET, R., ERIKSSON M., NORD, C. E., ZETTERSTRÖM, R. Supression of aerobic and anaerobic faecal flora in newboRN receiving gentamicin and parenteral ampicillin. **Acta Paediatr. Scand.**, v.71, n.4, p. 559-562, July 1982.

BENNET, R., ERIKSSON, M., ZETTERSTRÖM, R. Increasing incidence of neonatal septicemia: causative organism and predisposing risk factors. **Acta Paediatr. Scand.**, v. 70, n.2, p. 207-210, Marc. 1981.

BENNET, R., ERIKSSON, M., ZETTERSTRÖM, R. Neonatal septicemia: comparison of onset and risk factors during three consecutive 5-year periods. **Acta Paediatr. Scand.**, v.76, p. 361-362, 1987.

BHUTTA, Z. A., NAQVI, S. H., MUZZFFAR, T., FAROOQUI, B. J. Neonatal sepsis in Pakistan: presentation and pathogens. **Acta Paediatr. Scand.**, v.80, n. 6-7, p. 596-601, June/July 1991.

BHUTTA, Z. A. *Enterobacter* sepsis in the newborn: a growing problem in Karachi. **J. Hosp. Infect.**, v. 34, p. 211-216, 1996.

BHUTTA, Z. A., YUSUF, K. Neonatal sepsis in Karachi: factors determinig outcome and mortality. **J. Trop. Pediatr.**, v.43, n. 2, p. 65-70, Apr. 1997.

BLACKMAN, L., ALGER, L. S., CRENSHAW, C. Fetal and neonatal outcomes associated with premature rupture of the membranes. **Clin. Obstet. Gynecol.**, v.24, p. 779-815,1986.

BLUMBERG, N., TRIULZI, D. J., HEAL, J. M. Transfusion-induced immunomodulation and its clinical consequences. **Tranfus. Med. Rev.**, v.4, n.4, p. 24-35, suppl 1, Oct 1990.

BONE, R. C., Let's agree on terminology: definitions of sepsis. **Crit. Care Med.**, v. 19, n. 7, p. 973-976, July 1991.

BONE, R. C., BALK, R. A., CERRA, F. B., DELLINGER, R. P. , FEIN, A. M., KNAUS, W. A., SCHEIN, R. M., SIBBALD, W. J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest**, v.101, n.6, p. 1644-1655, June 1992.

\_\_\_\_\_. R. C., BALK, R. A., CERRA, F. B., DELLINGER, R. P. , FEIN, A. M., KNAUS, W. A., SCHEIN, R. M., SIBBALD, W. J. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Crit. Care Med.**, v. 20,n.6, p. 864-874, June 1992.

BOUSSO, A., TERRA, C. M., MARTINS, F. R. P. , VAZ, F. A. C. Infecção hospitalar em recém-nascidos. **Pediatria, São Paulo**, v.17, n. 1, p. 10-37, 1995.

BOYER, K. M., GADZALA, C. A., BURD, L. I. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale. **J. Infect. Dis.**, v. 148, p. 795, 1983.

BOYER, K. M., GOTOFF, S. P. Prevention of the early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. **N. Engl. J. Med.**, v. 314, p. 1665, 1986.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Criação e organização das Comissões de Controle de Infecção Hospitalares. Anexo I. Portaria nº 196/GM, **Diário Oficial [da União]**, Brasília, 24 de junho de 1983.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de controle de infecção hospitalar**. Brasília 1985. Cap. 2, 123 p.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, COORDENAÇÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR. **Vigilância epidemiológica por componentes (NNISS-CDC)**, 1994. 101p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 2616/GM. Conceitos e critérios diagnósticos das infecções hospitalares. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**. Brasília, 13 maio 1998.

BRUUN, B., PAERREGAARD, A. Septicemia in a danish neonatal intensive care unit, 1984 to 1988. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 10, n. 2, p. 159-160, Feb. 1991.

CAPURRO, H., KONICHEZKY, S., FONSECA, D., CALDEYRO-BARCIA, R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **J. Pediatr.**, v. 93, n.1, p. 120-122, July 1978.

CARVALHO, B. T. C. C., NULDELMAN, V., CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S. Mecanismos de defesa contra infecções. **J. Pediatr.**, v.74, suppl.1; S3-S11, nov./dez. 1998.

CHOW, A. W., LEAKE, R. D., YAMAUCHI, T., ANTHONY, B. F., GUZE, L. B. The significance of anaerobes in neonatal bacteremia: analysis of 23 cases and review of literature. **Pediatrics**, v.54, n.6, p. 736-745, 1974.

CISSÉ, M. F., SOW, A. I., BA, M., OUANGRE, A. R., SAMB, A. Bactériologie des septicémies néonatales à Dakar. **Presse Méd.**, v. 21, n.9, p. 413-416, Mar. 1992.

COWLES, T. A., GONIK, B. Perinatal infections. In: FANAROFF, A. A., MARTIN, R. J. **Neonatal perinatal medicine: diseases of the fetus and Infants**. 5. ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1992. cap. 19, p. 251.

CRONIN, W. A., GERMANSON, T. P. , DONOWITZ, L. G. Intravascular catheter colonization and related bloodstream infection in critically ill neonates. **Infec. Control Hosp. Epidemiol.**, v.11, n.6, p. 301-308, June 1990.

D'ANGIO, C. T., MCGOWAN, K., BAUMGART, S., ST. GEME, J. HARRIS, M. C. Surface colonization with coagulase-negative Staphylococci in premature neonates. **J. Pediatr.**, v. 114, n.6 p. 1029-1034, June 1989.

DAIKOKU, N. H., KALTREIDER, D. F., JOHNSON, T. R. B., JOHNSON, J. W. C., SIMMONS, M. A. Premature rupture of the membranes and preterm labor: neonatal infection and perinatal mortality risks. **Obstet. Gynecol**, v. 58, p. 417-425, 1981.



DE LANGE, C. Extrapiramidale bewegungstörung bei sepsis neonatorum. **Acta Paediat.**, v. 4, p. 60, 1925, apud DUNHAM. E. C. Septicemia in the new-born. **Am. J. Dis. Child.**, v. 45, 2, Feb. 1933.

DIAMENT, D., FOCACCIA, R. Septicemias. In: VERONESI, R., FOCACCIA, R., DIETZE, R. **Doenças infecciosas e parasitárias**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. cap. 38, p. 296-304.

DINIZ, E. M. A. Interleucinas na sepse neonatal. **J. Pediat.**, v. 75, n.1, p. 3-4, jan./fev. 1999.

DONOWITZ, L. G. Nosocomial infection in neonatal intensive care units. **Am. J. Infect. Control**, v. 17, n. 5, p. 250-257, Oct. 1989.

DREWS, M. B., LUDWIG, A. C., LEITITIS, J. U., DACHNER, F. D. Low birth weight and nosocomial infection of neonates in a neonatal intensive care unit. **J. Hosp. Infect.**, v.30, p. 65-72, 1995.

DUNHAM, E. C. Septicemia in the new-born. **Am. J. Dis. Child.**, v.45, n.2, p. 229-253, Feb. 1933.

EDWARDS, M. S., JACKSON, C. V., BAKER, C. J. Increased risk of group B streptococcal disease in twins. **JAMA**, v.245, p. 2044, 1981.

EDWARDS, S. E. Complement in neonatal infections: an overview. **Pediatr. Infect. Dis.**, v. 5, n. 3, suppl., s168-s170, may/june 1986.

EICKHOFF, T. C. Standards for hospital infection control. **Ann. Intern. Med.**, v. 89, p. 829-831, 1978.

FALLOON, J., PIZZO, P. A. Acquired immunodeficiency syndrome in the infant. . In: REMINGTON, J. S., KLEIN, J. O. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1990. Cap. 8, p. 306-324.

FANAROFF, A. A., WRIGHT, E., KORONES, S. WRIGHT, L. A controlled trial of prophylactic intravenous immunoglobulin (IVIG) to reduce nosocomial infection in VLBW infants. **Pediatr. Res.**, v.202, 1992.

FELGIN, R. D., ADCAK, L. M., MILLER, D. J. Postnatal bacterial infections. In: FANAROFF, A. A., MARTIN, R. J. **Neonatal perinatal medicine: diseases**

of the fetus and infant. 5. ed. St. Louis: Mosby Year Book. 1992. cap. 35, p. 619-661.

FERRARINI, M. A. G. CARVALHO, E. S. Infecção hospitalar nas unidades pediátricas de Hospital-Escola. **Rev. Paul. Pediatr.** 5, n. 4, p. 14-57 jul-ago 1992.

FERRAZ, E. M., LIMA FILHO, J. F. C. Inquérito nacional sobre infecção pós-operatória. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 8, n. 5, p. 253-262, set./out. 1981.

FIERER, J., TAYLOR, P. M., GEZON, H. M. Pseudomonas aeruginosa traced to delivery-room resuscitators. **New Engl. J. Med.**, v.276, n.18, p. 991-996, May 1967.

FLEER, A., GERARDS, L. J., VERHOEF, J. Host defense to bacterial infection in the neonate. **J. Hosp. Infect.**, v.11, suppl. A, p. 320-327, Feb. 1988.

FLENIK, L. T., BAGATIN, A. C., CASTRO, M. E. S., STIER, C. J. N., LEME, M. T. C. L. Infecção hospitalar num berçário de alto risco: análise de dois anos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** , v. 23, n.2, p. 91-95. abr./jun. 1990.

FORD-JONES, E. L., MINDORFF, C. M., LANGLEY J. M, ALLEN, U., NÀVÀS, L., PATRICK, M. L., MILNER, GOLD, R. Epidemiologic study of 4684 hospital-acquired infections in pediatric patients. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 8, p. 668-75, 1989.

FRANCIOSI, R. A., FAVARA, B. E. A single blood culture for confirmation of the diagnosis of neonatal septicemia. **Am. J. Clin. Pathol.**, v.57, n.2, p. 215-219, Feb. 1972.

FREEDMAN, R. M., INGRAM, D.L., GROSS, I., EHRENKRANZ, R. A. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 to 1978. **Am. J. Dis. Child.**, v.135, n.2, p. 140-144, Fev. 1981.

FREEMAN, J., PLATT, R SIDEBOTTOM, D. G., LECLAIR, J. M., EPSTEIN, M. F., GOLDMANN, D. A. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in the changing neonatal intensive care unit population. **JAMA**, v. 258, n. 18, Nov. 1987.

FREIJ, B. J., JR., G. H. Infecções agudas. In: AVERY, G. B., FLETCHER, M. A., MACDONALD, M. G. **Neonatologia: fisiopatologia e tratamento do recém-nascido.** 4.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. cap. 48, p. 1082-1116.

FUJIWARA, T., MAETA, H., CHIDE, S. et al Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. **Lancet**, v.1, p. 55, 1980.

GARNER, J. S., JARVIS, W. R., EMORI, T. G., HORAN, T. C., HUGLES, J. M. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. **Am. J. Infect. Control.**, v. 16, n. 3, p. 128-141, June 1988.

GAYNES, R. P. , MARTONE, W. J., CULVIER, D. H., EMORI, T. G., HORAN, T. C., BANERJEE, S. N., EDWARDS, J. R., JARVIS, W. R., TOLSON, J. S., HENDERSON, T. S., HUGHES, J. M. and the National Nosocomial Infections Surveillance System. **Am. J. Med.**, v. 91, suppl. 3B, p. 192s-196s, Sept. 1991.

GAYNES, R. P. , EDWARDS, J. E., JARVIS, W. R., CULVER, D. H., TOLSON, J. S., MARTONE, W.J. and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. **Pediatrics**, v. 88, n.3, p. 357-361, Sept. 1996.

GERDES, J. S. Clinicopathologic Approach to the diagnosis of neonatal sepsis. In: POLIN, R. A., SPECK, W. T. **Clinics in perinatology: neonatal sepsis**. Philadelphia: W. B. Saunders, v. 18., n. 2, p. 361-380, 1991.

\_\_\_\_\_. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. **Isr. J. Med. Sci.**, v. 30, n.5-6, p. 430-441, May/June 1994.

GIBBS, R. S. Obstetric factors associated with infections of the fetus and newborn infant. In: REMINGTON, J. S., AND KLEIN, J. O. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 3. ed. Philadelphia: W.B Saunders, 1990. cap. 29.p. 981-999.

GLADSTONE, I. M., EHRENKRANS, R. A., EDBERG, S. C. BALTIMORE, R. S. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. **Pediatr. Infect. Dis.**, v.9, n.11, 819-825, Nov. 1990.

GLUCK L., WOOD, H. F., FOUSEK, M. D. Septicemia of newborn. **Pediatr. Clin. North Am.**, v. 13, p. 1131-1147, 1966.

GOLDMAN, A. S. The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 12, n.8, p. 664-671, Aug. 1993.

\_\_\_\_\_. Nosocomial infection : a hazard of newborn intensive care. **New Engl. J. Med.**, v.294, n.24, p1342-1343, June 1976.

GOLDMANN, D.A., LECLAIR, B. S., MACONE, A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. **J. Pediatr.**, s, v. 93, n. 2, p. 288-293, Aug. 1978.

GOLDMANN, D. A., DURBIN JR, W., FREEMANN, J. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. **J. Infect. Dis.**, v. 144, n. 5, p. 449-459, Nov. 1981.

GOLDMANN, D. A., FREEMAN, J., DURBIN JR., W. A. Nosocomial infection and death in a neonatal intensive care unit. **J. Infect. Dis.** v. 147, n.4, p. 635-641, Apr. 1983.

GOLDMANN, D. A. The bacterial flora of neonates in intensive care-monitoring and manipulation. **J. Hosp. Infect.**, v. 11, suppl. A, p. 340-351, Feb. 1988.

GOMELLA, T. L., CUNNINGHAM, M. D., EYAL, F. G. Temperature regulation. In: GOMELLA, T. L. **Neonatology**: management, procedure, on-call problems, diseases and drugs. 3. ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1994. Cap. 5, p. 38-42.

GOTOFF, S. P. Infections of the neonatal infant: epidemiology, immunity, and pathogenesis. In: NELSON. W. E., BEHRMAN, R. E., KLIEGMAN, R. M., ARVIN, A. M. **Textbook of pediatrics** 15. ed. Califórnia: W. B. Saunders, 1996. v. 1, cap. 94. p. 514- 517.

\_\_\_\_\_. Neonatal sepsis and meningitis. In: NELSON, W. E., BERMAN, R.E., KLIEGMAN, R. M., ARVIN, A. M. **Textbook of pediatrics**. 15. ed. Califórnia: W. B. Saunders Company.1996, v. 1, cap. 98, p. 614-624.

GRAUEL, E. L., HALLE, E., BOLLMANN, R., BUCHHOLZ, P. , BUTTENBERG, S. Neonatal septicaemia- incidence, etiology and outcome: a 6-year analysis. **Acta Paediatr. Scand. Suppl.**, v. 360, p. 113-119, 1989.

GRAY, J. E., RICHARDSON, D. K., McCORMICK, M.C., GOLDMANN, D. A. Coagulase-negative bacteriemia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use, and outcome. **Pediatrics** , v.95, n.2. p. 225-230, Fev. 1995.

GREGORY, G. A., KITTERMAN, J. A., PHIBBS, R. H et al Treatment of idiopathic respiratory-distress syndrome in continuous positive airway pressure. **New Engl. J. Med.**, v. 284, p. 1333-1340, 1971.

GRIFFIN, M. P. , O'SHEA, M., BRASY, J.E., KOEPKE, J., KLEIN, D., MALLOY, C., WILFERT, C.M. Cytomegalovirus infection in a neonatal intensive care unit. **Am. J. Dis .Child.**, v. 142, p. 1188-1193, 1988.

GRUPO, Colaborativo de Estudos Perinatais, São Paulo. Fatores perinatais relacionados com a morbidade e a mortalidade de recém-nascidos pertencentes a nove unidades neonatais do Município de São Paulo. **J. Pediat.**, v. 72, n.6, p. 379-387,1996.

HACK, M., BRESLAU, N. Very low birth weight infants: effects of brain growth during infancy on intelligence quotient at 3 years of age. **Pediatrics**. v. 77, n.2, p. 196-202, Feb. 1986.

HAQUE, K. N., CHAGIA, A. H. Half a decade of neonatal sepsis, Riyadh, Saudi Arabia. **J. Trop. Pediatr.**, v.36, n.1. p. 20-23, Feb. 1990.

HARRIS, M. C., POLIN, R. A. Neonatal septicemia. **Pediatr. Clin. North Am.** v.30, n. 2, p. 243-258, Apr. 1983.

HEMMING, V. G., OVERALL, J. C., BRITT, M. R. Nosocomial infections in a newborn intensive-care unit. **N. Engl. J. Med.**, v.294, n.24, p. 1310-1310, June 1976.

HILL, H. R., SHIGEOKA, A. O, PINCUS, S., CHRISTENSEN, R.D. Intravenous IgG in combination with other modalities in the treatment of neonatal infection. **Pediatr. Infect. Dis.**, v. 5, n. 3, suppl., s180-s184, May/June 1986.

HOOBKAMP-KORSTANJE, J. A. A., CATS, B., SENDERS, R. C. ERTBRUGGEN, I. Analysis of bacterial infections in a neonatal intensive care unit. **J. Hosp. Infect.**, v. 3, p. 275-284, 1982.

HORBAR, J. D., BADGER, G. J., LEWIT, E. M., ROGOWSKI, J., SHIONO, P. H., The Vermont Oxford Network. Hospital and patient characteristics associated with variation in 28-day mortality rates for very low birth weight infants. **Pediatrics**, v.99, n.2, p. 149-156, Feb. 1997.

HULLEY, S. B., CUMMINGS, S. R. **Designing clinical research: an epidemiologic approach.** Baltimore. Williams & Wilkins, 1988. 247p.

JAFARI, H. S., JR., G. H. Sepsis and septic shock: a review for clinicians. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.11, n.9, p. 739-748, Sept. 1992.

JARVIS, W. R. Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients. **Pediatr. Infect. Dis. J.** , v. 6, n. 4, p. 344-351, Apr. 1987.

JOHNSTON, W. R., ACTENBURGER, K. M., ATKINSON, A. W., CURRY, R. H. Complement in the newborn infant. **Pediatrics**, suppl. 781-786, 1979.

KLEIN, H. G. Immunomodulation caused by blood transfusion. In: PETZ, L. D., SCOTT N. S., KLEINMAN, S., SPENCE, R.K., STRAUSS, R.G. **Clín practice of transfusion medicine**. 3. ed. New York: Churchill Living Stone, 1996. p. 59-69.

KLEIN, J. O., MARCY, S. M. Bacterial sepsis and meningitis. In: REMINGTON, J. S., KLEIN, J. O. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1990. cap. 18, p. 601-656.

KLEIN, J. O., REMINGTON, J. S. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: REMINGTON, J. S. and KLEIN, J. O. **Infections of the fetus and newborn infant**. 3<sup>rd</sup> ed., Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1990. Cap. 1, p. 1-16.

KLEIN, R. B., FISCHER, T. J., GARD, S. E. Decreased mononuclear and polymorphonuclear chemotaxi in human newborn, infants and young children. **Pediatrics**, v. 60, p. 467, 1977.

KOTLOFF, K.L., BLACKMON, L. R., TENNEY, J. H., RENNELS, M. B., MORRIS, J. G. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. **South. Med. J.**, v. 82, n.6, p. 699-704, June 1989.

KOUTOUBY, A., HABIBULLAH, J. Neonatal sepsis in Dubai, United Arab Emirates. **J. Trop. Pediatr.**, v.41, n.3, p. 177-180, June 1995.

KRAUS, A. N., ALBERT, R. F., KANNAN, M. M. Contamination of umbilical catheters in the newborn infant. **J. Pediatr.**, v. 77, n.6, p. 965-969, Dec. 1970.

KRUGMAN, S. Septicemia em recém-nascidos. In: KRUGMAN, S., KATZ, S. L., WILFERT, C. **Doenças infecciosas e parasitárias em pediatria**. 8. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1991. cap. 17, p. 239-254.

LA GAMMA, E. F., DRUSIN, L. M., MACKLES, A. W., MACHALEK, S. AULD, P. A. M. Neonatal infections: an important determinant of late NICU mortality in infant less than 1000g at birth. **Am. J. Child.**, v. 137, n.9 , p. 838-841, Sept. 1983.

LEITE, A. J.M., MARCOPITO, L. F., DINIZ, R. L. P. , SILVA, A. V. S., SOUZA, L. C. B., BORGES, J. C., SÁ, H. L. C. S. Mortes perinatais no município de Fortaleza, Ceará: o quanto é possível evitar? **J. Pediatr.**, v.73, n. 6, p. 388-394, nov./dez. 1997.

LEVINE, C. D. Premature rupture of the membranes and sepsis in preterm neonates. **Nurs. Res.**, v. 40, n. 1, p. 36-41, Jan./Feb. 1991.

LEWIN, E. B., AMSTEY, M. S. Natural history of group B streptococcus and its therapy during pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 139, p. 512, 1981.

LOGAN, S. Neonatal infections in the nonindustrialized world. **Curr. Sci.**, v. 3, p. 480-483, 1990.

LUBCHENCO, L. O, HANSMAN, C., DRESSLER, M., BOYD, E. Intra uterino growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks gestation. **Pediatrics**, v.32, n.5, p. 793-800, Nov. 1963.

MAGUIRE, G. C., NORDIN, J., MYERS, M. G., KOONTZ, F. P. , HIERHOLZER, W., NASSIF, E. Infections acquired by young infants. **Am. J. Dis. Child.**, v. 135, p. 693-698, 1981.

MANROE, B. L., WEINBERG, A. G., ROSENFELD, C. R., BROWN, R. The neonatal blood count in health and disease. Reference values for neutrophilic cells. **J. Pediatr.**, v.95, n.1, p. 89-98, 1979.

MATALOUN, M. M. G. B., PRESCINOTTI, E. A. P. , ARCAS, R. A. M., RAMOS, J. L. R., LEONE, C. R. Ruptura prolongada de membranas e infecção neonatal. **J. Pediatr.**, v.73, n.5, p. 311-316, set./out. 1997.

MATHUR, N. B. Neonatal sepsis. **Ind. Pediatr.**, v.33, n. 8, p. 663-674, Aug. 1996.

MATHUR, N. B., SINGH, A., SHARMA, V.K., SATYANARAYANA, L. Evaluation of risk factors for fatal neonatal sepsis. **Ind. Pediatr.**, v.33, n.10, p. 817-822, Oct. 1996.

McCORMICK, M. C., RICHARDSON, D. K. Access to neonatal intensive care <http://www.futureofchildren.org/LBW/11BWMCC.htm>, 1995. [Consulta Fev, 1999].

McDONALD, M., MOLONEY, A., CLARKE, T.A., MATTHEWS, T. G. Blood cultures and antibiotic use in a neonatal intensive care unit. **Ir. J. Med. Sci.**, v.161, n. 1, p. 3-4, Jan. 1992.

MIR, F., AMAN, S., KHAN, S. R. Neonatal sepsis: a review with a study of 50 cases. **J. Trop. Pediatr.**, v.33, n.3, p. 131-135, June 1987

MISHRA, A., MISHRA S., JAGANATH, G., MITTAL, R. K. Acinetobacter sepsis in newborn. **Ind. Pediatr.**, v.35, n.1, p. 27-32, Jan. 1998.

MOORE, D. L. Infections in neonates. In: MAYHALL, C. G. **Hospital epidemiology and infection control**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996. cap. 47, p. 47/1- 47/18.

\_\_\_\_\_. Newborn nursery and neonatal intensive care unit. In: MAYHALL, C.G. **Hospital epidemiology and infection control**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996. cap. 94, p. 94/1-94/14.

\_\_\_\_\_. Nosocomial infections in newborn nurseries and neonatal intensive care units. In: MAYALL, C. G. **Hospital epidemiology and infection control**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. 29p. , capítulo 38, p. 535-564.

MORENO, M. T., VARGAS, S., POVEDA, R., SÁEZ-LLORENS, X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.13, n. 6, p. 516-520, June 1994.

MORO, M. L., DE TONY, A., STOLFI, M. P. , BRAGA, M., ZUNIN, C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. **Eur. J. Pediatr.**, v. 155, n.4, p. 315-322, Apr. 1996.

MURRAY, P. R. Classificação dos microorganismos. In: MURRAY, P. R., DREW, W. L., KOBAYASHI, G. S., THOMPSON, J. H. **Microbiologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. cap. 1, p. 3-5.

NAEYE, R. L. Causes of the excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary-tract infections. **N. Engl. J. Med.**, v. 300, n.15, p. 819-823, Apr. 1979.

NASCIMENTO, S. D. Análise epidemiológica das infecções hospitalares bacterianas em unidade de terapia intensiva neonatal. São Paulo, 1997. 185p. **Tese [Mestrado]**, Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. 1997.



NELSON, J. D. RICHARDSON, J., SHELTON, S. The significance of bacteremia with exchange transfusions. **J. Pediatr.**, v.66, p. 291-299, 1965.

NELSON, J. D. The neonate. In: Donowitz, L. G. **Hospital acquired infection in the pediatric patient**. Ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1988. Cap. 22, p. 273-293.

NOEL, G. J., LAUFER, D. A., EDELSON, P. J. Anaerobic bacteremia in a neonatal intensive care unit: na eighteen-year experience. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.7, n.12, p. 858-862, Aug. 1988.

NYHAN, W., FOUSEK, M. Septicemia of the newborn. **Pediatrics**, v. 22, n.2, p. 268-278, Aug. 1958.

OHLSSON, A., BAILEY, T., TAKIEDDINE, F. Changing etiology and outcome of neonatal septicemia in Riyadh, Saudi Arabia, **Acta Paediatr. Scand**, v. 75, n. 4, p. 540-544, July 1986.

OHLSSON A., VEARNCOMBE, M. Congenital and nosocomial sepsis in infants born in a regional unit: cause, outcome, and white blood cell response. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 156, n.2, p. 407- 413, Feb. 1987.

OMS, Centro Colaborador da OMS para Classificação de Doenças em Português Universidade de São Paulo. **CID-10**, Ed-USP, 10. revisão, v.1 p. 1183, 1996.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. Controle das doenças transmissíveis no homem. **Publ. Cient.**, v. 442. 1983. 420p.

PARK, B. H., HOLMES, B., GOOD, R. A. Metabolic activities in leukocytes of newborn infants. **J. Pediatr.**, v. 76, n. 2, p. 237-241, Feb. 1970.

PARMELLE, A. H. Sepsis in the newborn. **Am. J. Dis. Child.**, v.74, p. 357-368, 1947.

PASS, M. A., KHARE, S., DILLON, H. C. Twin pregnancies: Incidence of group B streptococcal colonization and disease. **J. Pediatr.**, v.97, p. 635, 1980.

PAWA, A. K., RAMJI, S., PRAKASH, K., THIRUPURAM, S. Neonatal nosocomial infection: profile and risk factors. **Ind. Pediatr.**, v. 34, n. 4, p. 297-303, April 1997.

PEGUES, A. D., ARATHOON, E. G., SAMAYOA, B., DEL VALLE, G. T., ANDERSON, R.L., RIDDLE, C. F., O'HARA, C. M., MILLER, J. M., HILL, B. C., HIGHSMITH, A. K., JARVIS, W. R. Epidemic gram-negative bacteremia in a neonatal intensive care unit in Guatemala. **Am. J. Infect. Control.**, v.22, p. 163-171, June 1994.

PETER, G., CASHORE, W. J. Infections acquired in the nursery: epidemiology and control. In: REMINGTON, J. S., KLEIN, J. O. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1990. cap. 30, p. 1000-1019.

PHILIP, A. G. S., HEWITT, J.R. Early diagnosis of neonatal sepsis. **Pediatrics**, v. 65, n. 5, p. 1036-1041, May 1980.

PHILIP, A. G. S. The changing face of neonatal infection: experience at a regional medical center. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.13, n.12, p. 1098-102, Dec. 1994.

PLACZEK, M. M., WHITELOW, A. Early and Late Neonatal septicaemia. **Arch. Dis. Child.**, v.58, n. 9, p. 728-731, Sept. 1983.

POLLACK, M. M., RUTTIMANN, U. E., GESTON, P. R. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. **Crit. Care Med.**, v. 16, p. 1110-1116, 1988.

QUINN, P. A., BUTANY, J. , TAYLOR, J., HANNAH, W. Chorioamnionitis: its association with pregnancy outcome and microbial infection. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.156, n.2, p. 379-387, Feb. 1987.

RAGHAVAN, M., MONDAL, G. P. , VISHNU BHAT, B., SRINIVASAN, S. Perinatal Risk Factors in Neonatal Infections. **Ind. J. Pediatr.**, v. 59, n. 3, p. 335-340, 1992.

RESENER, T. D., ROSÁRIO FILHO, N. A., MESSIAS, T., CAT, R. Avaliação do sistema complemento e da imunoglobulina G no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos. Relação com a idade gestacional e adequação do crescimento intra-uterino. **J. Pediatr.**, v. 73, n. 2, p. 88-94, março/abril 1997.

RIBEIRO, A. M. **Epidemiologia e etiologia da sepse na infância**. Fortaleza, 1995. 135p. Tese [Mestrado em Patologia], Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, 1995.

RICHTMANN, R. Infecções da corrente sangüínea e relacionadas a dispositivos intra vasculares. In: RODRIGUES, E. A. C., MENDONÇA, J. S.,

AMARANTE, J. M. B., ALVES FILHO, M. B., GRINBAUM, R. S., RICHTMANN, R. **Infecções hospitalares: prevenção e controle.** São Paulo: Sarvier, 1997. Parte III-A, Cap. 4, p. 191-208.

ROBINSON, C. D., DONE, S. S. Problems in Neonatal Medicine: II. Syndrome of Neonatal Sepsis. **J. Nat. Medic. Assoc.**, v. 65, n.3, p. 207-210, May 1973.

ROUQUAYROL, M. Z., VERAS, F. M. F. Doenças transmissíveis e modos de transmissão. In: ROUQUAYROL, M. Z., **Epidemiologia e saúde.** 4. Ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1994. Cap. 8. p. 217-268.

ROUQUAYROL, M. Z., CORREIA, L. L., BARBOSA, L. M. M., XAVIER, L. G. M., OLIVEIRA, J. W., FONSECA, W. Fatores de risco de natimortalidade em Fortaleza: um estudo de caso-controle. **J. Pediat.**, v. 72, n. 6, p. 374-378, nov./dez. 1996.

ROY, T. E., McDONALD, S., PATRICK, M. L., KEDDY, J. A. A survey of hospital infection in a pediatric hospital. Part one. Description of hospital, organization of survey, population studied and some general findings. **Can. Med. Assoc.** v. 87, p. 531-8, 1962.

SÁEZ-LLORENS, X., McCracken JR., G. H. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. **Pediatrics**, v.123, n.4, p. 497-518, Oct 1993.

SARKAR, S., NARANG, A., ROY, P., PANIGRAHI, D. Bacteremia after exchange transfusion in neonates. **Pediatr. Infec. Dis. J.**, v. 12, n. 9, p. 777-778, Sept. 1993.

SCHAFFERR, A. J., AVERY, M. E. Apresentação da 4. ed. In: **Doenças do recém-nascido**, Rio de Janeiro: Interamericana, 1979.

SCOPES, J., AHMED, I. Range of initial temperatures in sick and premature newborn babies. **Arch. Dis. Child.**, v.41, p. 417-419, 1966.

SÉGRE, C. A. M. Septicemia e Meningite Neonatal. **Pediatr. Moder.**, v.28, n. 2, p. 97-105, abr. 1983.

SIDEBOTTOM, D. G., FREEMAN, J., PLATT, R., EPSTEIN, M. F., GOLDMANN, D. A. Fifteen-year experience with bloodstream isolates of coagulase-negative Staphylococci in neonatal intensive care. **J. Clin. Microbiol.**, v. 26, n. 4, p. 713-718, Apr. 1988.

SIDRIM, R. B., XAVIER, K.P. P., YAMAMOTO, R. G. R., FERREIRA, E. F., SANTOS, T. M. A. Mortalidade neonatal por sepse comprovada em 17.375 RN vivos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA, 13, 1992, Recife. **Anais...** Recife. Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade de Pediatria de Pernambuco, 992.

SIEGEL, J. D., McCracken JR., G.H. Sepsis Neonatorum. **New Engl. J. Med.**, v.304, n.11, p. 642-647, Marc. 1981.

SIEGEL, J. D. Neonatal Sepsis. **Semin. Perinat.**, v.9, n.1, p. 20-28, Jan. 1985.

SILVA, C. L. P. Fatores de risco para sepse neonatal de origem hospitalar. São Paulo, 1993. 118 p. **Tese de Doutorado em Medicina**, Escola Paulista de Medicina, 1993.

SILVA, A. M. C. **Viva criança: os caminhos da sobrevivência infantil.** Fortaleza: Fundação Demócrito Rocha, 1999. Parte 3, p. 135-187.

SIMON, C., SCHRÖDER, H., BEYER, C., ZERBST, T. Neonatal sepsis in an intensive care and results of treatment. **Infection**, v. 19, n. 3, p. 146-149, May-Jun 1991.

SOMAN, M., GREEN, B., DALING, J. Risk factors for early neonatal sepsis. **Am. J. Epidemiol.**, v. 121, n.5, p. 712-719, May 1985.

SORENSEN, R. U., MOORE, Cleveland. Immunology in the pediatrician's office. **Pediatr. Clin. North Am.**, v. 41, n. 4, p. 691-714, Aug 1994.

SPEER, C. P. , HAUPTMANN, D., STUBBE, P. , GAHR, M. Neonatal septicemia and meningitis in Göttingen, West Germany. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.4, n.1, p. 36-41, Jan. 1985.

SPRUNT, K., LEIDY, G., REDMAN, WINIFRED. Abnormal colonization of neonates in an intensive care unit: means of identifying neonates at risk of infection. **Pediatr. Res.**, v.12, n.10, p. 998-1002, Oct 1978.

ST. GEME, J. W., Perinatal and neonatal infections. **West. J. Med.**, v. 122, n. 5, p. 359-366, May 1975.

ST. GEME, J. W., MURRAY, D. L., CARTER, J., CALVIN, J.H., LEAKE, R.D., ANTHONY, B. F., THIBEAULT, D. C., ROSS, I. B., DRAGE, J. S. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. **J. Pediatr.**, v.104, n.4, p. 608-613, Apr 1984.

ST. GEME, J. W., POLIN, R.A. Neonatal sepsis: progress in diagnosis and management. **Drugs**, v.36, n.6, p. 643-804, Dec. 1988.

ST. GEME, J. W., HARRIS, M. C. Coagulase-negative Staphylococcal infection in the neonate. In: POLIN, R. A., SPECK, W. T. **Clinics in Perinatology: neonatal sepsis**, Philadelphia: W. B. Saunders Company, v. 18., n. 2, p. 281-302, June 1991.

STEERE, A. C., MALLISON, G. F. Handwashing practices for the prevention of nosocomial infections. **Ann. Inter. Med.**, v. 83, n. 5, p. 683-690. Nov. 1975.

STOLL, B. J., GORDON, T., KORONES, S. B, SHANKARAN, S., TYSON, J. E., BAUER, C. R., AVROY, A. F., LEMONS, J. A., DONOVAN, E. F., OH, W., STEVENSON, D. K., EHRENKRANS, R. A., PAPILE, L., VERTER, J., WRIGHT, L. L. Early-onset sepsis in very birth weight neonates: a report from the national institute of child health and human development neonatal research network. **J. Pediatr.**, v.129, n.1, p. 72-80, July 1996a.

\_\_\_\_\_, B. J., GORDON, T., KORONES, S. B, SHANKARAN, S., TYSON, J. E., BAUER, C. R., AVROY, A. F., LEMONS, J. A., DONOVAN, E. F., OH, W., STEVENSON, D. K., EHRENKRANS, R. A., PAPILE, L., VERTER, J., WRIGHT, L. L. Late-onset sepsis in very birth weight neonates: a report from the national institute of child health and human development neonatal research network. **J. Pediatr.**, v.129, n.1, p. 63-71, July 1996b.

THE VERMONT, Oxford trials network: very low birth weight outcomes for 1990. **Pediatrics**, v.91, n.3, p. 540-545, March 1993.

TUNNICLIFF, R. Observations on the anti-infectious power of the blood of infants. **J. Infect. Dis.**, v. 7, p. 698-707, 1910.

UNICEF, **Situação mundial da infância**. Brasília, 1995.

VESIKARI, T., ISOLAURI, E., YUPPURAINEN, N. RENLUND, KOIVISTO M., JANAS, M., IKONEN, R. S., KERO, P., HEINONEN, K., NYMAN, R., KUNNAS, M. Neonatal septicaemia in Finland 1981-85: predominant of group B Streptococcal infections with very early onset. **Acta Paediatr. Scand.**, v.78, p. 44-50, 1989.

WASHBURN, T. C., MEDEARIS, D. N., CHILDS, B. Sex differences in susceptibility to infection. **Pediatrics**, v.35, p. 57-64, Jan. 1965.

WEGMAN, M. E. Infant mortality: some international comparisons. **Pediatrics**, v. 98, n.6, 1020-1027, Dec. 1996.

WELLIVER, R. C. Mc LAUGHLIN, S. Unique epidemiology of nosocomial infections in a children's hospital, **Am. J. Dis. Child**, v.138, p, 131-135, 1984.

WENZEL, R. P., OSTERMAN, C.A., HUNTING, K. J. Hospital-acquired infections: infection rates by site, service and common procedures in a university hospital. **Am. J. Epidemiol.**, v. 104, n.6, p. 645-651, 1976.

WILSON, C. B. Developmental immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility. In: REMINGTON, J. S., KLEIN, J. O. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1990. Cap. 2, p. 17-67.

WISWELL, T. E., BAUMGART, S., GANNON, C. M., SPITZER, A.R. NO lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? **Pediatrics**, v. 95, n. 6, p. 803-806, June 1995.

XAVIER, K. P. P., SIDRIM, R. B., YAMAMOTO, R. G. R., SOARES, C. C. P. Perfil bacteriológico de hemocultura de recém-nascidos da Maternidade–Escola Assis Chateaubriand-UFC: período de julho de 1990 a junho de 1992. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA, 13, 1992, Recife. **Anais...** Recife. Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade de Pediatria de Pernambuco, 1992.

YANCEY, M. K., DUFF, P., KUBILIS, P., CLARK, P., FRENTZEN, B. H. Risk factors for neonatal sepsis. **Obstet. Gynecol.**, v. 87, n.2, p. 188-194, Feb. 1996.

YORDER, M. C. Therapeutic administration of fibronectin: current uses and potencial applications. In: POLIN, R. A., SPECK, W. T. **Clinics in Perinatology: neonatal sepsis**, Philadelphia: W. B. Saunders Company, v. 18., n. 2, p. 325-341, June 1991.

YODER, M. C., POLIN, R. A. In: FANAROFF, A. A., MARTIN, R. J. **Neonatal Perinatal Medicine: diseases of the Fetus and Infants**. 5. ed. St. Louis: Mosby Year Book.1992. cap. 35, p. 587-619.

ZACHMAN, R., GRAVES, S.N. A neonatal intensive care unit. **Am. J. Child. Dis.**, v.128, p. 165-170, Aug. 1974.

## 8 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

DAY, R. A. **Cómo escribir y publicar trabajos científicos**. Organización Panamericana de la Salud, 1990. 215p.

SANTOS, J. A. S., PARRA, D. F. **Metodologia científica**. São Paulo: Futura, 1998. 277p.

SPECTOR, N. **Manual para a redação de teses, dissertações e projetos de pesquisa**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. 117p.



## **9 ANEXOS E APÊNDICES**

**ANEXO 1**

Universidade Federal do Ceará  
Comitê de Ética em Pesquisa

Fortaleza, 09 de fevereiro de 1998.

**Of. N° 094/98**

**Processo n° 046/97**

**Responsável:** Dra. Rosabelle Braz Sidrim

**Dept°./Serviço:** Maternidade Escola Assis Chateaubriand - MEAC

**Título do Projeto:** “Identificação dos Fatores de Risco para Sepse Bacteriana Neonatal em Unidade de Atendimento Terciário Materno Infantil”

Levamos ao conhecimento de V.S<sup>a</sup>. que o Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº196, de 10 de outubro de 1996, publicada no Diário Oficial da União em 16 de outubro de 1996, aprovou o projeto supracitado, na reunião do dia 05 de fevereiro de 1998.

Atenciosamente,

Dr<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Elisabete Amaral de Moraes  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
COMEPE/HUWC/UFC

## ANEXO 2

Fortaleza, 02 de janeiro de 1998.

**Ao Ilmo. Professor Dr. Ananias Cysne Filho**  
**Vice- Diretor da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand**


Vimos mui respeitosamente por meio desta, solicitar a V. Sra. O devido encaminhamento para que possamos desenvolver um trabalho científico nas dependências desta egrégia entidade, que resultará na nossa dissertação de mestrado em Patologia Tropical pelo Departamento de Patologia e Medicina Legal do Centro de Ciências da Saúde – UFC.

A doença a ser investigada é a infecção da corrente sanguínea ou sepsis, cujos índices de prevalência, mortalidade e letalidade na faixa etária neonatal chamam à atenção daqueles que lidam mais de perto com os indicadores de saúde infantil ou daqueles que trabalham na área materno infantil, sendo considerados elevados até em países desenvolvidos.

A pesquisa será de natureza Clínica Epidemiológica, consistindo de um COORTE dos recém nascidos que ao nascer, foram encaminhados e admitidos na unidade de tratamento intensivo neonatal desta maternidade, no período de outubro de 1997 a abril de 1998.

Agradecemos desde já sua atenção.

Cordialmente,

  
**Dr.: Jorge Luís Nobre Rodrigues**  
 Prof. Orientador

  
**Dra. Rosabelle Braz Sidrim**  
 Mestranda

*Aprovado e deferido  
 nesta data 6-01-98  
 D. Ananias Cysne Filho*

**Dr. José Ananias Cysne Filho**  
 Vice-Diretor - SAM/AC  
 CRM - AM # 012864000-01

## APÊNDICE 1

**FICHA DE INVESTIGAÇÃO N° \_\_\_\_\_ MES \_\_\_\_\_ ANO \_\_\_\_\_**

### I. IDENTIFICAÇÃO

1. Pront \_\_\_\_\_ 2. Nome da Mãe \_\_\_\_\_

3. Idade \_\_\_\_\_

4. Nasc. \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora \_\_\_\_:\_\_\_\_

5. Dia Semana:

1. Manhã (7-13h)

1. Seg

4. Quin

2. Tarde (13-19)

2. Ter

5. Sexta

3. Noite (19-24h)

3. Quar

6. Sábado

4. Madrugada (24-7h)

7. Dom

8. Feriado

6. Sexo:

7. Gravidez:

1. Feminino

1. Única

2. Masculino

2. Gemelar/ Trigemelar

3. Indeterminado

8. Tipo de Parto:

9. Peso do RN: \_\_\_\_\_

1. Vaginal Cefálico

1.  $\leq 1000g$

2. Vaginal Pélvico

2. 1001 a 1500g

3. Vaginal com Fórceps

3. 15001 a 2500g

4. Cesárea

4.  $\geq 2500$

10. Apgar no 1ºmin: \_\_\_\_\_

11. Apgar no 5ºmin: \_\_\_\_\_

1. 0 a 3

1. 0 a 3

2. 4 a 6

2. 4 a 6

3. 7 a 10

3. 7 a 10

4. Ignorado

4. Ignorado

12. Idade Gestacional: \_\_\_\_\_

13. Relação Peso/Id.Gestacional:

1. <31 sem.

1. AIG

2.  $\geq 31$  sem. a 33 sem. + 6dias

2. PIG

3.  $\geq 34$  sem/1d a 36 sem/6d

3. GIG

4.  $\geq 37$  sem.

## 14. Diagnóstico(s) ao Nascer:

1. SDR ou DMH  
 2. Sind. Adaptativa ou TTRN  
 3. Anóxia Perinatal  
 4. Malformação \_\_\_\_\_  
 5. FMD  
 6. Outro \_\_\_\_\_

## 15. Pediatra na sala de parto \_\_\_\_\_

## 16. Procedência \_\_\_\_\_

1. Capital  
 2. Interior  
 3. Periferia de Fortaleza  
 4. Ignorado

## 17. Número de Consultas no Pré-natal: \_\_\_\_\_

1. 0 consulta       2. < 5 consultas       3.  $\geq 5$  consultas  
 4. Ignorado

## 18. Complicações na Gravidez:

1. Sem Intercorrências       4. Diabetes Gestacional  
 2. Infecção Urinária       5. Outra \_\_\_\_\_  
 3. Hipertensão Arterial

**19. Membranas Maternas:**

1. Íntegras  
 2. Rotas < 24h \_\_\_\_\_  
 3. Rotas > 24h \_\_\_\_\_  
 4. Ignorado

**20. Duração do trabalho de parto:**

1.  $\leq 12$  horas  
 2. > 12 horas  
 3. Ignorado

**II. DESFECHO CLÍNICO**21. Sepsis:  1. Sim      Data do Diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ 2. Não

22. Idade: \_\_\_ dias

23. Tipo do Primeiro Episódio de Sepsis

1. Clínica  
 2. Confirmada

**III. ALTERAÇÕES CLÍNICAS, anotar somente as alterações apresentadas  
24h antes a 24 h após o diagnóstico de sepse.**

24. Problemas respiratórios:

- 1. Não
- 2. Taquipnéia
- 3. Bradipnéia
- 4. **Apnéia**
- 5. Ret. e Tir. Intercostais

25. Distúrbios Gastrointestinais:

- 1. Não
- 2. Diarréia
- 3. Vômitos/presença de resíduo gástrico:
- 4. Dist. Abdominal

26. Distúrbios Neurológicos:

- 1. Não
- 2. Hipotonia, hipoatividade, hiporreflexia
- 3. Hipertonia, irritabilidade, hiperexcitabilidade, hiperreflexia
- 4. Convulsão

27. Distúrbios da Temperatura:

- 1. Não
- 2. Febre \_\_\_\_\_ ou Hipertermia \_\_\_\_\_
- 3. Hipotermia \_\_\_\_\_

28. Distúrbios da Coagulação:

- 1. Não
- 2. Petéquia, equimose ou púrpura
- 3. Sangramento nos locais de punção
- 4. Sangramento Gástrico

29. Distúrbios Circulatórios:

- 1. Não
- 2. Taquicardia
- 3. Bradicardia
- 4. Perfusão periférica alterada, mosqueamento da pele

**IV. PARÂMETROS LABORATORIAIS**

30. Número de Plaquetas:

 1. <100.000 2.  $\geq 100.000$  3. Não Fez

31. Proteína C. Reativa

 1. Positiva \_\_\_\_\_ 2. Negativa 3. Não Fez

32. Leucócitos

 1. Leucocitose \_\_\_\_\_ 2. Leucopenia \_\_\_\_\_ 3. Normal 4. Não fez

33. Neutrófilos

 1. Neutrofilia \_\_\_\_\_ 2. Neutropenia \_\_\_\_\_ 3. Normal 4. Não Fez

34. Bastões \_\_\_\_\_

 1. Aumentados 2. Normais 3. Ausentes 4. Não Fez**V. ETIOLOGIA DA SEPSE CONFIRMADA**

35. Hemocultura Data da Colheita : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Idade do RN: \_\_\_\_\_ dias

 1. Positiva 2. Negativa 3. Não fez

36. Bactéria(s) Isolada(s) :   e
- |  |                                    |
|--|------------------------------------|
| 1. <i>P. aeruginos</i>                           | 10. <i>Acinetobacter</i>           |
| 2. <i>P. cepacia</i>                             | 11. <i>Serratia marcescens</i>     |
| 3. <i>K. pneumoniae</i>                          | 12. <i>Enterobacter</i>            |
| 4. <i>E. col</i>                                 | 13. <i>Citrobacter</i>             |
| 5. <i>S. coagulase negativa (S. epidermidis)</i> | 14. <i>L. monocytogenes</i>        |
| 6. <i>S. aureus coagulase positiva</i>           | 15. <i>H. influenzae</i>           |
| 7. <i>Streptococcus viridans</i>                 | 16. <i>B. fragilis</i>             |
| 8. <i>Streptococcus ou E. faecalis</i>           | 17. <i>S. agalactiae</i> (grupo B) |
| 9. <i>Streptococcus pneumoniae</i>               | 18. <i>S. pyogenes</i> (grupo A)   |
| 19. Outra _____                                  |                                    |

### 37. Antibiograma

- | 1. Sensível                            | 2. Resistente                          | 3. Não Testado                           | 4. Intermediário |
|--|--|--|------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 Penicilina  | <input type="checkbox"/> 5 Cefotaxime  | <input type="checkbox"/> 9 Vancomicina   |                  |
| <input type="checkbox"/> 2 Ampicilina  | <input type="checkbox"/> 6 Ceftriaxona | <input type="checkbox"/> 10 Oxacilina    |                  |
| <input type="checkbox"/> 3 Gentamicina | <input type="checkbox"/> 7 Cefoxitina  | <input type="checkbox"/> 11 Clorafenicol |                  |
| <input type="checkbox"/> 4 Amicacina   | <input type="checkbox"/> 8 Ceftazidime | <input type="checkbox"/> 12 Imipenem     |                  |
| <input type="checkbox"/> 13 Outro      |  |  |                  |

## VI. FATORES DE RISCO HOSPITALARES (CENTRO OBSTÉTRICO):

- | 1. Sim                      | 2. Não                   | 3. Ignorado |
|-----------------------------|--------------------------|-------------|
| 38. Entubação Endotraqueal  | <input type="checkbox"/> |             |
| 39. O2 Inalatório           | <input type="checkbox"/> |             |
| 40. O2 Com Máscara e Ambu   | <input type="checkbox"/> |             |
| 41. Aspiração de Vias Aérea | <input type="checkbox"/> |             |
| 42. Aspiração do Estômago   | <input type="checkbox"/> |             |
| 43. Aspiração Traqueal      | <input type="checkbox"/> |             |

## VII. FATORES DE RISCO HOSPITALARES NA UTIN aos quais os RN do coorte foram submetidos. No caso de sepse, anotar exposição ao fator até o dia do diagnóstico. Não considerar se o procedimento coincidiu com a data do diagnóstico de sepse.

44. Sonda orogástrica \_\_\_\_\_ dias
45. Venóclise \_\_\_\_\_ dias



46. Cateter venoso central \_\_\_\_ dias
47. CPAP nasal \_\_\_\_ dias
48. Respirador \_\_\_\_ dias
49. Entubação \_\_\_\_ dias
50. Hemoderivados \_\_\_\_ vezes
51. Fototerapia \_\_\_\_ dias
52. Oxihood \_\_\_\_ dias
52. Cateterismo Umbilical \_\_\_\_ dias
53. Exsangüíneotransfusão \_\_\_\_ dias
54. Antibioticoprofilaxia \_\_\_\_ dias  
1ª Linha \_\_\_\_\_
55. Antibiticoprofilaxia: \_\_\_\_ dias  
2ª Linha \_\_\_\_\_
56. Antibioticoprofilaxia: \_\_\_\_ dias  
3ª Linha \_\_\_\_\_
57. Antibioticoproflaxia: \_\_\_\_ dias  
4ª Linha \_\_\_\_\_

### VIII. EVOLUÇÃO INTRA-HOSPITALAR

58. Data da Alta da UTIN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_
59. Nº de Dias de internação na UTIN |\_\_|
60. Cond. de alta :
- |\_\_| 1. Curado
- |\_\_| 2. Unidade II
- |\_\_| 3. Transferido de Hospital
- |\_\_| 4. Óbito hora: \_\_\_\_: \_\_\_\_
61. Necropsia:
- |\_\_| 1. Sim
- |\_\_| 2. Não
- 62.
- Observações: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 2

### DEFINIÇÕES SOBRE TERMOS DA FICHA DE INVESTIGAÇÃO

**Número do prontuário:** é o número de registro que a mãe recebe por ocasião da internação na unidade hospitalar. O número é o mesmo para mãe e RN.

**Nome da mãe:** aquele que consta no registro de nascimento. Para todos os fins, o nome do RN será idêntico ao da mãe acrescido de "RN de" antes do nome materno.

**Procedência:** refere-se ao local onde a parturiente efetivamente mora ou passou a maior parte da gestação (Bairro de Fortaleza ou outro Município).

**Idade materna:** em anos de vida.

**Pré-natal:** Acompanhamento médico da gravidez com vistas a avaliar o binômio mãe/feto; importante na identificação de fatores de riscos para ambos.

**Número de consultas:** refere-se ao número de consultas realizadas no pré-natal para avaliar a gravidez em curso.

#### **Problemas Maternos**

**Infecção Urinária:** presença de 100.000 ou mais bactérias por mililitro de urina devidamente colhida e analisada, ou urocultura positiva, sintomática ou assintomática.

**Hipertensão Arterial:** níveis de pressão arterial iguais ou superiores a 140/90 mmHg (após 5 minutos de repouso em decúbito dorsal horizontal).

**Eclampsia:** Doença hipertensiva específica da gravidez na presença de convulsão.

**Diabetes:** glicemia materna de jejum maior ou igual a 100mg /dl ou o teste de tolerância à glicose  $\geq 130$ mg/dl.

**Corioaminionite:** presença de febre e dois ou mais destes sinais: taquicardia fetal, útero doloroso, secreção vaginal fétida, leucocitose materna.

**Outros Problemas:** Anotar sobre viroses, traumas, hemorragias, ou outro evento significativo ocorrido na gestação atual.

**Tipo de Parto:** vaginal quando a expulsão do feto é pelo canal vaginal. Fórceps este instrumento é utilizada para a retirada do feto por via vaginal. Cesariana quando o feto é retirado através de incisão cirúrgica abdominal.

**Tipo de gravidez:** única: gestação de um feto. Gemelar: gestação de dois fetos. Trigemelar: gestação de três fetos.

**Apresentação:** cefálica: quando o polo cefálico está insinuado na cavidade pélvica por ocasião do início do trabalho de parto. Pélvica: quando a cintura pélvica do feto encaixa-se na cavidade pélvica da gestante por ocasião do início do trabalho de parto. Transversa: quando não há encaixamento nem do polo cefálico, nem do quadril do recém nascido no canal de parto por ocasião do início do trabalho de parto.

**Membranas maternas:** íntegras: ausência de solução de continuidade das membranas amnióticas. Rotas <24hs: solução de continuidade das membranas amnióticas, levando a perda de liquido via vaginal há menos de 24hs do parto. Rotas  $\geq$ 24hs: solução de continuidade das membranas amnióticas, levando a perda de liquido via vaginal há 24hs ou mais do parto.

**Tempo entre a admissão materna e o parto:** intervalo entre a admissão na MEAC e o parto em horas.

**Data do nascimento e hora:** anotar dia, mês, ano, hora e minuto do nascimento.

**Peso:** ao peso do RN ao nascer em gramas. **RN baixo peso= $<2500g$**

**Idade Gestacional:** idade do RN estimada em semanas e dias que corresponde aproximadamente à duração da gestação. O método a ser utilizado no trabalho é o do “Capurro Somático”.

**RN de Termo:** conceito com idade gestacional estimada em 37 semanas a 41 semanas e 6 dias pelo método de Capurro somático.

**RN Pré-termo:** conceito com até 36 semanas e 6 dias de idade gestacional. Neste caso marcar o intervalo de prematuridade correspondente.

**RN Pós-termo:**  $\geq 42$  semanas de idade gestacional.

**Adequação Idade Gestacional:** AIG (adequado para a idade gestacional): quando o peso ao nascer e a idade gestacional ao nascer, calculada pelo método de CAPURRO et al. (1978), encontram-se entre o percentil 10 e 90 da curva de crescimento intra-uterino de LUBCHENCO et al. (1963) Pequeno para a Idade Gestacional (PIG): quando a correlação do peso e idade gestacional ao nascer está abaixo do percentil 10 da curva de crescimento supracitada. GIG (grande para a idade gestacional): quando a correlação do peso e idade gestacional está acima do percentil noventa da curva.

**Sexo:** de acordo com a anatomia dos órgãos externos (fenótipo): masculino se o RN apresentar genitália externa masculina; feminino se o RN apresentar genitália externa feminina; indeterminado se o RN apresentar genitália externa com características ambíguas.

**Idade Gestacional:** idade do RN estimada em semanas e dias que corresponde aproximadamente à duração da gestação. O método a ser utilizado no trabalho é o do “Capurro Somático”.

**Nota de Apgar:** é um conjunto de sinais clínicos idealizado para avaliar a vitalidade nos 1º e 5º minutos de vida dos recém-nascidos logo após o nascimento.

**Asfixia:** Apgar <5 no quinto minuto de vida.

**Distúrbios respiratórios:** considerar: taquipnéia transitória do RN ou TTRN, síndrome adaptativa, síndrome do desconforto respiratório ou SDR, doença da Membrana hialina ou DMH.