

Geraldo Henrique Soares da Silva

**Análise clínica e laboratorial da sepse com
hemocultura positiva em recém-nascidos
internados em Unidade de Terapia Intensiva
Neonatal durante 5 anos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Pediatria – Área de concentração
em Pediatria da Faculdade de Medicina de
Botucatu – UNESP, para obtenção do título de
Mestre em Pediatria.

Orientadora: **Prof^a. Adj. Lígia Maria S. S. Rugolo**
Co-orientadora: **Prof^a. Dr^a. Maria Regina Bentlin**

**Botucatu
2007**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Silva, Geraldo Henrique Soares da.

Análise clínica e laboratorial da sepse com hemocultura positiva em recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal durante 5 anos / Geraldo Henrique Soares da Silva. – Botucatu : [s.n.], 2007

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2007.

Orientadora: Lígia Maria S. S. Rugolo

Co-orientadora: Maria Regina Bentlin

Assunto CAPES: 40103005

1. Neonatologia 2. Medicina de emergência 3. UTI 4. Infecções neonatais -
Unidade de Tratamento intensivo

CDD 618.92016

Palavras-chave: Fungemia; Infecção bacteriana; Recém-nascidos; Sepse

A Deus

...Deixai os pequeninos, não os embaraceis de vir a mim, porque dos tais é o reino dos céus.

Mt 19.13-15.

Dedicatória

Dedico este trabalho:

À minha esposa, Cibelle, pela dedicação, amor e compreensão.

Aos meus pais, Maria e Ormisio, exemplos de luta e vitória.

Aos meus irmãos, Junior e Renato, fiéis companheiros.

Ao meu tio Reinaldo pelo apoio.

À Ana Carolina nosso futuro.

A todos que lutam pela sobrevivência dos nossos pequeninos.

A todos recém-nascidos e pais que enfrentaram a dor da separação.

Agradecimentos Especiais

Profa. Adj. Lígia M. S. S. Rugolo

*Pelo exemplo e dedicação.
Símbolo de otimismo, trabalho e
conhecimento científico.*

Profa. Dra. Maria Regina Bentlin

*Pelo desprendimento e dedicação.
Profissional de suma excelência.
Com capacidade de transformar manuscritos em
produção científica.*

Agradecimentos

Aos amigos Adriana, Ana Karina, Grasiela, João, Léia e Saskia pelo apoio e disponibilidade necessária para a realização deste trabalho.

Às amigas da secretaria da UTG-Neonatal que disponibilizaram o seu tempo e seus arquivos de forma carinhosa.

À equipe de enfermagem, amigas e companheiras.

Aos amigos da Unidade Neonatal da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pelo incentivo.

Aos médicos-residentes pela alegria, convívio e trabalho.

Às alunas Renata, Vivian e Michele pela colaboração.

A EPEDH que disponibilizou dados importantíssimos e pela parceria harmoniosa.

Ao Laboratório de Microbiologia que abriu seus arquivos e pela atenção.

Ao SAME por disponibilizar os prontuários.

Ao Comitê de ética. Ao Sr. Hélio pelo trabalho estatístico.

Ao Departamento de Pediatria, principalmente a Adriana e Paulo que colaboraram de forma espetacular na parte burocrática, computacional e gráfica.

Aos docentes do Departamento de Pediatria pelos ensinamentos e incentivos.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Pediatria pela base teórica.

À Dra Cleide, Dra Grasiela, Dr. Paulo e Dr Jaime pelo enriquecimento e discussão.

Sumário

ABREVIATURAS E SIGLAS**RESUMO****ABSTRACT**

1. INTRODUÇÃO _____	23
1.1. Incidência e mortalidade.....	24
1.2. Definição.....	28
1.3. Classificação e fatores de risco.....	30
1.4. Diagnóstico clínico e laboratorial.....	31
1.5. Agentes etiológicos.....	33
1.6. Justificativa da Pesquisa.....	35
2. OBJETIVOS _____	37
2.1 Geral	38
2.2 Específicos	38
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS _____	39
3.1 Tipo de estudo	40
3.2 Aspectos éticos	40
3.3 Seleção da amostra	40
3.4 Critérios de inclusão.....	41
3.5 Critérios de exclusão	42
3.6 Local do estudo e características da Unidade	43
3.7 Definição de sepse	46
3.8 Formação dos grupos de estudo.....	47
3.9 Variáveis de estudo	48
3.9.1. Clínicas	48
3.9.2. Laboratoriais	52
3.10. Análise estatística	54
4. RESULTADOS _____	55
4.1 Incidência, mortalidade e dados gerais.....	56
4.2 Sepse precoce versus sepse tardia.....	62
4.3 Agentes etiológicos.....	67

5. DISCUSSÃO _____	78
5.1 Casuística e métodos.....	79
5.2 Resultados.....	87
5.2.1. Incidência, mortalidade e dados gerais	87
5.2.2. Sepses precoce x sepsis tardia	91
5.2.3. Agentes etiológicos	95
5.3 Considerações finais.....	101
6. CONCLUSÕES _____	102
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	105
8. ANEXOS _____	120

Abreviaturas e Siglas

AAP	= American Academy of Pediatrics
ACCP	= American College of Chest Physicians
AHA	= American Heart Association
AIG	= Adequado para idade gestacional
ANFO B	= Anfotericina B
ATB	= Antibioticoterapia
BGN	= Bacilo gram-negativo
CDC	= Center for Disease Control
Cefalo	= Cefalosporina
CIVD	= Coagulação intra vascular disseminada
CPCIH	= Comissão Permanente de Controle Infecção Hospitalar
DMOS	= Disfunção de múltiplos órgãos e sistema
DNA	= Ácido desoxirribonucléico
<i>E. coli</i>	= <i>Escherichia coli</i>
EGB	= Estreptococo do grupo B
EUA	= Estados Unidos da América
FLUCO	= Fluconazol
FMB	= Faculdade de Medicina de Botucatu
g	= Gramas
Genta	= Gentamicina
GIG	= Grande para idade gestacional
Gram +	= Gram-positivo
Gram –	= Gram-negativo
HC	= Hospital das Clínicas
Hemo +	= Hemocultura positiva
ICAM	= Molécula de adesão intercelular
I/M	= Relação formas maduras / imaturas
Imipe	= Imipenem
LCR	= Líquor cefalorraquidiano
Merope	= Meropenem
MRSA	= <i>Staphylococcus aureus</i> metilcilina resistente
n	= Número

NICHHD	= National Institute of Child Health and Human Development
nf	= Não fermentador
NNIS	= National Nosocomial Infection Surveillance
NPP	= Nutrição parenteral prolongada
NV	= Nascido-vivo
OMS	= Organização Mundial de Saúde
Oxa	= Oxacilina
p	= Significância estatística
P(25-75)	= Percentil(25-75)
PCR	= Proteína C reativa
Pen	= Penicilina
PIG	= Pequeno para idade gestacional
PN	= Peso de nascimento
RN	= Recém-nascido
RPM	= Rotura prematura de membrana
SAME	= Serviço de arquivo médico
SCCM	= Society of Critical Care Medicine
SCN	= <i>Estafilococos</i> coagulase negativa
SDRA	= Síndrome do desconforto respiratório agudo
Sem	= Semanas
SIRS	= Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SP	= Sepsis precoce
ST	= Sepsis tardia
Teico	= Teicoplanina
TPP	= trabalho de parto prematuro
UNESP	= Universidade Estadual Paulista
UNIFESP	= Universidade Federal de São Paulo
UTI	= Unidade de Terapia Intensiva
Vanco	= Vancomicina
VM	= Ventilação mecânica

Resumo

Introdução: Sepse é importante causa de morbidade e mortalidade em recém-nascidos, principalmente os prematuros. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi determinar a incidência e a mortalidade da sepse precoce e tardia com hemocultura positiva em recém-nascidos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal durante cinco anos e comparar dados clínicos e laboratoriais da sepse precoce e tardia e de acordo com os agentes etiológicos. **Métodos:** Estudo retrospectivo, realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal em recém-nascidos que apresentaram hemocultura positiva durante 1999 a 2003. Foram excluídos recém-nascidos que apresentaram crescimento de mais de um agente na mesma hemocultura ou o crescimento de agentes contaminantes sem correlação clínica. Recém-nascidos foram comparados entre si na sepse precoce x sepse tardia e de acordo com os agentes etiológicos: Gram-positivos x Gram-negativos x Fungos. Variáveis estudadas: incidência e mortalidade; clínicas (peso de nascimento, idade gestacional, gênero, fatores de risco para sepse precoce e para sepse tardia); laboratoriais (hemograma completo, proteína C reativa, agentes em hemocultura). Análise estatística: Teste t de Student para variáveis paramétricas, Qui-quadrado para não paramétricas e ANOVA, com significância em 5%. **Resultados:** A incidência de sepse com hemocultura positiva foi de 11% sendo de 1,5% de sepse precoce e 9,5% de sepse tardia. A mortalidade foi de 29,5% sendo maior na sepse precoce do que na sepse tardia (34% x 25%). Prematuridade e baixo peso foram as principais características clínicas dos recém-nascidos sépticos. A idade gestacional e o peso de nascimento foram menores na sepse tardia. Índices leucocitários

foram significativamente maiores na sepse precoce. A rotura prematura de membranas e o uso de antibioticoterapia prévia foram os principais fatores de risco na sepse precoce e na tardia, respectivamente. *E. coli* e estreptococo do grupo B foram os principais agentes etiológicos da sepse precoce e estafilococos coagulase negativa e *Klebsiella sp* os da sepse tardia. Sepse fúngica foi outra importante causa de sepse tardia. A comparação clínica e laboratorial da sepse precoce por Gram-positivo x Gram-negativo não mostrou diferença significativa, mas quando comparados Gram-positivos x Gram-negativos x Fungos na sepse tardia, peso de nascimento, idade gestacional e contagem plaquetária foram significativamente menores na sepse fúngica. Choque séptico e morte foram mais freqüentes na sepse tardia por Gram-negativos e por fungos.

Conclusões: Sepse é freqüente e grave em UTI neonatal, acometendo predominantemente recém-nascidos prematuros e de baixo peso. Estratégias para reduzir a incidência e mortalidade devem ser estudadas para melhorar esta realidade.

Palavras-chave: recém-nascido, sepse, infecção bacteriana, fungemia

Abstract

Background: Sepsis is an important cause of neonatal morbidity and mortality, specially preterm infants. **Objective:** The objective of this study was to determine the incidence and the mortality of early onset (EOS) and late onset sepsis (LOS) with positive blood culture in newborn infants admitted at Neonatal Intensive Care Unit (NICU) during five years, and to compare clinical and laboratory data in EOS vs LOS and according to etiological agents. **Methods:** A retrospective study was conducted of NICU newborn infants who had positive blood culture during 1999-2003. The newborn infants who had growth of more than one agent in the same blood culture or the growth of contaminant agents without clinical correlation were excluded. Comparison was performed in newborn with EOS vs LOS and according to etiological agents (Gram-positive vs Gram-negative vs Fungus). Variables studied: incidence and mortality; clinical data (birth weight, gestational, age, post-natal age, sex, risk factors for EOS and LOS); laboratorial data (blood count, C reactive protein, agents in blood culture). Statistical analyses: Student t test for parametric, Chi-square test for non parametric variables, and ANOVA, with 5% of significance. **Results:** The incidence of blood culture proven sepsis was 11% with 1,5% of EOS and 9,5% of LOS. The mortality rate was 29,5% and it was higher in EOS vs. LOS (34% vs 25%). Prematurity and low birth weight were the main clinical characteristics in septic newborn. Gestational age and birth weight were lower in LOS. Leukocytes indices were significantly higher in EOS. The main risk factors were premature rupture of membranes and previous antibiotic use in EOS and LOS respectively. *E coli* and group B streptococci were the

main agents for EOS and coagulase negative staphylococci and *Klebsiella* sp for LOS. Fungal infection was another important cause of LOS. The clinical and laboratory comparison between EOS Gram-positive and Gram-negative showed no statistical differences, however in the LOS the comparison between Gram-positive vs Gram-negative vs Fungus, showed that birth weight, gestational age and platelet count were significantly lower in fungal infection. Septic shock and death were more frequent in Gram-negative and fungal LOS. **Conclusions:** Sepsis is a very common and severe disease at NICU, specially in premature and low birth weight infants. Strategies to reduce the incidence and the mortality are recommended to improve this reality.

Key-words: newborn, sepsis, bacterial infection, fungemia

1 - Introdução

Os avanços tecnológicos evidenciados nas últimas décadas têm sido fundamentais para o aumento na sobrevivência de recém-nascidos gravemente doentes e especialmente dos prematuros. Entretanto, os mesmos recursos que suportam a vida destes recém-nascidos favorecem a ocorrência de infecções, que se manifestam freqüentemente como sepse neonatal.

A sepse é mais freqüente no período neonatal do que em qualquer outra faixa etária e representa uma das mais importantes causas, ou até a primeira causa de mortalidade e morbidade neonatal, prolongando o tempo de internação, elevando os custos sociais e econômicos, comprometendo o prognóstico, especialmente dos prematuros de muito baixo peso (Bentlin, 1997; Stoll, 1997).

1.1. Incidência e Mortalidade

A incidência de infecção neonatal é variável e depende de características do recém-nascido como peso de nascimento, idade gestacional e pós-natal, procedimentos utilizados; características do agente etiológico e de infra-estrutura da Unidade de internação.

Estima-se que 1% dos recém-nascidos a termo em alojamento conjunto desenvolvam infecção, mas estas taxas aumentam quando se trata de prematuros, especialmente os de muito baixo peso. A

sepsis acomete 1 a 8 por 1000 nascidos vivos (NV) chegando a atingir 30 por 1000 NV quando se considera apenas recém-nascidos de muito baixo peso, ou seja menores que 1500g (Hodgman, 1981; Cole, 1991).

Em estudos multicêntricos americanos envolvendo prematuros de muito baixo peso de 12 Unidades Neonatais pertencentes ao National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network, a incidência de sepsis precoce, definida como aquela que ocorreu nas primeiras 72 horas de vida, variou de 1,3 a 2,7% e a de sepsis tardia de 11,5 a 32,4% (Stoll *et al.*, 1996 a e Stoll *et al.*, 1996 b). Em 2002 a mesma Rede de Pesquisas Neonatais documentou, incidência média de 21% de sepsis tardia (Stoll *et al.*, 2002). Outros estudos em diversos países mostram cifras semelhantes, com 22,9% de infecção de corrente sanguínea (definida como infecção com isolamento de patógeno em uma ou mais hemoculturas, não relacionado a outro local de infecção) em recém-nascidos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal relatado por Apostolopoulou (2004), e 19% de sepsis tardia, comprometendo 77% dos prematuros de muito baixo peso no estudo de Molina-Cabrilara *et al.* (2006). No Reino Unido, dentre 1621 recém-nascidos admitidos em UTI Neonatal, 908 foram avaliados para sepsis e 124 apresentaram hemoculturas positivas (77 pacientes/1000 admissões na UTI), predominando a sepsis tardia em 80% dos casos (Haque *et al.*, 2004).

Na literatura latino-americana são escassos os dados epidemiológicos referentes à infecção neonatal. O Peru registra incidência de 29,3% enquanto o México de 15,5% (Zamora-Castorena 1998).

No Brasil os dados não são diferentes. Estudo realizado no Hospital São Paulo – Universidade Federal do Estado de São Paulo - UNIFESP, mostrou incidência acumulada de infecção hospitalar de 25,6 recém-nascidos infectados /100 internados na UTI Neonatal. A infecção mais freqüente foi a sepse, responsável por 48% das infecções (Nascimento, 1997). Na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Bentlin (1997) documentou incidência de 20% de sepse tardia nos recém-nascidos de muito baixo peso, com taxa de mortalidade de 37%. Neste estudo a sepse tardia foi responsável por 30% dos casos de óbito na Unidade (Bentlin, 1997). O estudo de Nagata (2002) mostrou 50,7% de infecção nosocomial em uma UTI neonatal de Hospital Universitário no Paraná.

O estreptococo do grupo B (EGB), um dos principais agentes de infecção precoce, tem incidência bastante variável na literatura, com valores de 0,7 por 1000 NV na Inglaterra (Mifsud *et al.*, 2004) até 2,9 por 1000 NV em Trinidad (Ali, 2004). Nos EUA a sepse precoce pelo EGB diminuiu durante a década de 90, passando a predominar as bactérias Gram-negativas, como a *Escherichia coli* (Stoll *et al.*, 2002).

No Brasil, em Unidade Neonatal privada do Estado de São Paulo documentou-se incidência de sepse precoce pelo EGB de 0,39/ 1000

NV, com mortalidade de 60%, durante a década de 90 (Vaciloto *et al.*, 2002). Nesta mesma Unidade Neonatal a incidência diminuiu para 0,27/ 1000 NV com letalidade de 23% no período de 2001 a 2003 (Vaciloto *et al.*, 2004), enquanto que nesse mesmo período, em Hospital Público Universitário a incidência de infecção pelo EGB foi de 1,5 / 1000 NV (Origa *et al.*, 2004).

A mortalidade na sepse precoce é elevada, principalmente associada ao estreptococo do grupo B (EGB) com manifestação nas primeiras 24 horas de vida (Jiang *et al.*, 2004). Na sepse tardia, os estafilococos coagulase negativa (ECN) são responsáveis por mais da metade dos casos, com baixa mortalidade relacionada à infecção, inferior a 5% (Cunha *et al.*, 2002; Isaacs, 2003), enquanto que os bacilos Gram-negativos ocasionam cerca de 22,5% dos casos de sepse, com elevada mortalidade (em torno de 25%) principalmente nos pequenos prematuros. Dentre estes agentes, destaca-se a *Pseudomonas aeruginosa*, responsável por mais que 50% dos óbitos nas infecções por Gram-negativos (Jiang *et al.*, 2004; Gordon *et al.*, 2006).

Estudos da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre mortalidade perinatal mostraram que a infecção neonatal esteve associada a estas mortes com taxas que variaram de 4 a 56%. Considerando que 30 a 40% das mortes neonatais estão relacionadas a infecção e com base nos dados da OMS que projetaram 4.700.000 óbitos neonatais/ano em 2002 nos países em desenvolvimento, conclui-se que a infecção é responsável por 1,4 a 1,9 milhões de óbitos de recém-nascidos/ano (Who, 2002).

1.2. Definição

O *Center for Disease Control and Prevention* – CDC - define como infecção hospitalar no período neonatal todas as infecções adquiridas intraparto, durante a hospitalização ou até 48 horas após a alta, com exceção às infecções transplacentárias que são consideradas como comunitárias. A infecção é considerada de origem materna quando ocorre até 48 horas de vida e de origem ambiental, após 48 horas de vida (Gaynes *et al.*, 1996; Mussi-Pinhata & Nascimento, 2001).

No Brasil, a portaria de nº 2616/98 do Ministério da Saúde classifica toda infecção neonatal como hospitalar, com exceção das adquiridas via transplacentária ou associadas à rotura de membranas amnióticas por período superior a 24 horas antes do parto (Brasil, 1998).

A sepse neonatal é definida como síndrome clínica que se manifesta no primeiro mês de vida, caracterizada por sinais sistêmicos de infecção e acompanhada freqüentemente de bacteremia (Siegel & McCracken, 1981). Em 1991, nos EUA, o Colégio Americano de Pneumologia e a Sociedade de Terapia Intensiva estabeleceram um consenso para a definição de sepse e falência orgânica. Houve normatização das definições utilizadas na prática clínica e em pesquisa, visando o diagnóstico mais preciso e a possibilidade de comparação entre investigações clínicas (ACCP/SCCM, 1992).

Em 1993, Saez-Llorenz & Mc Cracken normatizaram essa terminologia para o paciente pediátrico, propondo:

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) - dois ou mais dos seguintes achados: temperatura > 38°C ou < 35,5°C; FC >160 bpm; FR > 60 ipm; leucocitose/ leucopenia ou mais que 10% de formas jovens;

Sepse - SIRS secundária à infecção;

Síndrome Séptica - sepsis com disfunção orgânica, hipotensão, ou hipoperfusão tecidual, caracterizada por acidose láctica, oligúria, ou alteração aguda do estado de consciência;

Choque Séptico - sepsis com hipotensão não responsiva à ressuscitação hídrica;

Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas - comprometimento progressivo da perfusão de órgãos, representado por qualquer combinação de distúrbios como: coagulação intravascular disseminada (CIVD), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), insuficiência renal, insuficiência hepática ou neurológica.

Esta definição tem sido bastante utilizada por Serviços de Neonatologia.

1.3. Classificação e fatores de risco

A sepse neonatal é classificada em duas formas: precoce e tardia.

A forma precoce ocorre nos primeiros 5 dias de vida, mais frequentemente nas primeiras 72 horas e está relacionada com complicações obstétricas, tendo como principais fatores de risco: rotura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro, corioamnionite, febre intraparto e colonização vaginal materna pelo estreptococo do grupo B (Klein & Marcy, 1995; Stoll *et al.*, 1996a; Kausshik *et al.*, 1998; Vaciloto *et al.*, 2002; Mifsud *et al.*, 2004). Outros fatores de risco citados relacionam-se às condições de nascimento, incluindo asfixia neonatal, necessidade de reanimação ao nascer, e suporte ventilatório precoce (Haque *et al.*, 2004).

Vários autores consideram sepse tardia a partir do quinto dia de vida e outros após a primeira semana. Entretanto pelo conceito do CDC que define infecção hospitalar de origem ambiental aquela que ocorre a partir de 48 horas, a definição de infecção tardia após 48 horas de vida também é muito utilizada (Gaynes *et al.*, 1996).

A sepse tardia está relacionada com algumas características do recém-nascido e principalmente com o ambiente pós-natal e a assistência ministrada, tendo como principais fatores de risco: a prematuridade, o muito baixo peso ao nascer, os cateteres vasculares, a nutrição parenteral prolongada, a intubação traqueal e a ventilação mecânica, a antibioticoterapia de amplo espectro e a própria hospitalização prolongada (Freij & Mc Cracken, 1994; Haque *et al.*, 2004; Bentlin & Rugolo, 2006).

1.4. Diagnóstico clínico e laboratorial

O diagnóstico precoce e preciso do quadro séptico é fundamental para o rápido início do tratamento, influenciando positivamente o prognóstico. Entretanto isto não é fácil, pois as manifestações clínicas são inespecíficas. Na maioria das vezes o alerta inicial para suspeita da infecção consiste na impressão clínica de que o recém-nascido não está bem, apresentando-se hipoativo, com instabilidade térmica, resíduo gástrico, apnéia entre outros. Esses sinais e sintomas podem ser encontrados em vários processos não infecciosos, o que dificulta o diagnóstico (Klein & Marcy, 1995).

Os exames laboratoriais principalmente o hemograma e reagentes de fase aguda como a proteína C reativa (PCR) utilizados em conjunto e de forma seriada auxiliam no diagnóstico da infecção, mas também são inespecíficos (Philip & Hewitt, 1980; Gerdes & Polin, 1987; Rodwell *et al.*, 1988; Powell & Marcy, 1995). A PCR apresenta baixa sensibilidade na detecção de quadros sépticos, 35 a 65%, mas quando utilizada de forma seriada esta sensibilidade aumenta para níveis próximos a 90% (Clos & Mold, 2002).

O padrão ouro para confirmação da infecção é o isolamento do agente em fluídos corporais, especialmente no sangue e líquido (Powell & Marcy, 1995; Buttery, 2002).

A hemocultura deve ser colhida antes do início da antibioticoterapia e repetida durante o tratamento para avaliação da resposta ao mesmo. Recomenda-se a coleta por venopunção periférica, com rigorosa anti-sepsia. A coleta da hemocultura através de cateteres vasculares deve ser evitada, pois a positividade pode traduzir apenas colonização do cateter. Nas hemoculturas obtidas de cateter o tempo para crescimento bacteriano, o número de culturas positivas e a avaliação clínica, podem auxiliar na diferenciação entre quadro séptico e colonização de cateter (Powell & Marcy, 1995; Buttery, 2002).

A meningite habitualmente ocorre em consequência de bacteremia podendo estar associada em 20 a 30% dos quadros sépticos, atingindo até 50% na sepse pelo estreptococo do grupo B, tipo III (Alves Filho, 2006). Por esse motivo, a coleta de líquido é recomendada em toda suspeita de sepse (precoce ou tardia) para avaliação bioquímica, citológica, bacterioscópica e realização de cultura. Se houver instabilidade hemodinâmica, a punção poderá ser realizada mesmo após o início do tratamento e ainda assim identificar o processo inflamatório (Cole, 1991; Powell & Marcy, 1995; Wiswell *et al.*, 1995; Pollin & Harris, 2001).

Foco urinário raramente está presente na sepse precoce, podendo ocorrer em cerca de 5-10% da sepse tardia (Visser & Hall, 1979; Bentlin & Rugolo, 2006), assim, a cultura de urina deve ser feita na suspeita da sepse tardia, recomendando-se que a urina seja obtida por punção suprapúbica (Powell & Marcy, 1995; Bentlin, 1997).

As novas técnicas de biologia molecular têm propiciado grandes avanços no diagnóstico etiológico rápido e preciso da sepse. A amplificação da reação de polimerização em cadeia, utilizando seqüências de DNA encontradas em bactérias e outros microorganismos, permite a identificação rápida destes agentes com alta sensibilidade (Mc Cabe *et al.*, 1995). Outros exames promissores, incluem a determinação dos níveis de citocinas em fluidos corporais e o estudo das moléculas de adesão intercelular - ICAM (Meadow & Rudinsky, 1995; Philip, 1996). Entretanto, esses métodos diagnósticos apresentam alto custo, o que inviabiliza sua utilização de rotina.

1.5. Agentes etiológicos

Nos quadros precoces os agentes envolvidos são provenientes do trato genital materno entre eles a *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococo do grupo B), a *Listeria monocytogenes* (Klein & Marcy, 1995, Stoll *et al.*, 1996a, Kausshik *et al.*, 1998) e nos quadros tardios os principais agentes são os *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, bactérias Gram-negativas e fungos (Stoll *et al.*, 1996b; Bentlin, 1997; Nascimento, 1997; Anwer *et al.*, 2000).

Vale ressaltar a grande variabilidade dos agentes infecciosos no decorrer do tempo. Na década de 30 e 40 o estreptococo hemolítico do grupo A era o principal responsável pelas infecções neonatais

na Europa e América do Norte. Na década de 50 predominou o *Staphylococcus aureus*, na década de 60 as bactérias Gram-negativas, principalmente a *Escherichia coli*, nas décadas de 70 e 80 o *Streptococcus agalactiae* e *Listeria monocytogenes* e na década de 90 além *Streptococcus agalactiae* na forma precoce, surgiram os estafilococos coagulase negativa e as bactérias Gram-negativas multirresistentes como causadores de infecções tardias em prematuros menores que 1500g, de muito baixo peso (Stoll *et al.*, 1996a; Stoll *et al.*, 2002).

Nos últimos anos, os fungos têm assumido importância crescente em neonatologia, com incidência de 1 a 1,5% em UTI neonatal, atingindo 3-5% nos prematuros de muito baixo peso e 10-15% nos menores que 1000g. A mortalidade é elevada, situando-se entre 25 a 50%. Dentre os fungos destaca-se a *Candida albicans* responsável por 75% das infecções (Rugolo, 2004).

Variações no perfil bacteriológico ocorrem não apenas em função do tempo, mas também do grau de desenvolvimento do país, das características regionais e locais das Unidades Neonatais, sendo de fundamental importância o conhecimento do padrão bacteriológico local, que deve ser vigiado periodicamente (Klein & Marcy, 1995). Como exemplo dessa variabilidade estudos recentes sobre a sepse tardia mostram o predomínio dos *Staphylococcus aureus* na Nigéria (Mokuolo *et al.*, 2002); dos *Staphylococcus epidermidis* na Colômbia (Efird *et al.*, 2005) e de bacilos Gram-negativos em Trinidad (Ali, 2004).

Além do conhecimento da prevalência dos agentes microbianos, outro aspecto importante é a determinação do padrão de sensibilidade aos antimicrobianos, para que medidas adequadas de prevenção e terapêutica possam ser instituídas. Cifras alarmantes de resistência têm sido relatadas, principalmente na sepse tardia, devido à ampla utilização de cefalosporinas na década de 90. Estudo realizado no Paquistão, sobre a etiologia e resistência dos agentes de sepse neonatal, mostrou que o principal agente da sepse precoce e tardia foi a *E. coli* (47,8% e 43% respectivamente), com resistência a amicacina, cefotaxime e ceftazidima variando de 34% até 70% (Waheed *et al.*, 2003). Outro agente preocupante é o *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA), que embora não seja muito freqüente na sepse neonatal, associa-se com elevada mortalidade, duas vezes e meia maior em relação aos *Staphylococcus aureus* meticilina sensíveis (Isaacs *et al.*, 2004).

1.6. Justificativa da pesquisa

Tendo em vista que a UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP é Unidade de referência para toda a região, englobando 31 municípios que faziam parte da antiga regional de Saúde DIR XI, que atende recém-nascidos de alto risco, sendo as infecções uma das principais causas de morbidade e mortalidade nesses recém-nascidos, com taxas de infecção hospitalar em torno de 20% (10 a

50%), e sabendo da grande variação de agentes etiológicos, a proposta desta pesquisa é analisar clínica e laboratorialmente a sepse confirmada por hemocultura em recém-nascidos internados na UTI Neonatal, durante cinco anos.

A partir deste levantamento, pretendemos rever nossas rotinas e instituir novas medidas de vigilância, prevenção e controle, na expectativa de contribuir para a redução da morbimortalidade dos recém-nascidos atendidos no Serviço.

2 - *Objetivos*

2.1. Geral

O objetivo geral da pesquisa foi analisar clínica e laboratorialmente a sepse precoce e tardia confirmada por hemocultura em recém-nascidos internados na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, em um período de cinco anos.

2.2. Específicos

Os objetivos específicos foram:

- Determinar a incidência e mortalidade da sepse precoce e tardia
 - Comparar clínica e laboratorialmente a sepse precoce com a tardia
 - Identificar os fatores de risco da sepse precoce e tardia
 - Analisar a evolução clínica e laboratorial da sepse em função do agente identificado
-

3 - Casuística e Métodos

3.1. Tipo de estudo

Estudo epidemiológico retrospectivo, de recém-nascidos com sepse e hemocultura positiva, internados na UTI Neonatal do HC FMB-UNESP no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2003.

3.2. Aspectos éticos

O estudo foi realizado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HC FMB – UNESP (ANEXO 1), mantendo o anonimato dos recém-nascidos incluídos, que foram identificados por números.

3.3. Seleção da amostra

O levantamento de todas as hemoculturas positivas de recém-nascidos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal nos 5 anos de estudo, foi realizado no laboratório de microbiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e na Comissão Permanente de Controle de Infecção Hospitalar (CCPIH). A partir da identificação das hemoculturas positivas, foram levantados os prontuários dos recém-nascidos, no serviço de arquivo médico (SAME), sendo os dados

de interesse para a pesquisa anotados pelo pesquisador, no protocolo de estudo, onde constavam os dados demográficos e do nascimento, fatores de risco, evolução clínica e laboratorial dos recém-nascidos (ANEXO 2).

3.4. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os recém-nascidos internados na UTI Neonatal durante o período de janeiro de 1999 a dezembro de 2003, que apresentaram hemocultura positiva.

Recém-nascidos com mais de um episódio de sepse com hemocultura positiva foram incluídos com seus dados demográficos considerados apenas no primeiro episódio; enquanto que os fatores de risco e parâmetros laboratoriais foram valorizados a cada novo episódio.

Na vigência de quadro infeccioso, a presença de mais de uma hemocultura para um determinado agente etiológico, com o mesmo antibiograma, foi considerada como fazendo parte de uma única infecção. Nestes casos os recém-nascidos foram incluídos uma só vez no estudo e os dados coletados no início do processo, ou seja, no período de 48 horas da primeira hemocultura positiva.

3.5. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os recém-nascidos que apresentaram contaminação da hemocultura caracterizada pela presença de agentes contaminantes da pele como *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, entre outros, na ausência de cateter vascular e sem correspondência clínica ou laboratorial; ou pelo crescimento de mais de um patógeno na mesma hemocultura, na ausência de correlação clínica sendo esta a única hemocultura positiva do paciente.

Os recém-nascidos com hemocultura positiva nos quais não foi possível a obtenção de todos os dados do protocolo foram considerados na avaliação de incidência, mortalidade e estudo do perfil bacteriológico, mas foram excluídos da análise dos fatores de risco, da caracterização dos recém-nascidos e análise laboratorial. Nessa situação, recém-nascidos com apenas uma hemocultura positiva para agentes contaminantes da pele como estafilococos coagulase negativa, *Micrococos sp*, *Streptococcus viridans*, foram excluídos do estudo devido a ausência de dados clínicos e laboratoriais que permitissem a diferenciação entre infecção e contaminação.

3.6. Local do estudo e características da Unidade

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. A UTI Neonatal é considerada nível III pelo Sistema Único de Saúde e atende recém-nascidos provenientes do Centro Obstétrico, do Berçário Anexo à Maternidade, de domicílios e de toda região de Botucatu (antiga DIR XI). Foi inaugurada em 1986 com três leitos em uma sala do Berçário Anexo à Maternidade da Faculdade de Medicina de Botucatu. Em 1992 foi transferida para nova área física próxima à Maternidade, com capacidade total para 17 leitos, trabalhando em média com 10 a 12 leitos até 2003 e com 15 leitos à partir de 2004. No período de 1999 a 2003 a média mensal de internação foi de 32 pacientes (Unesp, 2003).

A taxa de infecção oscila em torno de 30%, constituindo-se em um dos principais problemas da Unidade (Unesp, 2003; Bentlin, 2003). A incidência de sepse é alta, especialmente a tardia, chegando a atingir até 20% dos recém-nascidos prematuros, nos quais é uma das principais causas de mortalidade (Bentlin, 1997).

De acordo com o protocolo de vigilância padronizado na Unidade no período do estudo, a infecção precoce era investigada em recém-nascidos de mães com rotura prematura de membranas maior ou igual a 12 horas, colonização vaginal materna pelo estreptococo do grupo B, febre peri ou intra parto, líquido amniótico fétido e corioamnionite clínica. Em

qualquer dessas situações de risco infeccioso, o recém-nascido era investigado nas primeiras 6 horas de vida com hemograma, proteína C reativa (PCR) e hemocultura.

Em recém-nascidos sintomáticos iniciava-se a terapêutica, e investigava-se foco infeccioso realizando Rx de tórax e coleta de líquido desde que as condições hemodinâmicas e de coagulação permitissem a punção lombar. O hemograma e a PCR eram repetidos em 12 a 24 horas se o primeiro exame fosse normal ou duvidoso.

Nos recém-nascidos prematuros assintomáticos, com exame laboratorial inicial normal ou duvidoso, repetia-se o hemograma e PCR em 12-24 horas.

Os recém-nascidos de termo assintomáticos com hemograma e PCR normais eram mantidos internados em observação, por período mínimo de 48 horas, sem repetição de exames, a menos que apresentassem algum sinal ou sintoma de infecção.

O tratamento era instituído em todos os recém-nascidos sintomáticos e nos assintomáticos com pelo menos dois dos seguintes fatores de risco: corioamnionite clínica, idade gestacional menor que 35 semanas, peso de nascimento menor que 1500g, asfixia grave caracterizada por Apgar ≤ 6 no quinto minuto de vida ou manifestação da síndrome de encefalopatia hipóxico-isquêmica, alterações hematológicas e ou aumento de PCR.

O esquema terapêutico empírico compreendia: Penicilina cristalina ou Ampicilina associada a um aminoglicosídeo (gentamicina). Em casos de meningite mantinha-se o mesmo esquema, aumentando-se a dose da penicilina para melhor penetração da droga no sistema nervoso central. O hemograma e a PCR eram repetidos 48 horas após o início da terapêutica ou em qualquer momento dependendo da evolução clínica do paciente. Nas meningites o exame do líquido era repetido em 48-72h de tratamento e se não houvesse melhora, a gentamicina era substituída por uma cefalosporina de terceira geração (cefotaxima).

A sepsé tardia era investigada em todo recém-nascido com suspeita clínica de infecção após 48 horas de vida, por meio de hemograma, PCR e 2 hemoculturas (em intervalos de 12 a 24 horas). Se hemograma e PCR fossem normais no primeiro exame, eram repetidos entre 12 – 24h. Coleta de líquido e urina, Rx de tórax e eventualmente outros exames, para identificação do foco infeccioso também eram realizados. Nos recém-nascidos considerados infectados, iniciava-se antibioticoterapia, repetindo-se hemograma e PCR em 48 horas para avaliar a resposta terapêutica. Nos recém-nascidos com piora progressiva, independente da terapêutica instituída, repetia-se os exames no momento em que se julgasse necessário; e naqueles que apresentavam alterações clínicas sugestivas, mas o hemograma e a PCR eram normais, repetia-se esses exames em 12 a 24 horas para definir diagnóstico e terapêutica ou excluir infecção. Nesse estudo foram utilizados os valores hematológicos e da PCR obtidos preferencialmente da primeira amostra coletada junto com a hemocultura, ou

no período máximo de 48 horas que precederam ou sucederam a coleta da hemocultura positiva.

A terapêutica empírica para infecção tardia variou nos cinco anos estudados:

1999 a 2001: Vancomicina + Ceftazidima

2002: Vancomicina + Ceftazidima ou Vancomicina + Amicacina

2003: Vancomicina + Amicacina

Todas as drogas foram utilizadas com doses ajustadas para idade gestacional e pós-menstrual.

3.7. Definição de sepse

Conforme padronizado no Serviço, sepse confirmada foi definida pela presença de hemocultura positiva em recém-nascido com evidência clínica de infecção associada a alterações de:

- Temperatura (hipertermia: $T > 37,5^{\circ}\text{C}$ ou hipotermia: $T < 36,0^{\circ}\text{C}$) e/ou
 - Taquicardia: $\text{FC} > 160\text{bpm}$ e/ou
 - Taquipnéia: $\text{FR} > 60\text{ ipm}$ e/ou
-

- Alteração na contagem do número de leucócitos:
< 5.000/mm³ ou > 30.000/ mm³ nas primeiras 12 horas de vida,
> 25.000/ mm³ entre 12 e 24 horas e > 15.000/mm³ a partir de
24 horas (modificado de Saez-Llorenz e Mc Cracken, 1993).

Foram valorizadas as alterações clínicas e laboratoriais presentes no período de 48 horas que precederam ou sucederam a coleta da hemocultura.

Sepse associada a cateter foi definida pelo crescimento de agentes comuns da pele, como por exemplo, o *Staphylococcus epidermidis* em pelo menos uma hemocultura de paciente com cateter vascular.

Considerou-se sepsis precoce aquela ocorrida nas primeiras 48 horas de vida e sepsis tardia quando se manifestou após 48 horas de vida (Gaynes *et al.*, 1996).

3.8. Formação dos grupos de estudo

Inicialmente os recém-nascidos foram comparados quanto às variáveis clínicas e laboratoriais em dois grupos:

- **Sepsis Precoce (SP):** recém-nascido com hemocultura positiva nas primeiras 48 horas de vida

- **Sepsis Tardia (ST):** recém-nascido com hemocultura positiva após 48 horas de vida

Em uma segunda etapa foram estudados em função do agente identificado, sendo estratificados em três grupos:

- **Gram-positivos:** recém-nascido com hemocultura positiva para bactérias Gram-positivas

- **Gram-negativos:** recém-nascidos com hemocultura positiva para bactérias Gram-negativas

- **Fungos:** recém-nascidos com hemocultura positiva para fungos

3.9. Variáveis de estudo

As variáveis foram classificadas em clínicas e laboratoriais, e foram comparadas entre os recém-nascidos com sepse precoce versus sepse tardia e também entre os 3 grupos de agentes infecciosos: Gram-positivos, Gram-negativos e Fungos.

3.9.1. Clínicas

Os recém-nascidos foram caracterizados quanto:

- Procedência (nascidos no serviço e externos)
 - Peso de nascimento
 - Idade gestacional
-

- Idade pós-natal
- Gênero
- Adequação do peso para a idade gestacional
- Tipo de parto
- Apgar de primeiro e quinto minutos
- Necessidade de reanimação em sala de parto.

Para avaliação da idade gestacional considerou-se preferencialmente a estimativa calculada pela data da última menstruação de certeza, seguida da ultra-sonografia obstétrica precoce (realizada antes da vigésima semana de gestação) e como terceira opção a avaliação somática e neurológica do recém-nascido pelo método padronizado no Serviço, o New Ballard (Ballard *et al.*, 1991).

A classificação quanto à idade gestacional seguiu os critérios adotados no Serviço conforme padronização da Organização Mundial de Saúde que considera prematuro todo recém-nascido com menos de 37 semanas de idade gestacional (Trindade, 1999).

Para avaliar a adequação do peso de nascimento à idade gestacional foi utilizada a curva de Alexander que usou como padrão o crescimento fetal. Foram classificados como adequados para a idade gestacional (AIG) os recém-nascidos cujos pesos de nascimento situaram-se entre os percentis 10 e 90, como pequenos para idade gestacional (PIG) os abaixo do percentil 10 e grandes para a idade gestacional (GIG) aqueles acima do percentil 90 (Alexander *et al.*, 1996).

O Boletim de Apgar definiu as condições de vitalidade ao nascimento. De acordo com o escore obtido no primeiro minuto foi definido o grau de depressão neonatal (DNN): 0 a 3: grave; 4 a 6: moderada; 7: leve. No quinto minuto foram valorizados os escores menores ou iguais a 6 como indicativos de asfixia perinatal. Também foram obtidas informações sobre a realização ou não de manobras de reanimação neonatal, que nos nascimentos ocorridos no Serviço seguem as normas do programa de Reanimação Neonatal da Sociedade de Pediatria de São Paulo e Sociedade Brasileira de Pediatria, em conformidade com a Academia Americana de Pediatria (AAP & AHA, 2000). Nos pacientes externos, reanimação foi considerada presente com base na informação de utilização em sala de parto de qualquer dos seguintes procedimentos: ventilação com pressão positiva, intubação traqueal, massagem cardíaca e ou administração de drogas.

Os recém-nascidos foram caracterizados quanto a presença de fatores de risco para sepse precoce como rotura prematura de membranas definida como a rotura que ocorre antes do início do trabalho de parto, febre materna peri-parto, colonização materna pelo estreptococo do grupo B e corioamnionite clínica definida como a presença de pelo menos 2 dos seguintes sinais: febre persistente superior a 38°C, taquicardia materna ou fetal, útero doloroso, líquido amniótico fétido, leucocitose materna (Mercer *et al.*, 1997). Para a sepse tardia foram considerados como fatores de risco: os cateteres vasculares, utilização de nutrição parenteral, intubação orotraqueal, cirurgia, diálise peritoneal, antibioticoterapia prévia entre outros.

Esses fatores foram valorizados quando presentes no período de até 48 horas antes da coleta da hemocultura.

Na caracterização da evolução do quadro séptico, seus estágios foram definidos conforme proposto por Saez-Llorens e Mc Cracken, 1993:

- Choque séptico: sepse com hipotensão, não responsiva à ressuscitação hídrica;

- Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas: comprometimento progressivo da perfusão de órgãos, representado por qualquer combinação de distúrbios como coagulação intravascular disseminada (CIVD), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), insuficiência renal, hepática e disfunção neurológica.

Para o estudo da mortalidade foram computados todos os óbitos ocorridos durante a internação dos recém-nascidos, os quais foram analisados quanto ao tempo de ocorrência, na tentativa de estabelecer uma relação causal com o quadro infeccioso. Foram considerados diretamente relacionados à sepse, os óbitos ocorridos durante as primeiras 72 horas de evolução, e óbitos provavelmente relacionados à sepse aqueles ocorridos na vigência do tratamento, desde que não houvesse nenhuma intercorrência para justificá-los. Os óbitos ocorridos durante a hospitalização, porém após o término do tratamento da sepse não foram incluídos pois foram considerados não relacionados à sepse.

3.9.2. Laboratoriais

Foram avaliados os exames laboratoriais obtidos preferencialmente no dia da coleta da hemocultura positiva ou no período de 48 horas que antecederam ou sucederam a coleta. Entre eles: hemograma completo com análise do número de leucócitos, índice neutrofílico definido como a proporção das formas jovens (mielócitos, metamielócitos, bastões) pelos neutrófilos totais (formas jovens e segmentados), índice I/M definido como a relação entre formas jovens ou imaturas (I) e formas maduras (M) ou segmentados, contagem plaquetária; dosagem da proteína C reativa (PCR) que até 2002 era realizada pelo método semiquantitativo e à partir de 2003 passou a ser quantitativa pelo método de turbidimetria adotado na Seção de Laboratório Clínico. Os valores de referência de hemograma e PCR encontram-se nos ANEXOS 3 e 4 respectivamente.

Foi investigado o perfil bacteriológico das infecções, considerando o crescimento de patógenos em hemoculturas. A coleta da hemocultura era realizada na suspeita do quadro séptico, antes do início da antibioticoterapia, preferencialmente por punção periférica, com técnica de anti-sepsia, com volume de 1 ml. O método empregado disponível na Seção de Laboratório Clínico é o BACTEC PEDS PLUS / F® para pacientes pediátricos que requer 1 ml de sangue e identifica agentes Gram-positivos, Gram-negativos e fungos. Os frascos de cultura contém caldo de extrato de soja-caseína com resinas que favorecem o crescimento de

microorganismos, e apresentam ainda sensores que detectam o CO₂ produzido pelos microorganismos. Uma vez constatada a produção de CO₂, que pode ocorrer horas após a incubação dos frascos, o material é submetido a bacterioscopia e semeado em meios de cultura (Buttery, 2002).

Posteriormente os patógenos identificados foram agrupados e comparados em três grupos: bactérias Gram-positivas versus bactérias Gram-negativas versus Fungos.

Os exames laboratoriais foram realizados nos vários setores da Seção de Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, conforme rotina de coleta:

- Laboratório de urgência: hemograma completo e dosagem da PCR;
 - Laboratório do hemocentro: hemograma completo;
 - Laboratório de microbiologia: hemocultura.
-

3.10. Análise estatística

A estatística descritiva dos dados foi realizada por tabelas de frequência e de associação, sendo as variáveis numéricas apresentadas com cálculo de média e desvio padrão ou mediana e percentis. A média foi utilizada para variáveis com distribuição simétrica ou normal e a mediana para variáveis com distribuição assimétrica ou não normal; as variáveis categóricas foram expressas pelo número e proporção de eventos.

A comparação entre grupos quanto às variáveis numéricas foi realizada pelo teste t de Student para distribuição normal ou pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para distribuição não normal. Para variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher (quando $n < 10$). A ANOVA foi utilizada para comparar três grupos. As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0.05$ (Curi, 1997).

4 - Resultados

4.1. Incidência, mortalidade e dados gerais

Durante o período de janeiro de 1999 a dezembro de 2003, ocorreram 1921 admissões de recém-nascidos na UTI Neonatal do HC FMB UNESP, sendo que destes, 80% nasceram no Serviço e 20% eram externos. Do total de hemoculturas coletadas, 421 foram positivas em 249 recém-nascidos. Foram excluídos do estudo 43 recém-nascidos que apresentaram 54 hemoculturas positivas consideradas como contaminadas. A distribuição anual encontra-se na tabela 1:

Tabela 1 – Distribuição anual de hemoculturas positivas e do número de recém-nascidos com hemoculturas positivas admitidos na UTI Neonatal do HC FMB UNESP no período de 1999 a 2003.

Período	nº de admissões	nº de hemocultura positiva	nº RN com hemocultura positiva	nº de hemoculturas excluídas	nº de RN excluídos
1999	384	75	48	10	8
2000	415	84	46	6	5
2001	355	72	45	9	7
2002	410	86	57	18	13
2003	357	104	53	11	10
Total	1921	421	249	54	43

A incidência de recém-nascidos com sepse neonatal confirmada por hemocultura no período estudado foi de 11% (9,9% a 12%) enquanto que a incidência dos episódios de sepse foi de 14% (11,7% a 14,8%). A sepse tardia foi o principal componente do quadro séptico sendo responsável por 9,5% dos casos. Do total de 206 recém-nascidos com sepse confirmada, 28 apresentaram sepse precoce, 183 tardia e 5 apresentaram quadro precoce e tardio. Dentre os 183 recém-nascidos com sepse tardia 30 apresentaram mais de um episódio (variação de 1 a 3). A distribuição anual encontra-se na tabela 2.

Tabela 2 – Incidência anual de sepse precoce e tardia confirmada por hemocultura na UTI Neonatal do HC FMB UNESP no período de 1999 a 2003.

Período (admissões)	Sepse nº RN (%)	Episódios sepse n (%)	Sepse precoce nº RN (%)	Sepse tardia nº RN (%)	Episódios Sepse tardia n (%)
1999 (384)	40 (10,4)	54 (14)	8 (2,1)	32 (8,3)	46 (12)
2000 (415)	41 (9,9)	56 (13,5)	7 (1,7)	37 (8,9)	49 (11,8)
2001 (355)	38 (10,7)	48 (13,5)	4 (1,1)	36 (10,1)	44 (12,4)
2002 (410)	44 (10,7)	52 (12,7)	4 (1,0)	40 (9,8)	48 (11,7)
2003 (357)	43 (12,0)	58 (16,2)	5 (1,4)	38 (10,6)	53 (14,8)
Total (1921)	206 (11,0)	268 (14,0)	28 (1,5)	183 (9,5)	240 (12,4)

A figura 1 mostra o histograma da idade pós-natal em que o recém-nascido apresentou hemocultura positiva. Todos os recém-nascidos com sepse precoce foram diagnosticados até 48 horas de vida, com média de $1 \pm 0,5$ dia. Dentre os 240 episódios de sepse tardia analisados, 9 (3,6%) ocorreram já no terceiro dia de vida e 139 (58%) à partir do 14º dia de vida. A média de ocorrência foi de 21 ± 19 dias.

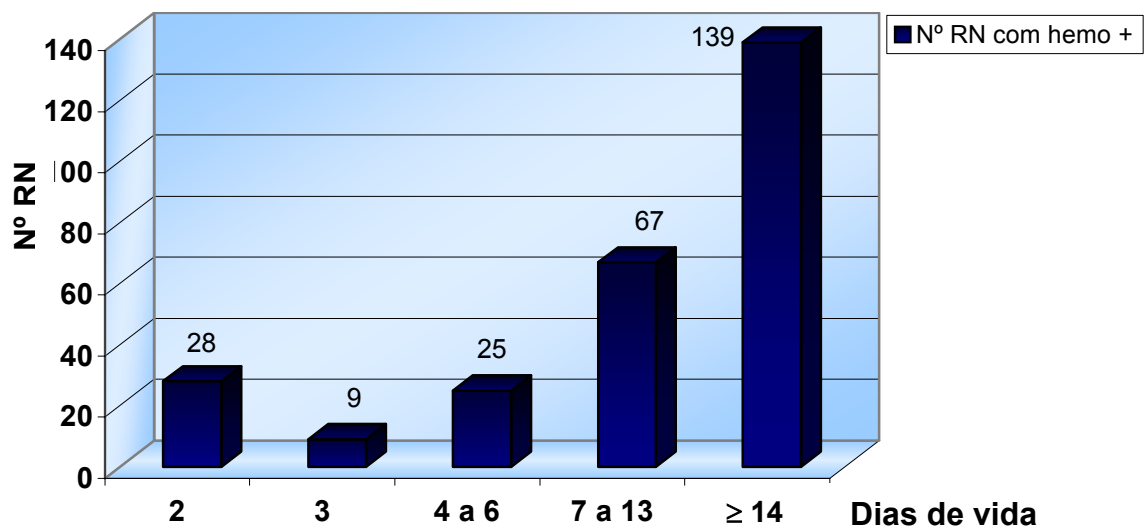


Figura 1. Distribuição do número de recém-nascidos com hemocultura positiva conforme dias de vida.

A mortalidade dos pacientes internados na UTI Neonatal variou de 11,2% a 14% e a mortalidade diretamente relacionada a sepse precoce e tardia, chegou a ser até 5 vezes maior que a mortalidade geral, embora tenha apresentado grande variação no período (tabela 3).

Tabela 3 – Mortalidade geral na UTI Neonatal e mortalidade relacionada à sepse precoce e tardia, no período de 1999 a 2003.

Período	Mortalidade geral %	Mortalidade Sepse precoce %	Mortalidade Sepse Tardia %
1999	11,5	14,3	10,0
2000	11,2	66,7	12,5
2001	11,5	50,0	44,4
2002	12,0	0,0	31,2
2003	14,0	40,0	26,7
Média	12,0	34,0	25

A representação gráfica da mortalidade entre os recém-nascidos admitidos na UTI e entre aqueles que desenvolveram sepse confirmada por hemocultura é apresentada na figura 2. A mortalidade na sepse foi em média duas vezes maior que a mortalidade geral da Unidade.

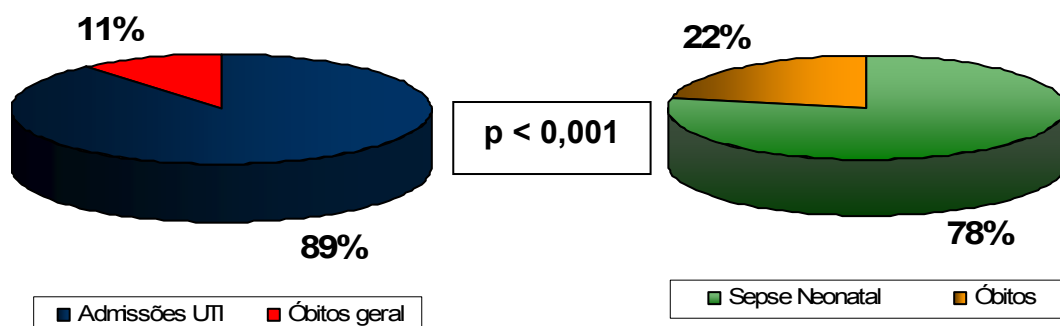


Figura 2: Mortalidade geral da UTI Neonatal e mortalidade relacionada à sepse.

A tabela 4 apresenta dados gerais e hematológicos dos recém-nascidos estudados, notando-se que os valores hematológicos médios situaram-se na faixa de normalidade.

Tabela 4 - Dados gerais e hematológicos dos recém-nascidos com sepse neonatal confirmada por hemocultura na UTI Neonatal do HC FMB UNESP no período de 1999 a 2003.

Parâmetros	Valores médios e medianos	Mínimo máximo
Idade gestacional (sem)	31 ± 4 *	23 - 41
Peso ao nascer (g)	1589 ± 836 *	440 - 3950
Idade pós-natal (dias)	19 ± 19 * 14 (7 - 25) **	1 - 97
Nº Leucócitos / mm ³	12.708 ± 7.449 * 11.850 (6.550 - 16,450) **	1.700 - 34.000
Neutrófilos imaturos/maduros (Índice I / M)	0,22 ± 0,25 * 0,15 (0 - 0,34) **	0 - 1,40
Neutrófilos imaturos/totais (Índice neutrofilico)	0,16 ± 0,17 * 0,13 (0 - 0,27) **	0 - 1,06
Nº Plaquetas / mm ³	155.433 ± 136.265 * 150.000 (48.000 - 216.000) **	7.000 - 693.000

Valores expressos em: * média e desvio padrão; **mediana e percentis (p25 e p75)

Na figura 3 encontra-se a distribuição dos recém-nascidos sépticos conforme os valores do Boletim de Apgar no primeiro e quinto minutos de vida. Depressão neonatal grave ou moderada foi freqüente no primeiro minuto, mas a maioria recuperou-se apresentando no 5º minuto Apgar igual ou maior que 7.

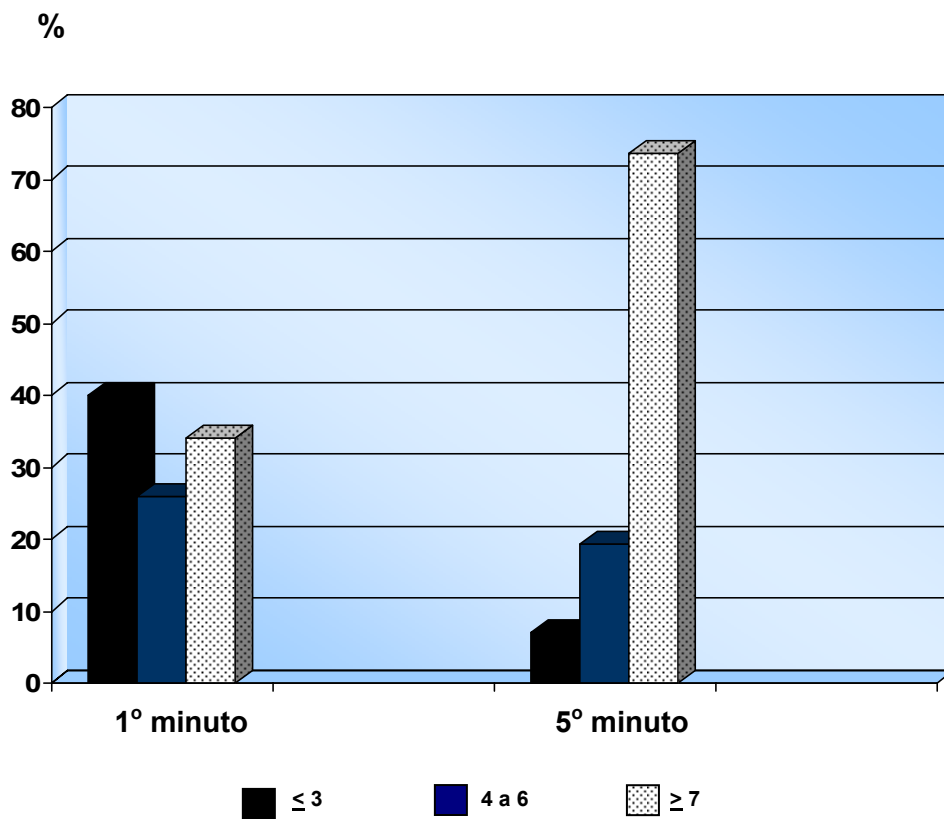


Figura 3. Distribuição dos Rn conforme o Apgar

4.2. Sepses Precoce versus Sepses tardia

Os fatores de risco associados a sepses precoce e tardia encontram-se nas figuras 4 e 5 respectivamente.

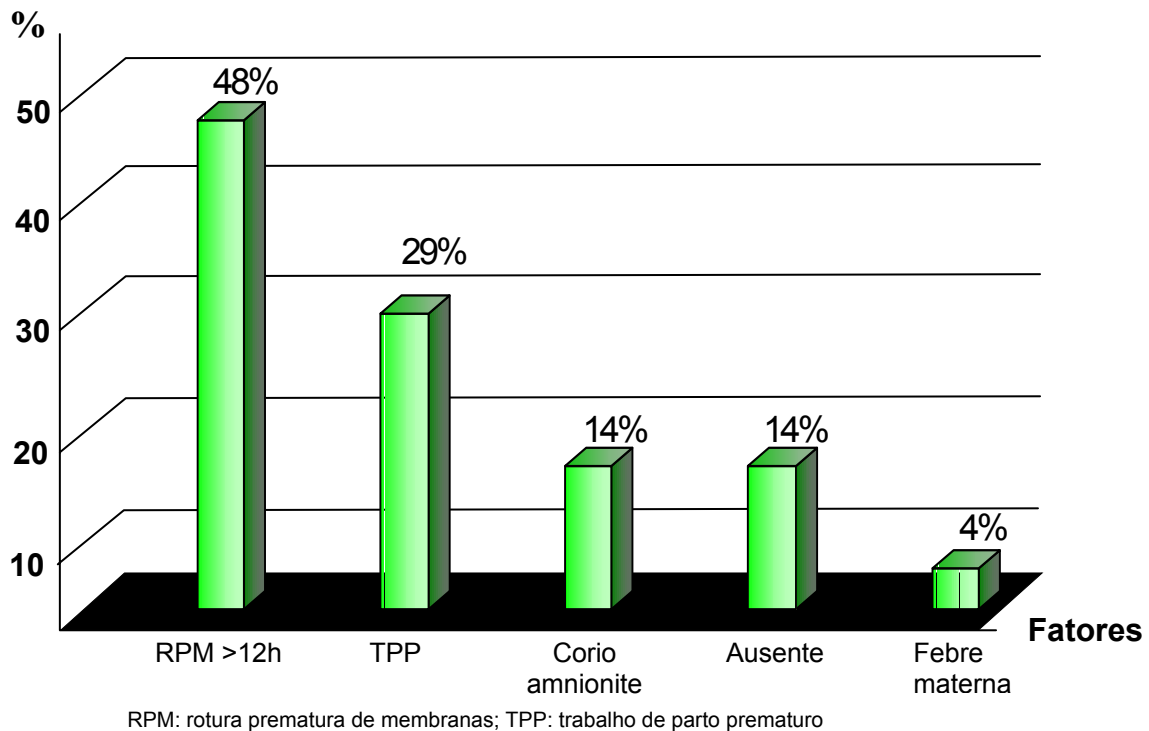
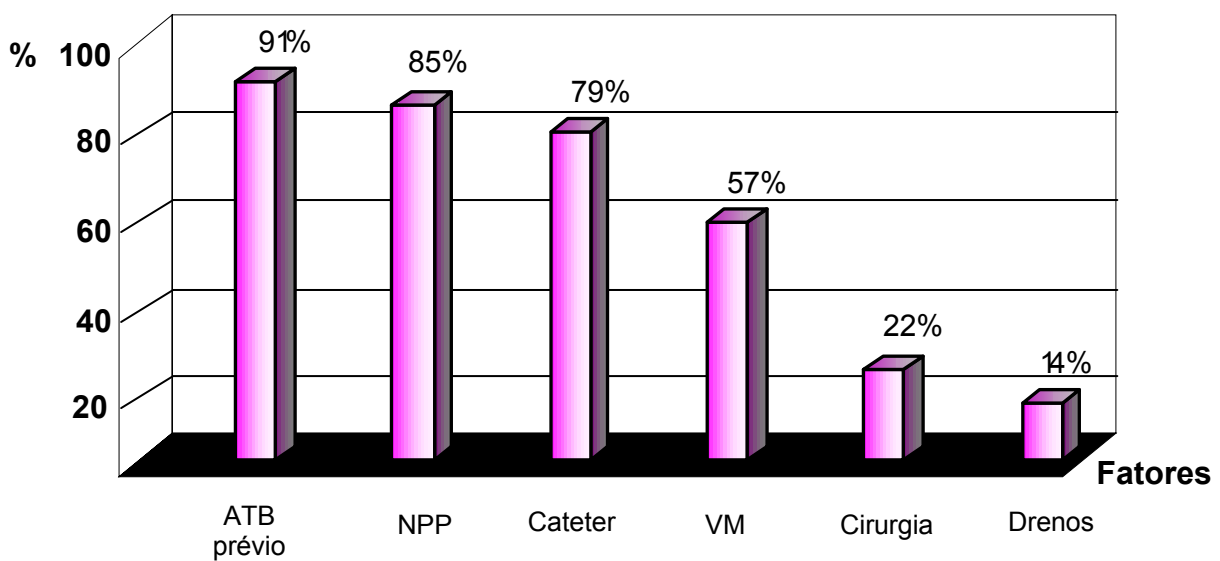


Figura 4. Fatores de risco associados à sepsis precoce confirmada com hemocultura.

Na sepsis precoce a rotura prematura de membranas maior ou igual a 12 horas foi o principal fator, presente em 48% dos 25 recém-nascidos estudados. A colonização materna por estreptococo do grupo B não foi encontrada, pois no período estudado não era rotina a sua investigação por parte da Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP. Interessante que em 14% dos casos nenhum fator de risco para sepsis foi detectado.

Na Figura 5 verifica-se que na sepse tardia os fatores de risco foram muito frequentes, destacando-se a presença de algum tipo de cateter vascular no início do processo (79%), uso de nutrição parenteral (85%) e antibioticoterapia previamente ao quadro séptico que esteve presente em 91% dos casos estudados.

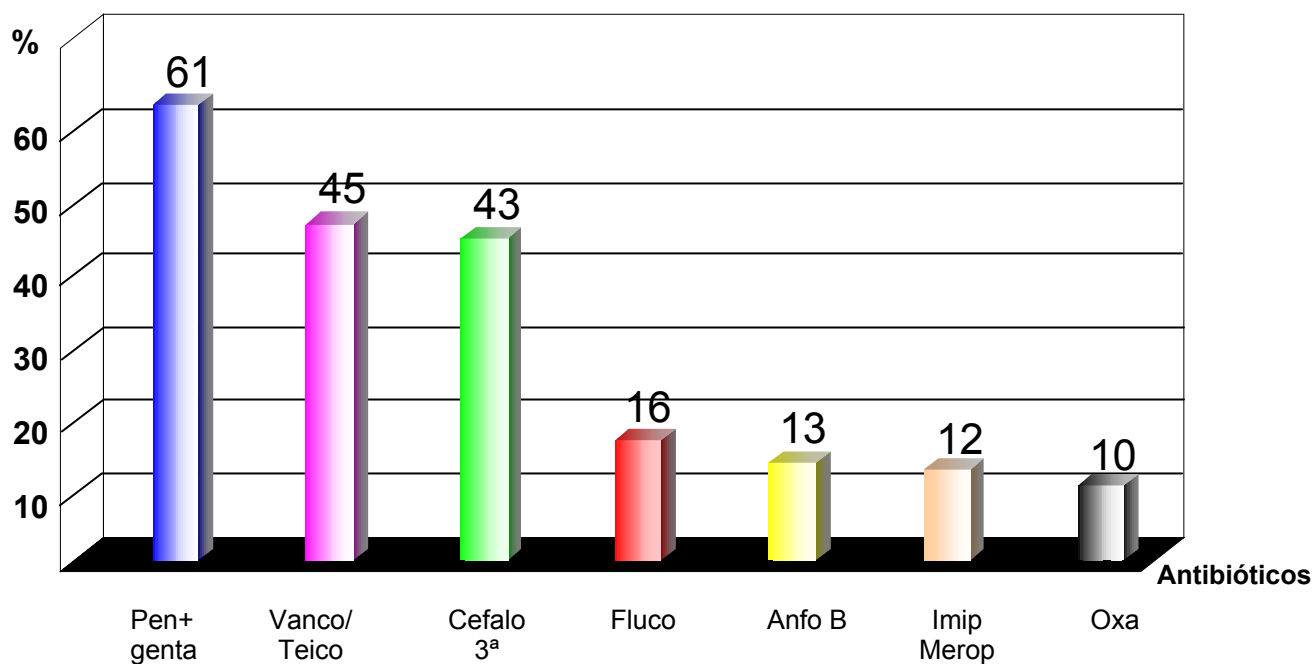


ATB: antibioticoterapia prévia; NPP: nutrição parenteral; VM: ventilação mecânica

Figura 5. Fatores de risco associados à sepse tardia confirmada com hemocultura.

A figura 6 apresenta o detalhamento do fator de risco antibioticoterapia prévia. Foi freqüente o uso de cefalosporina de terceira geração e vancomicina que faziam parte da proposta terapêutica da Unidade no período estudado.

Esses antibióticos foram utilizados para tratamento prévio de infecções. A penicilina cristalina e a gentamicina eram utilizadas no tratamento empírico de infecções precoces e as demais drogas no tratamento de infecções tardias. A cefalosporina de terceira geração mais utilizada no período foi a ceftazidima.



Pen+ genta: penicilina + gentamicina; vanco/teico: vancomicina/teicoplanina; cefalo 3ª: cefalosporina de 3ª geração; Fluco: fluconazol; anfo B: anfotericina B; imip / merop: imipenem/meropenem; oxa: oxacilina

Figura 6. Antibioticoterapia utilizada previamente aos quadros sépticos durante o período de 1999 a 2003.

Na Tabela 5 encontra-se a comparação entre os dados clínicos dos recém-nascidos nos grupos sepse precoce e sepse tardia. Na sepse precoce não foi possível obter informações de 3 pacientes e na sepse tardia não foram obtidos os dados de 17 pacientes. Houve diferença significativa entre os grupos quanto ao peso de nascimento e gênero.

Tabela 5 – Dados clínicos dos recém-nascidos nos grupos de sepse precoce e sepse tardia no período estudado.

Variáveis	Sepse precoce n= 25	Sepse tardia n= 166	Valor de p
Idade Gestacional (sem) *	32 ± 4	31 ± 4	0,145
Peso de Nascimento (g) *	1910 ± 870	1539 ± 822	0,036
Nascido no Serviço (%)	84	73	0,242
Parto cesária (%)	62	52	0,319
Reanimação ao nascer (%)	67	66	0,984
Gênero masculino (%)	40	61	0,029

* Valores expressos em média e desvio padrão

Na tabela 6 encontram-se os dados laboratoriais dos grupos de sepse precoce e sepse tardia. Foram analisados dados laboratoriais de 198 episódios de sepse. Os índices leucocitários, tanto a relação dos neutrófilos imaturos pelos maduros, quanto o índice infeccioso (neutrófilos imaturos por segmentados totais) foram significativamente maiores na sepse precoce. O percentual de recém-nascidos com PCR positiva foi maior na sepse tardia, mas sem significância estatística.

Tabela 6 – Dados laboratoriais nos grupos de sepse precoce e sepse tardia no período estudado.

Variáveis	Sepse precoce n=25	Sepse tardia n=198	Valor de p
Leucócitos / mm ³ *	12359 (2600-34000)	12903 (1700-31900)	0,507
Imaturos/maduros *	0,42 (0-1,0)	0,18 (0-1,4)	0,001
Índice infeccioso *	0,28 (0,0-0,9)	0,14 (0,0-1,1)	0,004
nº Plaquetas mm ³ *	157955 (7000-351000)	155112 (7000-693000)	0,393
PCR positiva (%)	37,5	59	0,107

* Valores expressos em mediana e percentis.

A representação gráfica da evolução da sepse precoce e tardia encontra-se na Figura 7. Choque séptico foi mais freqüente na sepse precoce, não havendo diferença quanto à mortalidade.

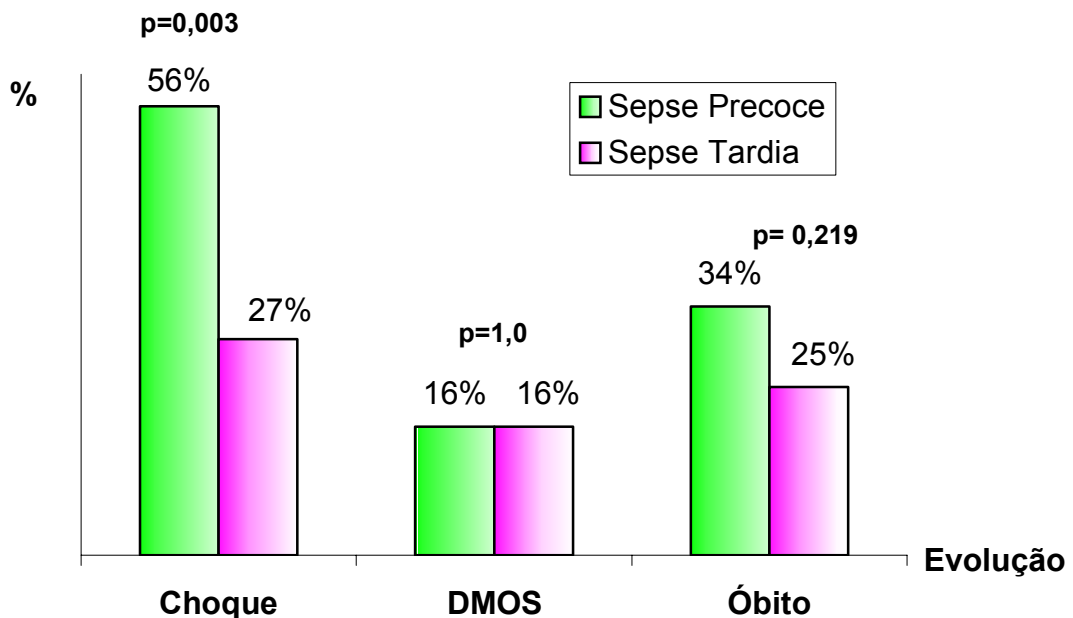


Figura 7. Evolução clínica dos recém-nascidos com sepse precoce e tardia no período estudado.

4.3. Agentes etiológicos

Entre os 268 agentes identificados como responsáveis pela sepse neonatal, 44% eram bactérias Gram-positivas, 42% bactérias Gram-negativas e 14% fungos, como mostra a figura 8.

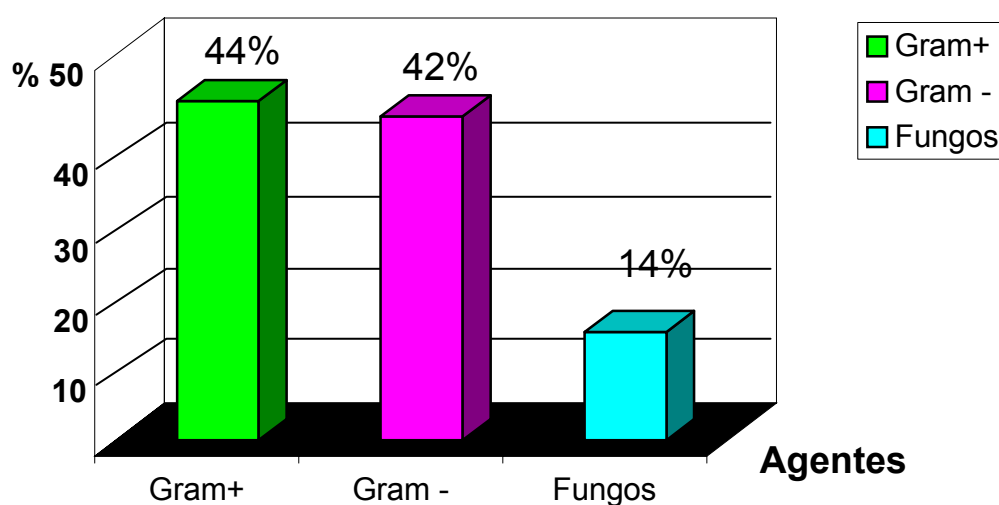


Figura 8. Distribuição dos agentes etiológicos identificados em hemoculturas no período de 1999 a 2003.

A distribuição anual dos agentes etiológicos da sepse precoce encontra-se na tabela 7 e figura 9. Houve equilíbrio entre Gram-positivos e Gram-negativos, com apenas um caso de sepse fúngica.

Tabela 7 – Distribuição anual dos agentes etiológicos da sepse precoce no período estudado.

Período	Gram-positivos n	Gram-Negativos n	Fungos n	Total n
1999	4	4	-	8
2000	3	3	1	7
2001	3	1	-	4
2002	2	2	-	4
2003	2	3	-	5
Total	14 (50%)	13 (46%)	1 (4%)	28

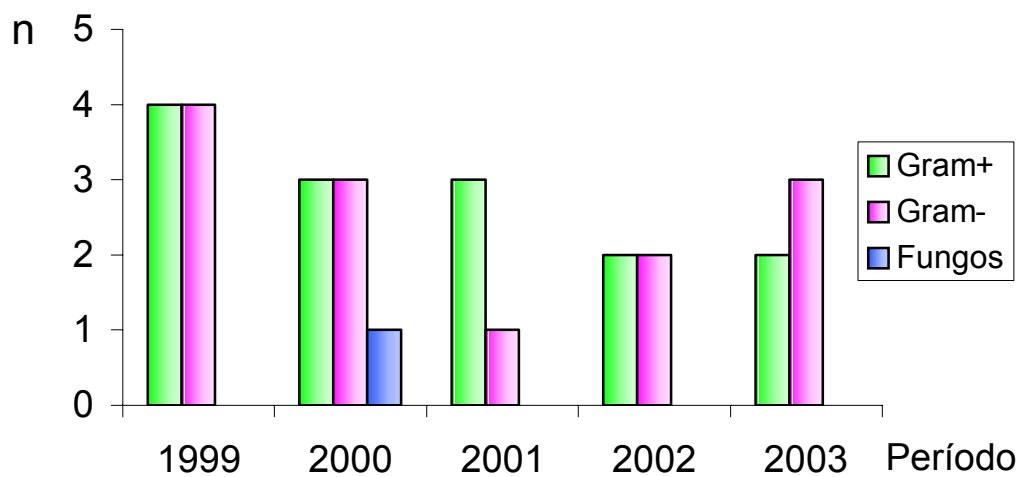
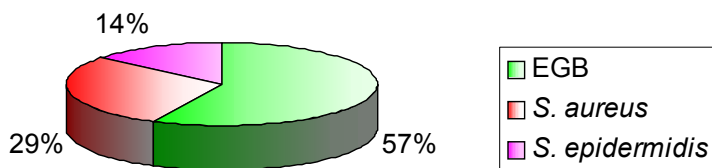
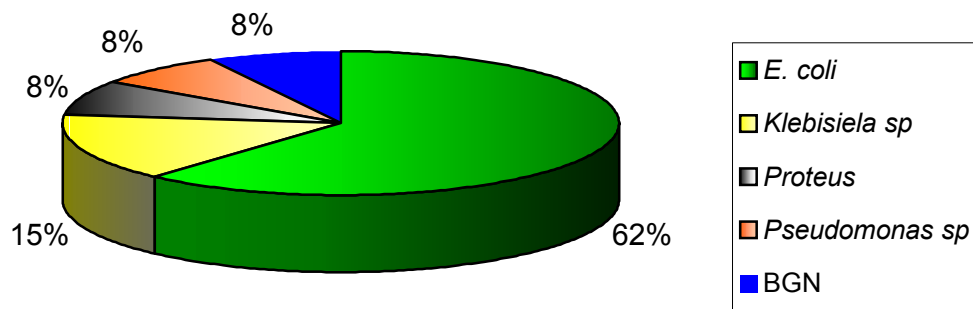


Figura 9. Distribuição anual dos agentes etiológicos da sepse precoce no período de 1999 a 2003.

O principal agente Gram-positivo isolado na sepse precoce foi o estreptococo do grupo B (57%), enquanto que a principal bactéria Gram-negativa foi a *Escherichia coli* (62%), conforme apresentado na figura 10. A *Cândida albicans* foi o único fungo isolado em uma hemocultura nos primeiros dois dias de vida, durante o período de 5 anos desse estudo.



Gram-positivos



Gram-negativos

Figura 10. Agentes etiológicos responsáveis pela sepse precoce.

As Tabelas 8 e 9 apresentam, respectivamente, os dados clínicos e laboratoriais na sepse precoce em função do agente etiológico, sendo comparados: Gram-positivos versus Gram-negativos. Como houve apenas um caso de sepse fúngica precoce, este não foi incluído nas comparações.

Não houve diferença significativa nas características clínicas da sepse precoce por Gram-positivo ou Gram-negativo, embora a manifestação clínica nas primeiras 24 horas tenha sido muito freqüente nos Gram-positivos (73%).

Observa-se na Tabela 9 que os índices leucocitários mostraram-se aumentados nos 2 grupos de agentes etiológicos, enquanto que apenas cerca de metade dos recém-nascidos apresentaram PCR positiva.

Tabela 8 – Dados clínicos dos recém-nascidos com sepse precoce segundo o agente etiológico: Gram-positivos versus Gram-negativos.

Variáveis	Gram-positivo n= 13	Gram-negativo n= 12	Valor de p
Idade Gestacional (sem) *	32,6 ± 4,5	31,9 ± 4,6	0,706
Peso de Nascimento (g) *	2062 ± 791	1809 ± 975	0,498
Manifestação ≤ 24h (%)	73	30	0,086
Nascido no Serviço (%)	82	83	1,000
Parto cesária (%)	54	67	0,680
Reanimação ao nascer (%)	70	54,5	0,659
Gênero masculino (%)	64	38,5	0,414

* Valores expressos em média e desvio padrão

Tabela 9 – Dados laboratoriais na sepse precoce segundo o agente etiológico: Gram-positivos versus Gram-negativos.

Variáveis	Gram-positivo n= 13	Gram-negativo n= 12	Valor de p
Leucócitos / mm ³ *	9516 (2600-15200)	15912 (4690-34000)	0,191
Imaturos/maduros *	0,37 (0-1,0)	0,47 (0-0,9)	0,067
Índice infeccioso *	0,25 (0,0-0,9)	0,30 (0,1-0,5)	0,617
nº Plaquetas mm ³ *	196000 (127000-351000)	135125 (30000-318000)	0,125
PCR positiva (%)	50	43	1,000

* Valores expressos em mediana e percentis.

Nos 2 grupos de agentes a freqüência de choque séptico foi elevada, bem como a mortalidade, como mostra a figura 11.

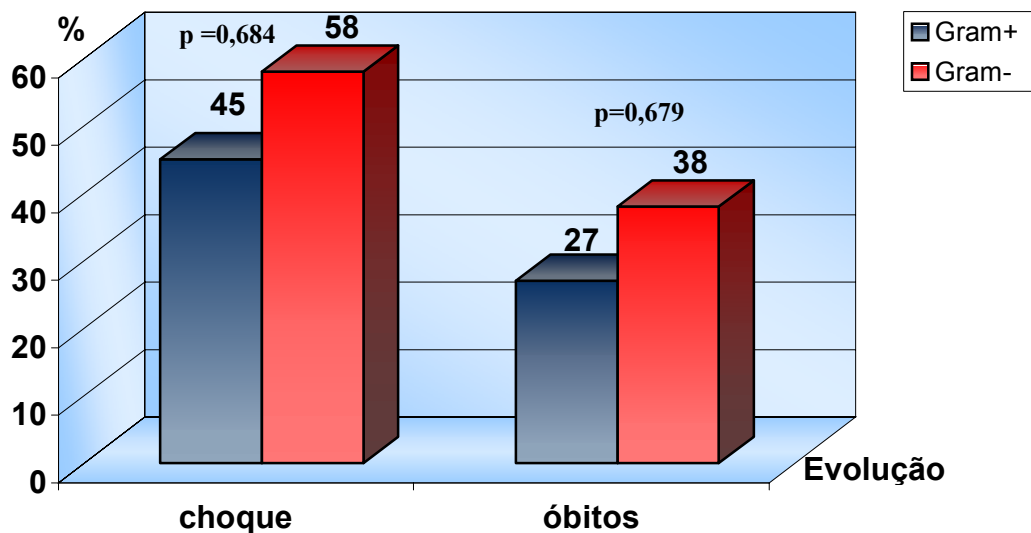


Figura 11. Percentual de choque e óbito na sepse precoce segundo o agente etiológico.

A distribuição anual dos agentes etiológicos da sepse tardia encontra-se na tabela 10 e figura 12.

Tabela 10 – Distribuição anual dos agentes etiológicos da sepse tardia no período estudado.

Período	Gram-positivos n	Gram-negativos n	Fungos n	Total n
1999	17	26	3	46
2000	20	22	7	49
2001	19	14	11	44
2002	16	21	11	48
2003	32	17	4	53
Total	104 (43%)	100 (42%)	36 (15%)	240

A distribuição das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas inverteu-se no período de estudo, com predomínio de agentes Gram-negativos no início e de Gram-positivos no final do período. Houve expressivo aumento do número de bactérias Gram-positivas no ano de 2003.

A frequência de fungos aumentou até 2002 e diminuiu em 2003.

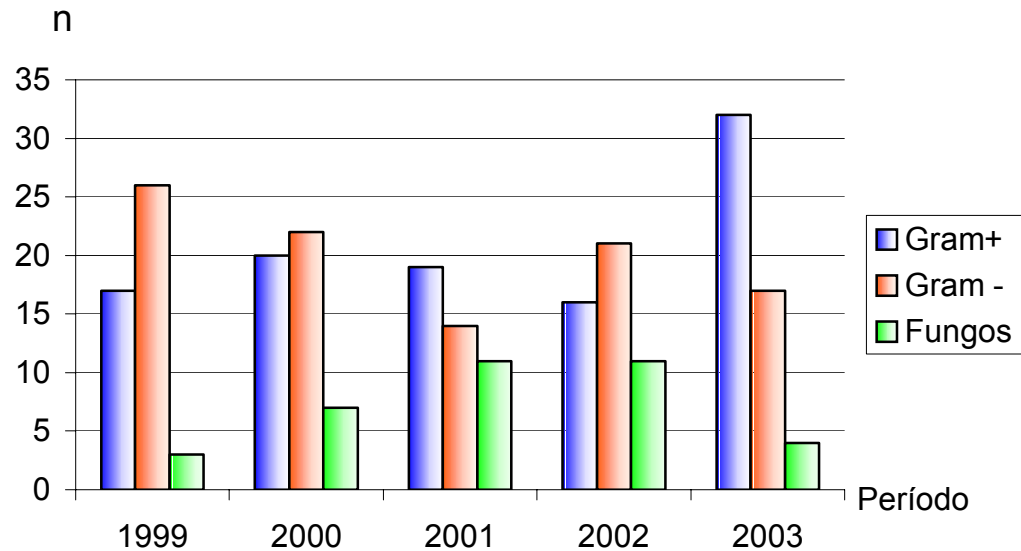


Figura 12. Distribuição anual dos agentes etiológicos da sepse tardia no período de 1999 a 2003.

A principal bactéria Gram-positiva isolada foi o estafilococos coagulase negativa, especialmente o *Staphylococcus epidermidis*.

Entre as bactérias Gram-negativas o predomínio foi de *Klebsiella sp*, seguido de *Enterobacter sp*.

A sepse fúngica foi freqüente com 36 casos identificados, dos quais 20 ficaram isolados apenas como *Cândida sp*. Nos 16 restantes foi identificada a espécie de cândida, com predomínio da *Cândida albicans* (figura 13).

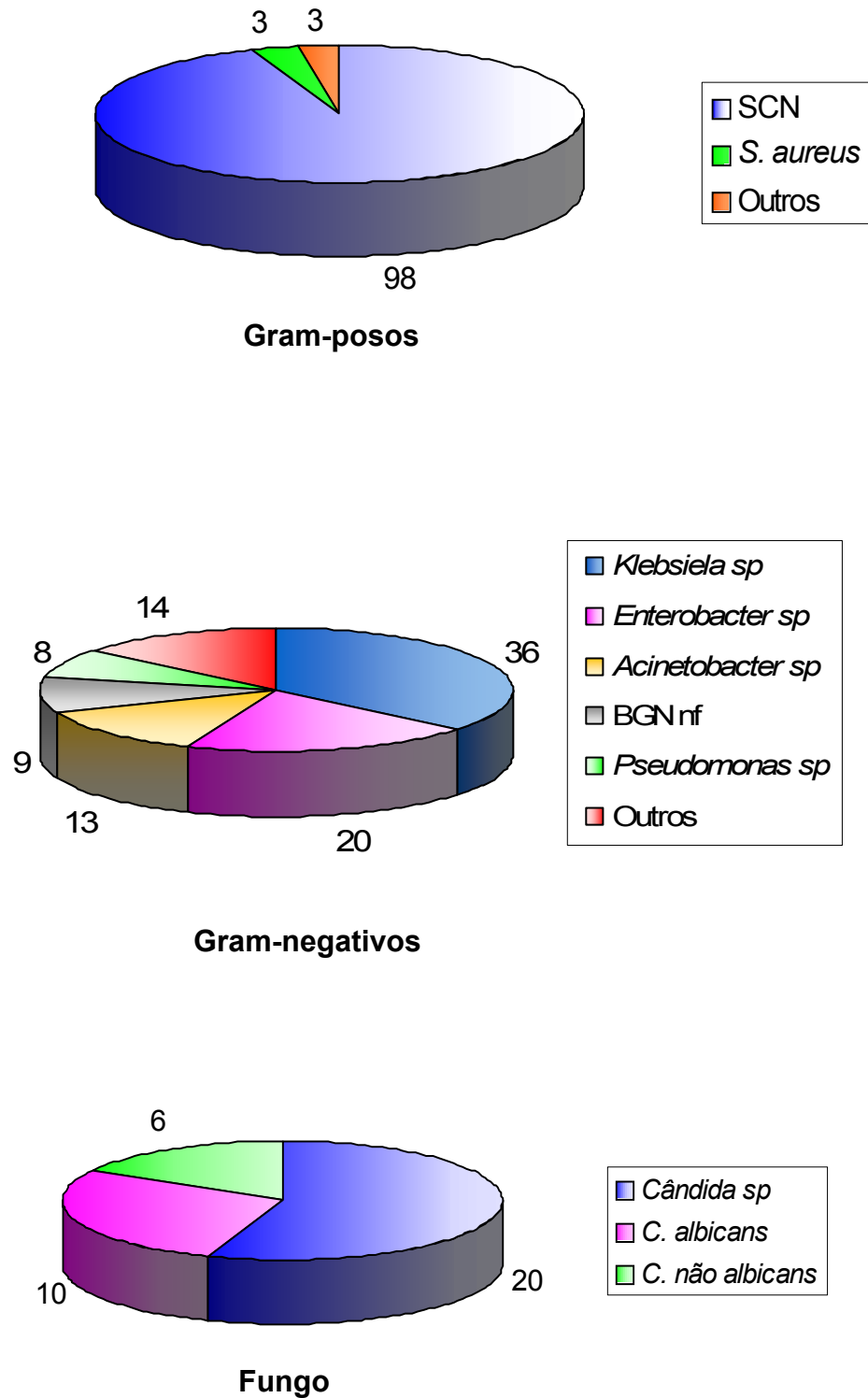


Figura 13. Agentes etiológicos responsáveis pela sepse tardia.

Na sepse tardia as características clínicas dos recém-nascidos diferiram em função do agente etiológico, em especial o grupo da sepse fúngica, no qual os recém-nascidos tiveram menor idade gestacional e peso ao nascer, e nenhum deles nasceu no Serviço (tabela 11).

Tabela 11 – Dados clínicos dos recém-nascidos com sepse tardia segundo o agente etiológico: Gram-positivos versus Gram-negativos versus Fungos.

Variáveis	Gram-positivos n= 85	Gram-negativos n= 83	Fungos n= 30	Valor de p
Idade Gestacional (sem) *	31 ± 4,6	31 ± 3,7	28 ± 3,8	0,006
Peso de Nascimento (g) *	1563 ± 905	1519 ± 652	1131 ± 650	0,008
Dias de vida*(min-max)	21 (3-97)	24 (3-94)	17 (5-47)	0,131
Nascido no Serviço (%)	68	80	0	<0,001
Parto cesária (%)	47	58,5	52	0,350
Reanimação nascer (%)	65	59	84	0,904
Gênero masculino (%)	40	32	37,5	0,535

* Valores expressos em média e desvio padrão

A Tabela 12 mostra que dentre os parâmetros laboratoriais, os índices leucocitários mostraram-se normais e sem diferenças entre os grupos, enquanto que a contagem de plaquetas apresentou diferença significativa entre os grupos, com os menores valores na sepse tardia por fungos (plaquetopenia). A PCR foi positiva nos três grupos não havendo diferenças entre eles.

Tabela 12 – Dados laboratoriais na sepse tardia segundo o agente etiológico: Gram-positivos versus Gram-negativos versus Fungos.

Variáveis	Gram-positivos n= 104	Gram-negativos n= 100	Fungos n= 30	Valor de p
Leucócitos / mm ³ *	14230 (1950-31900)	11466 (1700-27100)	10204 (4000-20800)	0,074
Imaturos/maduros*	0,17 (0-1,40)	0,19 (0-1,18)	0,24 (0-0,90)	0,421
Índice infeccioso *	0,13 (0,0-0,58)	0,16 (0-1,06)	0,16 (0-0,47)	0,490
nº Plaquetas mm ³ *	198641 (14600-693000)	103935 (7000-550000)	81453 (10000-253000)	<0,001
PCR positiva (%)	52	63	45,5	0,400

* Valores expressos em mediana e percentis.

A evolução da sepse diferiu conforme o agente, sendo pior no grupo dos fungos, que apresentou a maior frequência de choque séptico e morte, enquanto que essa evolução foi rara no grupo dos Gram-positivos, conforme se verifica na figura 14.

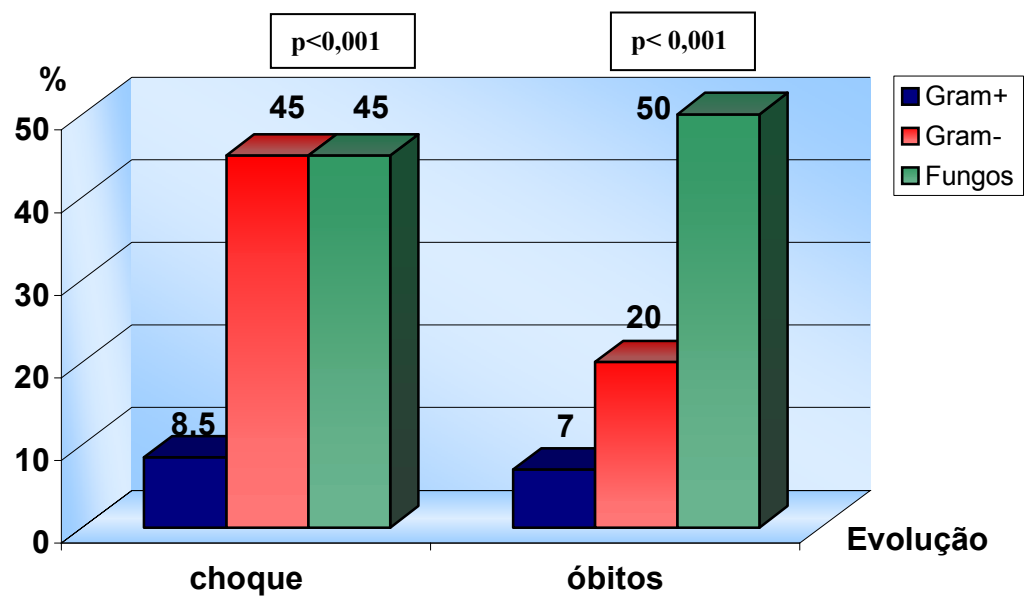


Figura 14. Percentual de choque e óbito na sepse tardia segundo o agente etiológico.

5 - Discussão

5.1. Casuística e Métodos

Esta pesquisa mostra o panorama de um dos temas mais importantes na neonatologia: a sepse, responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade neonatal além do prolongamento de internações de recém-nascidos, com custos sociais e econômicos elevados (Jarvis, 1987, Stoll, 1997). Realizada com dados coletados em um período de cinco anos teve como objetivo determinar incidência, mortalidade e características clínicas e laboratoriais dos recém-nascidos infectados, permitindo com isso analisar criticamente as propostas diagnósticas e terapêuticas utilizadas e rever as condutas adotadas nos Serviço, visando a melhoria da assistência neonatal na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

A seleção dos recém-nascidos estudados foi efetuada a partir da hemocultura positiva objetivando adotar o critério mais preciso possível no diagnóstico de sepse, tendo em vista o caráter retrospectivo do estudo e conseqüentemente a limitação na qualidade dos dados obtidos de prontuários médicos, que frequentemente não mostram a linha de raciocínio do médico que avaliou o paciente e as bases que determinaram os diagnósticos. Como as manifestações clínicas da sepse e os exames laboratoriais são inespecíficos, optou-se por estudar os recém-nascidos infectados partindo do padrão ouro de diagnóstico que é a hemocultura positiva (Powell & Marcy, 1995). Na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas

da Faculdade de Medicina de Botucatu, a freqüência de hemocultura positiva na sepse varia de 67 a 74% (Bentlin, 1997; Bentlin, 2003) sendo assim, por este critério, deixamos de avaliar aproximadamente 30% dos recém-nascidos sépticos.

Uma preocupação constante no estudo foi a de não valorizar hemoculturas com agentes considerados contaminantes como estafilococos coagulase negativa, *Micrococcus sp*, *Streptococcus viridans*, sem a devida correspondência clínica. Nesses casos se não foi possível resgatar o prontuário para a checagem dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos recém-nascidos, e se esta era a única hemocultura positiva do paciente para esse possível agente contaminante, optou-se por excluí-lo do estudo, o que motivou a exclusão de 43 recém-nascidos.

Outro aspecto metodológico a ser discutido é a definição de sepse utilizada na pesquisa. Até hoje não existe consenso quanto as definições para o período neonatal. Entretanto definições para pacientes adultos e pediátricos fazem menção ao padrão específico do período neonatal em relação a algumas variáveis clínicas e laboratoriais como freqüência cardíaca, respiratória e contagem de leucócitos (ACCP/SCCM, 1992; Saez Llorenz & Mc Cracken, 1993). Sendo assim, como partimos da positividade em hemocultura optamos pela análise sistemática dos parâmetros acima mencionados, nos pacientes selecionados, visando tornar mais consistente o diagnóstico e abrangente a interpretação dos dados dessa pesquisa.

Quanto a classificação em precoce e tardia também não existe consenso na literatura, sendo o limite entre precoce e tardia definido como as primeiras 48 horas de vida pelo *Center for Disease Control and Prevention CDC* (Gaynes *et al.*, 1996), primeiras 72 horas de vida pela Rede Americana de Pesquisas Neonatais do National Institute of Child Health and Human Development (Stoll *et al.*, 1996a; Stoll *et al.*, 1996b), ou até o quinto dia de vida (Klein & Marcy, 1995). Nesse estudo optou-se pela definição de sepse precoce como aquela que ocorre nas primeiras 48 horas de vida, conforme proposto pelo CDC porque havia a intenção de adotar no Serviço, como foi feito posteriormente, o sistema de vigilância de infecção hospitalar designado *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS) que consiste em um sistema avançado de vigilância, em diferentes grupos de pacientes, incluindo recém-nascidos, com o objetivo de avaliar a ocorrência das infecções hospitalares na Unidade (Emori *et al.*, 1991). Esse método de vigilância faz parte das recomendações do CDC e, portanto utiliza as suas definições.

A estratégia de comparar a evolução clínica e laboratorial de recém-nascidos com sepse precoce e tardia pareceu-nos interessante, não apenas para caracterização das mesmas, mas principalmente na comparação de gravidade, aqui caracterizada pela evolução para choque e mortalidade. Outra proposta do estudo que consideramos muito válida foi a comparação nos quadros precoces e tardios das características clínicas e laboratoriais dos pacientes em função dos grupos de agentes etiológicos: Gram-positivos versus Gram-negativos versus Fungos. A possibilidade de

encontrar alguma variável clínica ou laboratorial que pudesse ser útil no direcionamento do agente responsável pela infecção poderia auxiliar na decisão terapêutica, uma vez que o diagnóstico de certeza é obtido apenas pela hemocultura cujo resultado não é imediato.

Para caracterização dos grupos estudados, dados gerais dos recém-nascidos foram avaliados, entre eles, peso de nascimento, idade gestacional, procedência, idade pós natal, sexo, adequação do peso para a idade gestacional, tipo de parto, Apgar de primeiro e quinto minutos e necessidade de reanimação em sala de parto.

Sabe-se que os prematuros, especialmente os de muito baixo peso ao nascimento, constituem a população de maior risco para a sepse neonatal (Cole, 1991). Isto se deve ao fato do prematuro apresentar imaturidade do sistema imunológico, com deficiências na produção de imunoglobulinas, no sistema complemento, na opsonização e na capacidade fagocítica (Bellanti, *et al.*, 1994; Gerdes, 1994), ao que se associa a freqüente exposição a fatores ambientais e situações de risco infeccioso, bem como a realização de procedimentos invasivos que lesam as barreiras naturais de defesa propiciando infecções (Beck-Sague *et al.*, 1994; Moro *et al.*, 1996).

Os fatores de risco para infecção precoce e tardia avaliados nesse estudo foram aqueles classicamente citados na literatura.

Na sepse precoce destacam-se:

- Rotura prematura de membranas. Um dos principais fatores na etiopatogenia da infecção intra-amniótica, especialmente se o tempo de rotura for superior a 18 horas, havendo relação direta entre o tempo de rotura das membranas e a incidência de infecção (Polzin & Brady, 1998). Nesse estudo foi valorizado o tempo de rotura superior a 12 horas, adotado no Serviço neste período.

- Corioamnionite. Pode ocorrer na ausência de rotura prematura de membranas, sendo a infecção geralmente ascendente a partir do trato genital inferior e ocasionalmente via hematogênica ou transplacentária como nos casos de infecção urinária materna ou mesmo bacteriúria assintomática (Polzin & Brady, 1998). Embora o conceito de corioamnionite seja variável na literatura, o Serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP segue a definição de Mercer *et al.* (1997) que conceituam como corioamnionite clínica a presença de pelo menos dois critérios: temperatura materna superior a 38°C, frequência cardíaca materna superior a 100bpm, frequência cardíaca fetal acima de 160 bpm, útero doloroso, líquido amniótico fétido, contagem de leucócitos superior a 20.000/mm³.

- Febre materna persistente pode ser sinal de infecção do trato urinário ou de outra infecção sistêmica, e pode estar associada com trabalho de parto prematuro (Almeida, 2004).

- Trabalho de parto prematuro de causa não identificada também é considerado como fator de risco infeccioso (Almeida, 2004).

- Colonização materna pelo estreptococo do grupo B. É considerada importante fator de risco para sepse precoce (Baker & Edwards, 1995), porém não foi avaliada nessa pesquisa, pois não era investigada de rotina no período do estudo.

Os fatores de risco estudados na sepse tardia foram:

- Cateteres vasculares: fontes de infecção por serem facilmente colonizados por bactérias da pele adjacente ao local de entrada (especialmente pelo estafilococos coagulase negativa), e/ou serem fonte de bacteremia transitória. O cateter pode estar colonizado no curto prazo de 24 horas após sua inserção (Hodge & Puntis, 2002).

- Nutrição parenteral: a solução lipídica favorece a replicação de fungos e bactérias, especialmente o estafilococos coagulase negativa e a necessidade de cateteres intravasculares para sua infusão aumenta em uma vez e meia o risco de infecção (Sohn *et al.*, 2001)

- Intubação traqueal: aumenta o risco de infecção em até sete vezes, podendo este risco ser atribuído a contaminação do ar umidificado com microorganismos hidrofílicos, ao trauma na passagem da cânula, ao próprio movimento da cânula que lesa a mucosa traqueal comprometendo a barreira local antiinfecciosa, bem como as aspirações traqueais de rotina que podem causar bacteremia transitória (Goldman *et al.*, 1981; Sohn *et al.*, 2001).

- Antibioticoterapia previa: especialmente os antibióticos de amplo espectro, propiciam a emergência de novas cepas bacterianas e associam-se a infecções causadas por patógenos multirresistentes. Também suprimem a flora normal e favorecem a proliferação de fungos (Miller *et al.*, 1995).

Os exames laboratoriais estudados foram o hemograma e a proteína C reativa (PCR). Estes exames são os mais utilizados na prática diária como complemento da avaliação clínica no diagnóstico da sepse. Podem ser obtidos de forma rápida, são de fácil execução, de baixo custo, e são úteis quando analisados em conjunto e de forma seriada (Powell & Marcy, 1995).

Entretanto cada parâmetro hematológico analisado apresenta limitações que precisam ser consideradas:

- Contagem de leucócitos: tem valor limitado na sepse neonatal quando analisada isoladamente, podendo encontrar-se normal, elevada ou diminuída (Rodwell *et al.*, 1988)

- Índices leucocitários: representados pelo índice neutrofílico e pelo índice I/M. Apresentam baixa especificidade e não se correlacionam com a gravidade da infecção (Manroe *et al.*, 1979; Rodwell *et al.*, 1988).

- Contagem plaquetária: tem limitado valor no diagnóstico de infecção bacteriana, frequentemente é um sinal tardio de infecção grave e de infecção fúngica (Powell & Marcy, 1995; Benjamin *et al.*, 2003a).

- Proteína C reativa: reagente de fase aguda surge em fases iniciais de processos infecciosos, sendo útil no diagnóstico e acompanhamento da resposta terapêutica, mas não é sensível o suficiente para ser usada isoladamente no diagnóstico da sepse (Powell & Marcy, 1995). Pode ser dosada por métodos que permitem a visualização direta do complexo proteína C reativa – anticorpo através da aglutinação do látex ou por técnica de precipitação (imunodifusão radial, imunoturbidimetria, nefelometria) ou ainda pelo método de radioimunoensaio (Powell & Marcy, 1995). Embora o recomendado seja a dosagem quantitativa pelos métodos de precipitação, nesse estudo foi utilizado o método disponível no Laboratório no período analisado, que era o da aglutinação do látex, que se torna positivo a partir de 25mg/L, o que limita sua interpretação, principalmente quando o valor é negativo.

A gravidade do quadro séptico foi avaliada em função dos estágios evolutivos da sepse e da mortalidade associada. Os estágios evolutivos da sepse neonatal não estão bem documentados na literatura. Isto se deve em parte à variabilidade da terminologia empregada para definir esses estágios e também ao pleomorfismo das manifestações clínicas e laboratoriais que caracterizam o processo. A classificação proposta por Saez-Llorens & McCracken (1993) auxilia na determinação dessas definições e foi adotada nesse estudo.

5.2. Resultados

5.2.1. Incidência, mortalidade e dados gerais

A imaturidade do sistema imunológico do feto e do recém-nascido faz com que as infecções sejam muito mais frequentes no período neonatal do que em qualquer outro período da vida. Vários fatores influenciam na incidência da sepse, especialmente na sepse tardia, destacando-se as características da assistência como infra-estrutura da Unidade, adequação de recursos humanos, equipamentos, além das peculiaridades do próprio recém-nascido especialmente o peso de nascimento e a idade gestacional (Klein & Marcy, 1995).

A incidência de episódios sépticos confirmados no período estudado foi de 13,9% e de recém-nascidos acometidos foi de 11%. A sepse precoce acometeu 1,5% e a tardia 9,5% dos recém-nascidos internados na UTI neonatal, destacando-se que cinco recém-nascidos apresentaram sepse precoce e tardia. Os dados de incidência são bastante variáveis na literatura.

Nossa incidência de sepse precoce foi semelhante à referida no estudo da Rede Americana de Pesquisas Neonatais do National Institute of Child Health and Human Development, que envolveu prematuros de muito baixo peso e investigou a incidência de sepse precoce (até 72 horas de vida) em três períodos: 1991 a 1993, 1998 a 2000 e 2002 a 2003 mostrando que a incidência manteve-se estável com cifras entre 1,5 a 1,9% (Stoll *et al.*, 2005). Esta mesma Rede americana analisou dados referentes a sepse tardia em

recém-nascidos de muito baixo peso com hemocultura positiva, e documentou incidência média de 21%, com ampla variação entre os centros estudados, desde 10% até 38% (Stoll & Hansen, 2003).

Estudos europeus mostram resultados semelhantes, como o realizado na Espanha no período de 1999 a 2005 com taxas de infecção intra-hospitalar de 25,6% (Molina-Cabrilara *et al.*, 2006). Na Inglaterra de um total de 1621 recém-nascidos admitidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, 124 apresentaram sepse com hemocultura positiva, predominando a sepse tardia em 80% dos casos (Haque *et al.*, 2004).

No Brasil os dados são escassos. Amplo estudo multicêntrico em 7 Unidades Neonatais, envolvendo 4878 recém-nascidos, detectou 22% de infecção intra-hospitalar, sendo que apenas 28% destas infecções eram de origem materna (Pessoa-Silva *et al.*, 2004).

Um resultado preocupante em nosso estudo foi o elevado número de recém-nascidos que apresentaram mais de um episódio de sepse, 30 no total (16%), sendo que o número de episódios de sepse variou de 1 a 3. Entretanto, os dados da literatura não são diferentes dos nossos. Em prematuros de muito baixo peso, Stoll & Hansen (2003) mostraram que 20% deles apresentaram dois episódios sépticos, 6% tiveram três e 3% quatro ou mais episódios. Os autores atribuem esse fato ao aumento da sobrevida de recém-nascidos muito prematuros que necessitam prolongado tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e conseqüentemente maior risco de infecção.

Na análise da idade pós-natal, quando a hemocultura foi positiva, vale a pena ressaltar que 9 recém-nascidos poderiam ter sido incluídos no grupo de sepse precoce se a definição utilizada fosse a adotada pelo National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network que considera precoce a ocorrência até 72 horas de vida (Stoll *et al.* 1996a; Stoll *et al.*, 1996b). A análise individualizada desses pacientes (dados não apresentados) revelou agentes como *Streptococcus viridans* e estafilococos coagulase negativa, além de *Klebsiella pneumoniae* e quatro recém-nascidos com fatores de risco para sepse precoce como trabalho de parto prematuro e vigência de infecção urinária materna, o que nos faz considerar a possibilidade de mudarmos a classificação de sepse precoce adotada no Serviço, sem interferir no sistema de vigilância NNIS que tem sido utilizado na Unidade. Quando avaliamos os dias de vida de diagnóstico da sepse tardia verificamos que mais de 50% dos recém-nascidos evoluíram com sepse após a segunda semana de vida, dado este compatível com estudo multicêntrico americano realizado de 1998 a 2000 com 6956 recém-nascidos de muito baixo peso, nos quais a idade média da sepse tardia foi de 22 dias e mediana de 17 dias, reforçando que a sepse tardia prolonga o tempo de internação aumentando o risco de outras morbidades e de morte (Stoll & Hansen, 2003).

A mortalidade relacionada a sepse foi aproximadamente duas vezes e meia maior que a mortalidade da UTI Neonatal no período. Entretanto, houve grande variabilidade durante os anos de estudo, principalmente quando comparada a mortalidade na sepse precoce que

variou de 0 a 66% e na tardia, de 10 a 44%. Esses resultados mostram que recém-nascidos infectados são de maior risco para morte, o que é compatível com os dados de Stoll *et al.* (2005) que mostraram taxa de mortalidade de 35% na sepse precoce e de 11% em recém-nascidos não infectados.

Há que se considerar que estamos avaliando apenas sepse confirmada pela hemocultura e o fato de não ter havido morte em um dos anos não exclui a possibilidade de óbito em outros recém-nascidos sépticos, porém com hemocultura negativa, o que é relativamente freqüente na sepse precoce.

A caracterização geral dos recém-nascidos sépticos mostrou uma população predominantemente de prematuros e de baixo peso em conformidade com outros dados da literatura (Ali, 2004; Haque *et al.*, 2004; Jiang *et al.*, 2004; Molina-Cabrilara *et al.*, 2006). Prematuros, especialmente os de muito baixo peso, são os mais susceptíveis à infecção. O risco aumenta com a diminuição do peso de nascimento e da idade gestacional, além do que quanto mais prematuro maior a imaturidade do sistema imunológico humoral, celular e das defesas naturais (Klein & Marcy, 1995).

A análise dos parâmetros hematológicos não mostrou alterações quanto aos valores médios e medianos do número de leucócitos, de plaquetas, do índice neutrofílico corroborando que esses exames pouco auxiliam no diagnóstico de infecção, sendo por isso considerados de forma isolada como pouco sensíveis e inespecíficos (Powell & Marcy 1995).

5.2.2. Sepses precoce x sepsis tardia

Aspectos interessantes foram detectados na comparação entre os recém-nascidos que apresentaram sepsis precoce versus tardia. A maioria eram prematuros, nascidos no Serviço, de parto cesárea, com necessidade de alguma manobra de reanimação, não havendo diferenças entre os dois grupos. Os recém-nascidos com sepsis tardia eram menores em relação ao peso de nascimento e mais frequentemente do sexo masculino.

Recém-nascidos de menores pesos além da imaturidade do sistema imunológico necessitam de internação prolongada e de procedimentos considerados invasivos como cateteres vasculares, nutrição parenteral, ventilação mecânica, o que favorece o surgimento de infecções (Goldmann *et al.*, 1981; Beck-Sague *et al.*, 1994; Moro *et al.*, 1996). O recém-nascido do gênero masculino é mais propenso à infecção neonatal e este fato parece estar relacionado a um gene localizado no cromossomo X, envolvido com a função do timo ou com a síntese de imunoglobulinas (Gerdes & Polin, 1987; Klein & Marcy, 1995).

Quanto aos fatores de risco relacionados a sepsis precoce chama a atenção que a rotura prematura de membrana esteve presente em aproximadamente metade dos casos, trabalho de parto prematuro em 30% e corioamnionite clínica em 14%. Embora a literatura classicamente considere a rotura de membranas maior ou igual a 18 horas, a rotina do Serviço no

período estudado era de investigação a partir de 12 horas. Não foi investigado no estudo a presença de corioamnionite histológica.

A rotura prematura e prolongada de membranas aumenta em até 60% o risco de infecção em especial a corioamnionite, além de ser responsável por outras complicações como prematuridade e suas conseqüências (Medina *et al.*, 2006). Kurkinen *et al.* (1998) avaliaram a evolução de prematuros nascidos após rotura prematura de membranas e após trabalho de parto prematuro apenas, e documentaram maior morbimortalidade no grupo com rotura. Outro estudo interessante realizado por Romero *et al.* (1998) mostrou que a infecção intra-amniótica pode desencadear a síndrome da resposta inflamatória fetal e alterações placentárias que propiciam o aparecimento de lesões neurológicas como leucomalácia e hemorragia peri-intraventricular, sendo importante o seguimento neurológico destes pacientes.

A ausência de fatores de risco em 14% dos recém-nascidos pode em parte ser devido à falta de informação nos prontuários e também por não ter sido pesquisado nessa época a colonização materna pelo estreptococo do grupo B. Em estudos específicos sobre estreptococo do grupo B como o realizado por Mifsud *et al.* (2004) a rotura prematura de membranas e a febre intraparto foram os principais fatores de risco. No Brasil, em estudo unicêntrico, Vaciloto *et al.* (2002) analisaram durante uma década, o perfil epidemiológico das infecções precoces por estreptococo do grupo B e mostraram que 60% dos recém-nascidos infectados eram prematuros, sendo 42% de baixo peso, a amniorrexe prematura maior ou

igual a 18 horas ocorreu em 16% e febre materna em 9%. Destaca-se que nesse estudo em 33% dos casos não foi identificado fator de risco.

Na sepse tardia o principal fator de risco que detectamos foi a utilização de antibioticoterapia prévia (91%), sendo os antibióticos mais empregados: penicilina associada ao aminoglicosídeo, vancomicina ou teicoplanina e cefalosporina de terceira geração (ceftazidima). Este dado é o reflexo da conduta adotada no período, quando usávamos penicilina com aminoglicosídeo como esquema empírico para infecção precoce e de uso profilático em prematuros com menos de 1000g, e o esquema empírico para infecção tardia incluía vancomicina e ceftazidima. A definição de infecção precoce até 48 horas e tardia após 48 horas contribuiu para que recém-nascidos ainda na primeira semana de vida recebessem antibioticoterapia de largo espectro. A antibioticoterapia prévia é sempre preocupante, pois pode suprimir a flora normal do recém-nascido e induzir a resistência de microorganismos, aumentando não apenas o risco de infecção, mas também a gravidade da mesma e dificultando o tratamento (Murray, 1994; Boyce, 1997). O uso prévio de antibióticos foi muito elevado em nossa casuística, sugerindo que esforços devam ser feitos para reduzir o uso desnecessário.

Outros fatores de risco como a utilização de nutrição parenteral, cateter vascular e ventilação mecânica também foram freqüentes. Muitos autores destacam a nutrição parenteral como fator de risco para sepse tardia (Beck-Sague *et al.*, 1994; Stoll *et al.*, 1996b; Sohn *et al.*, 2001; Hodge & Puntis, 2002; Stoll *et al.*, 2002). A infusão lipídica favorece o crescimento de microorganismos lipofílicos como os fungos e os

estafilococos coagulase negativa, além do risco da própria contaminação dos nutrientes (NG, 1994). O maior risco, entretanto está na associação de cateteres vasculares e nutrição parenteral (Hodge & Puntis, 2002). A literatura alerta para a importância dos cateteres vasculares como fatores de risco para infecção, documentando-se em estudo multicêntrico, que sua utilização mesmo por curto período, aumenta significativamente as infecções relacionadas ao cateter, além do que a manipulação dos mesmos com técnica inadequada propicia a entrada de microorganismos no seu lúmen e assim diretamente na corrente sanguínea (Moro *et al.*, 1996).

A análise laboratorial comparativa entre recém-nascidos com sepse precoce e tardia mostrou apenas que os índices leucocitários (índice neutrofílico e índice imaturos / maduros ou I/M) foram significativamente mais elevados na sepse precoce. Rodwell *et al.* (1988) e Andrade & Barbosa (1992) mostraram que esses índices são sensíveis no diagnóstico de infecção neonatal. Entretanto, não há consenso na literatura quanto à utilidade dos mesmos (Powell & Marcy, 1995). O fato de serem significativamente maiores na sepse precoce pode ser explicado em parte pela evolução mais freqüente destes casos para choque séptico, denotando maior gravidade inicial do processo, embora não tenhamos detectado diferença na mortalidade. Outro aspecto na análise laboratorial que precisa ser comentado foi a baixa positividade da PCR na sepse precoce (37%) o que pode ser atribuído à baixa sensibilidade do método de dosagem, aliado ao padrão de resposta da PCR que nas primeiras 24 horas da infecção

mostra-se elevada em apenas 16% dos casos, atingindo seu pico máximo entre 2-3 dias (Gerdes *et al.*, 1994; NG *et al.*, 1997).

A evolução da sepse para estágios avançados não está bem documentada na literatura e depende do caráter invasivo do agente causador, das condições imunológicas do hospedeiro, do tempo para o diagnóstico e instituição de terapêutica adequada.

Em geral a taxa de mortalidade é alta em prematuros, sendo maior na sepse precoce (4 a 50%) do que na tardia (10 a 40%), com índices variáveis de acordo com a instituição em estudo, época de aparecimento, quadro clínico, peso de nascimento, idade gestacional e agente etiológico (Klein & Marcy, 1995). A mortalidade da sepse precoce encontrada neste estudo foi de 34% e da tardia de 25%, valores esses semelhantes aos encontradas nos estudos multicêntricos americanos com recém-nascidos de muito baixo peso, nos quais as cifras atingiram 35% na sepse precoce (Stoll *et al.*, 2005) e 21% na tardia (Stoll *et al.*, 2002).

5.2.3. Agentes etiológicos

Outro enfoque interessante nesta pesquisa foi a comparação clínica e laboratorial da sepse em função dos agentes identificados: Gram-positivos versus Gram-negativos versus Fungos. No período estudado em 44% dos episódios foram identificados bactérias Gram-positivas, 42% Gram-negativas e 14% fungos.

A distribuição anual dos agentes etiológicos da sepse precoce mostrou-se equitativa entre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Ocorreu apenas um caso de sepse fúngica precoce, no ano de 2000. O principal agente da sepse precoce por Gram-positivo foi o estreptococo do grupo B, isolado em 57% dos casos e dentre os agentes Gram-negativos destacou-se a *Escherichia coli* identificada em 62% dos casos.

Em estudo multicêntrico americano a incidência de sepse precoce pelo estreptococo do grupo B foi menor (11,8%) refletindo provavelmente a quimioprofilaxia materna para o agente, instituída naquele país desde a década de 90 (Stoll *et al.*, 2005) o mesmo não acontecendo em nosso Serviço. O impacto da quimioprofilaxia foi muito bem documentado neste estudo americano que analisou a incidência de infecção pelo estreptococo do grupo B por períodos. Ao se comparar os períodos: 1991 a 1993, 1998 a 2000 e 2002 a 2003 e a incidência foi de 5,9 x 1,7 x 1,8 por 1000 nascidos vivos (Stoll *et al.*, 2005).

No estudo multicêntrico americano acima citado, a incidência de *E.coli* nos períodos estudados aumentou de 3,2 x 6,8 x 7,0 por 1000 nascidos vivos, com uma preocupação adicional quanto a resistência deste agente à Ampicilina que vem sendo documentada (Stoll *et al.*, 2005).

As características clínicas e laboratoriais dos recém-nascidos com sepse precoce por Gram-positivos e Gram-negativos não diferiram, mas vale ressaltar que o peso médio de nascimento foi superior a

1500 gramas nestes dois grupos, mostrando que a sepse precoce é uma preocupação nestes pacientes, dado este também observado por Vaciloto *et al.* (2002). Outro ponto a se comentar é a manifestação muito precoce, antes de 24 horas de vida, da sepse por Gram-positivo, cujo principal agente foi o estreptococo do grupo B, que classicamente apresenta esta característica: evolução precoce e rápida (Baker & Edwards, 1995).

A mortalidade foi alta e não diferiu entre os grupos: Gram-positivos e Gram-negativos, respectivamente 27% e 38%, o que está de acordo com dados de literatura internacional que não mostraram diferenças na letalidade entre os patógenos da sepse precoce (Stoll *et al.*, 2005).

Quando analisamos a sepse tardia em função do agente etiológico observamos que 43% eram Gram-positivos, 42% Gram-negativos e 15% fungos, com grande variabilidade no período estudado. Inicialmente houve predomínio de bactérias Gram-negativas com diminuição subsequente e posterior aumento das bactérias Gram-positivas. Outro dado bastante interessante foi a variabilidade de sepse fúngica tardia que nos anos de 2001 e 2002 foi responsável por 25% da sepse tardia confirmada. Vários estudos alertam para a frequência e gravidade desta infecção em prematuros especialmente naqueles de muito baixo peso com altas taxas de mortalidade e risco de seqüelas (Benjamin *et al.*, 2003a, Benjamin *et al.*, 2006).

O principal agente da sepse tardia por Gram-positivo foi o estafilococos coagulase negativa que correspondeu a 90% dos Gram-

positivos identificados, achado este também encontrado em estudos nacionais e internacionais, especialmente os que envolvem recém-nascidos de muito baixo peso (Gaynes *et al.*, 1996; Freij & Mc Cracken, 1994; Stoll *et al.*, 1996; Nascimento, 1997; Stoll *et al.*, 2002).

Dentre os Gram-negativos destacaram-se: *Klebsiella sp* (36%), *Enterobacter sp* (20%) e *Acinetobacter sp* (13%). Os germes Gram-negativos refletem as características e peculiaridades de cada Unidade. A prevalência sofre influência das rotinas adotadas em cada Serviço especialmente no que diz respeito a esquema terapêutico empírico, que acaba refletindo no padrão de sensibilidade de cada agente e na emergência de cepas multirresistentes.

No estudo de recém-nascidos de muito baixo peso da Rede Americana de Pesquisas Neonatais, dentre os Gram-negativos responsáveis pela sepse tardia, os mais freqüentes foram: *E. coli*, *Klebsiella sp* e *Pseudomonas sp*; enquanto que no estudo de Nascimento (1997) o *Enterobacter sp* foi o mais prevalente.

Na análise das características clínicas dos pacientes com sepse tardia por Gram-positivos versus Gram-negativos versus Fungos observamos que o peso de nascimento e a idade gestacional foram significativamente menores no grupo infectado por fungos. Outro dado interessante é que todos estes recém-nascidos eram provenientes de outros Serviços.

A sepse fúngica é uma das infecções que mais preocupa os neonatologistas, pois é de difícil diagnóstico e tratamento, apresentando

mortalidade elevada (Rugolo, 2004). Os prematuros de muito baixo peso são os de maior risco para esta infecção, especialmente os menores que 1000g devido à imaturidade imunológica que inclui: menor capacidade fagocítica de neutrófilos, menor atividade anti-cândida dos macrófagos, menor número de células T e imaturidade da barreira cutânea (Baker & Edwards, 1995; Rugolo, 2004). Além desse risco intrínseco, associam-se com frequência outros fatores considerados de risco, entre eles: antibioticoterapia prévia, múltipla e de amplo espectro. Cotten *et al.* (2006) mostrou em estudo de coorte envolvendo 12 centros terciários de 1998 a 2001 que existe uma forte associação de candidíase invasiva com o uso de cefalosporina de terceira geração em prematuros menores que 1000g. Cateteres vasculares e nutrição parenteral, essenciais para manutenção da vida de pequenos prematuros também predisõem a esse tipo de infecção. Os fungos são lipofílicos e soluções contendo altas concentrações de glicose e lipídios têm efeito direto, favorecendo o crescimento e multiplicação dos fungos. Também tem efeito indireto, pois retarda a alimentação enteral contribuindo para alteração da flora gastrointestinal (Benjamin *et al.*, 2003; Rugolo, 2004; Benjamin *et al.*, 2006).

As manifestações são insidiosas, inespecíficas ocorrendo a qualquer momento durante a internação, mas têm se tornado cada vez mais precoces, a partir da segunda ou terceira semana de vida como documentado nesse estudo.

Na análise laboratorial a plaquetopenia foi o único parâmetro que diferiu entre os grupos, sendo detectada na sepse por Gram-negativos e

por fungos. A plaquetopenia pode ser considerada parâmetro de gravidade e especificamente nos casos de sepse fúngica é a alteração laboratorial mais freqüente relatada (Benjamin *et al.*, 2000; Benjamin *et al.*, 2003; Rugolo, 2004).

Condizente com a situação de gravidade o choque e a mortalidade foram significativamente maiores na sepse por Gram-negativos e fungos.

O estafilococos coagulase negativa principal agente da sepse tardia por Gram-positivos apresentou letalidade baixa, compatível com cifras internacionais de 7 a 10% (Rubin *et al.*, 2002) e com estudo prévio realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP que detectou 13% de mortalidade diretamente relacionada ao estafilococos coagulase negativa (Cunha *et al.*, 2002).

Estudo multicêntrico americano com 6215 prematuros de muito baixo peso mostrou que recém-nascidos com sepse tardia têm maior mortalidade que os não infectados (18% x 7%), e as maiores taxas de óbitos ocorreram na sepse por Gram-negativos (36%) e por fungos (32%) (Stoll *et al.*, 2002). Gordon *et al.* (2006) encontraram mortalidade em torno de 20% na sepse tardia por Gram-negativos. A mortalidade por fungos é bastante elevada atingindo taxas de até 50% (Baker & Edwards, 1995, Benjamin *et al.*, 2003a, Benjamin *et al.*, 2003b; Rugolo, 2004) compatível com a encontrada nesta pesquisa.

5.3. Considerações finais

Por ter sido retrospectivo, esse estudo apresenta limitações, entre elas a dificuldade na obtenção de prontuários, no entendimento de informações contidas nestes prontuários, ausência ou inadequação dos dados clínicos e/ou laboratoriais. Entretanto entendemos que estudos deste tipo são importantes e válidos, pois contribuem para detecção e análise crítica de um problema em foco: a sepse neonatal, permitindo com isso a adequação de normas e rotinas na assistência, além de evidenciar a importância do prontuário médico adequadamente estruturado.

A sepse neonatal deve ser considerada pela sua frequência e gravidade como fator determinante para o aumento da morbidade e mortalidade de recém-nascidos, especialmente os prematuros, além de toda a implicação social, emocional e do custo econômico em decorrência do tempo prolongado de internação.

Estratégias para reduzir a frequência e gravidade dos quadros sépticos e minimizar os custos econômicos e sociais devem ser planejadas a partir deste estudo, visando a melhoria na qualidade da assistência neonatal.

6 - Conclusões

A análise clínica e laboratorial da sepse precoce e tardia confirmada por hemocultura em recém-nascidos internados na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, em um período de cinco anos, permitiu concluir que:

- A incidência da sepse neonatal foi elevada (11%), tendo como principal componente a sepse tardia responsável por 9,5% dos casos.
 - A mortalidade da sepse foi alta, tanto nos quadros precoces (34%), como nos tardios (25%).
 - Prematuridade e baixo peso foram características marcantes nos quadros sépticos, especialmente na sepse tardia.
 - O principal fator de risco para sepse precoce foi a rotura prematura de membrana, enquanto que na tardia foi a utilização de antibioticoterapia prévia.
 - Hemograma e PCR foram pouco úteis no diagnóstico da sepse, mas os índices leucocitários foram maiores na sepse precoce.
 - *E. coli* e estreptococo do grupo B foram os agentes mais freqüentes da sepse precoce, enquanto que na tardia foram o estafilococos coagulase negativa e a *Klebsiella sp.*
 - As espécies de cândida tiveram importância crescente na etiologia da sepse tardia contribuindo para maior gravidade.
 - A evolução clínica e laboratorial da sepse precoce não diferiu em função do agente etiológico.
-

- Na sepse tardia as características clínicas e laboratoriais diferiram apenas nos quadros fúngicos, destacando-se a prematuridade extrema, o muito baixo peso ao nascer e a plaquetopenia

 - A evolução da sepse tardia por Gram-negativos e fungos foi mais grave.
-

7- Referências Bibliográficas

AAP/AHA - American Academy of Pediatrics & American Heart Association. International guidelines for neonatal resuscitation: an excerpt from the guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: International consensus on science. *Pediatrics* 2000; 160:1-16.

ACCP/SCCM - American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.

Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; 87:163-8.

Ali Z. Neonatal bacterial septicaemia at the Mount Hope Women's Hospital , Trinidad. *Ann Trop Paediatr* 2004; 24: 41-4.

Almeida. Amniorrexe premature e corioamnionite. In: Kolpeman BI, Santos AMN, Goulart AL, Almeida MFB, Myoshi MH, Guinsburg R. Diagnóstico e tratamento em Neonatologia. São Paulo: Atheneu, 2004:477-80.

Alves Filho N. Meningite neonatal. In: Alves Filho N, Correa MD, Alves Jr JMS, Correa Jr MDC. *Perinatologia Básica*. 3th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006: 472-6.

Andrade MPF, Barbosa AP. Sepsis bacteriana no período neonatal: aspectos clínicos e laboratoriais. Rev Bras Ter Intensiva 1992; 4: 14-20.

Anwer SK, Mustafa S, Parivani S, Ashraf S, Taufiq KM. Neonatal sepsis: an etiological study. J Pak Med Assoc 2000; 50:91-4.

Apostolopoulou E, Lambridou M, Lambackeridis I. Nosocomial bloodstream infections in a neonatal care unit. Br J Nurs 2004;13:806-12.

Baker C, Edwards MS. Group B Streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Saunders, 1995: 980-1054.

Ballard JI, Khoury Jc, Weidig K, Wang L, Ellers-Walsman BI, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991; 119:417-23.

Beck-Sague MC, Azimi P, Fonseca S, Baltimore RS, Powell DA, Bland LA, *et al.* Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. Pediatr Infect Dis J 1994; 13:1110-6.

Bellant JÁ, Pung YH, Zeligs BJ. Immunology. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG. Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn. 4 ed Philadelphia: JB Lippincott, 1994: 1000-28.

Benjamin DK Jr, Ross K, Mc Kinney RE, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *C. parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000;106:712-18.

Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003a; 112: 634-40.

Benjamin DK Jr, Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Semin Perinatol* 2003b; 27: 375-83.

Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, *et al.* Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117: 84-92.

Bentlin MR. Estudo da sepse tardia em UTI neonatal: proposta de um protocolo de vigilância. [dissertação] Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 1997.

Bentlin MR. Determinação dos níveis séricos e urinários da Interleucina-8 em recém-nascidos prematuros com sepse tardia. [Tese Doutorado] Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2003.

Bentlin MR, Rugolo LMSS. Rotura prematura de membranas e infecções bacterianas no recém-nascido. In: *Pediatria Clínica*. Departamento de Pediatria- Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Rio de Janeiro: EPUB, 2006: 83-7.

Boyce JM. Vancomycin-resistant enterococcus. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 367-284.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no. 2616 de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União. Brasília seção I. p.133-5, (13 de maio de 1998).

Buttery JP. Blood cultures in newborns and children: optimizing an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87:F25-8.

Clos TW, Mold C. The role of C-reactive protein in the resolution of bacterial infection. *Infect Dis Clin Pract* 2002;11:229-233.

Cole FS. Bacterial infections of the newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME. Schaffer and Avery's: *Diseases of the newborn*. Philadelphia: Saunders, 1991:350-69.

Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Polle K, Benjamin DK Jr; National Institute for Child Health and Human Development Neonatal Research Network. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006; 118: 717-22.

Cunha MLRS, Lopes CAM, Rugolo LMSS, Chalita LVAS. Significância clínica de estafilococos coagulase-negativa isolados de recém-nascidos. *J Pediatr* 2002; 78: 279-88.

Curi PR. Metodologia e análise da pesquisa em ciências biológicas. 1^a ed. Botucatu: Gráfica e Editora Tipomic, 1997.

Efird MM, Rojas MA, Lozano JM, Bose CL, Rojas MX, Rondon MA, *et al.* Epidemiology of nosocomial infections in selectal neonatal intensive care units in Colombia, South América. *J Perinatol* 2005; 25:531-6.

Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR *et al.* National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect control* 1991;19:19-35.

Freij BJ, Mc Cracken GH. Acute infections. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia: Lippincott, 1994:1082-116.

Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996; 98:357-61.

Gerdes JS, Polin RA. Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 443-7.

Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Isr J Med Sci* 1994; 30:430-41.

Gordon A, Isaac D. Late onset neonatal gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:25-9.

Goldman DA, Durbin WA, Freeman J. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1981; 144: 449-59.

Haque KN, Khan MA, Kerry S, Stephenson J, Woods G. Pattern of culture-proven neonatal sepsis in a district general hospital in the United Kingdom. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:759-64.

Hodge D, Puntis JWL. Diagnosis, prevention, and management of catheter related bloodstream infection during long term parenteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F21-4.

Hodgman JE. Sepsis in the neonate. *Perinatol Neonat* 1981; 5: 45-50.

Isaacs D. A ten year, multicenter Study Group for Neonatal Infections. *Rev Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:89-93.

Isaacs D, Fraser S, Hogg G, Li HY. Staphylococcus aureus infections in Australasian neonatal nurseries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 31-5.

Jarvis, WR. Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients. *Pediatric Infect Dis J.* 1987; 6: 344-51.

Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, Kao HA, Hsu CH, Hung HY, *et al.* Neonatal Sepsis in the neonatal intensive care unit : characteristics of early versus late-onset. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37:301-6.

Kaushik SL, Parmar VR, Grover N, Grover PS, Kaushik R. Neonatal sepsis in hospital born babies. *J Commun Dis* 1998; 30:147-52.

Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* Philadelphia: Saunders, 1995: 835-90.

Kurkinen M, Koivisto M, Jouppila P. Perinatal and neonatal outcome and late pulmonary sequelae in infants born after preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998;92: 408-15.

Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979; 95:89-98.

Mc Cabe KM, Khan G, Zhang YH, Mason EO, Mc Cabe ER. Amplification of bacterial DNA using highly conserved sequences: automated analysis and potential for molecular triage of sepsis. *Pediatrics* 1995; 95:165-9.

Meadow W, Rudinsky B. Inflammatory mediators and neonatal sepsis: rarely has so little been known by so many about so much. *Clin Perinatol* 1995; 22:519-36.

Medina TM, Hill A. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006; 73:659-64.

Mercer BM, Midovnic M, Thurnau GR. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after premature rupture of membranes. *J Am Med Assoc* 1997; 278:989-95.

Mifsud AJ, Efstratiou A, Charlett A, McCartney AC. Early-onset neonatal group B streptococcal infection in London. *BJOG* 2004; 111:1006-11.

Miller MJ. Fungal infections. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Saunders, 1995: 703-44.

Mokuolu AO, Jiya N, Adesiyun OO. Neonatal septicaemia in Ilorin : bacterial pathogens na antibiotic sensitivity pattern. *Afr J Med Sci* 2002; 31:127-30.

Molina-Cabrilara J, Santana-Reyes C, Hernández J, López I, Dorta E. Incidence of nosocomial infections at a neonatal intensive care unit : a six year surveillance study. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2006; 24:307-12.

Moro ML, De Toni A, Stolfi I, Carrieri MP, Braga M, Zunin C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 315-22.

Mussi-Pinhata MM & Nascimento SD. Infecções neonatais hospitalares. *J Pediatr* 2001;77:S81-96.

Murray BE. Can antibiotic resistance be controlled? *N Engl J Med* 1994; 330: 1229-30.

Nagata E, Brito AS, Matsuo T. Nosocomial infections in neonatal intensive care unit: incidence and risk factors. *Am J Infect Control* 2002; 30:26-31.

Nascimento SD. Análise epidemiológica das infecções hospitalares bacterianas em unidade de terapia intensiva neonatal. [dissertação] São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 1997.

Ng PC. Systemic fungal infections in neonates. *Arch Dis Child* 1994; 71:30-5.

Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, *et al.* Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1997; 77:F221-7.

Origa GG, Sakae PPO, Krebs VLJ, Vaz FAC. Infecção neonatal pelo streptococcus beta-hemolítico do grupo B em hospital universitário: Estudo clínico de três anos. XVIII Congresso Brasileiro de Perinatologia 2004; São Paulo; 2004. p.144.

Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, Santos RMR, Costa MLM, Frota ACC *et al.* Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Inf Control Hosp Epidemiol* 2004;25:772-77.

Philip AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65: 1036-40.

Philip AGS. Postnatal infection: Epidemiology, diagnosis and management. *Biol Neonate* 1996; 69:175-7.

Polin RA, Harris MC. Neonatal bacterial meningitis. *Semin Neonatol* 2001;6:157-172.

Polzin WJ, Brady K. The etiology of premature rupture of the membranes. *Clin Obstetr Gynecol* 1998;41:810-16.

Powell K, Marcy SM. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Saunders, 1995: 1223-40.

Rodwell RI, Leslie AI, Tudehope D. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112:761-7.

Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Eswin SS *et al.* A fetal systemic inflammatory response is followed by onset for preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 186-93

Rubin LG, Sanches PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis WR *et al.* Evaluation and treatment of neonates with suspected late onset sepsis : a survey of neonatologist's practices. *Pediatrics* 2002;110(4). URL: <http://www.pediatrics.org>.

Rugolo LMSS. Infecção fúngica perinatal e neonatal. Programa de Atualização em Neonatologia PRORN. 2004; 1: 9-42.

Saez-Llorenz X, Mc Cracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497-508.

Siegel JD, Mc Cracken GH. Sepsis Neonatorum. *N Engl J Med* 1981; 12: 642-7.

Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, *et al.* Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients. Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr* 2001; 139:821-7.

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, *et al.* Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatrics* 1996 a; 129:63-71.

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, *et al.* Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatrics* 1996 b; 129:72-80.

Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. In: Stoll BJ, Weisman LE, editors. *Clin Perinatol* 1997; 24:1-22.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA *et al.* Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2002; 110:285-91.

Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003; 27:293-301.

Stoll BJ, Hansen N, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R *et al.* Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis. The predominance of Gram-negative infections continues in the NICHD Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 635-39.

Trindade CEP. Recém-nascidos de baixo peso: conceitos e morbimortalidade perinatal. In: *Conduitas em Pediatria*, 2ª ed, Rio de Janeiro: EPUB, 1999: 67-93.

UNESP – Universidade Estadual Paulista, 2002. Movimento estatístico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Campus Botucatu. [acesso 2002 Agosto 10]. Disponível em: <http://www2/estat/arquivo/rpt> CoeficienteUTI2001.

Vaciloto E, Richtmann R, Fiod Costa HP, Kusano EJ, de Almeida MF, Amaro FR. A survey at the incidence of neonatal sepsis by group B streptococcus during a decade in a Brazilian maternity hospital. *Braz J Infect Dis* 2002; 6:55-62.

Vaciloto E L, Richtmann R, Takagi NB, Marques MRM, Baltieri SR, Arriero GD. Comissão de controle de infecção hospitalar e equipe neonatal: Implantação de estratégia para diminuir a infecção neonatal precoce pelo estreptococo do grupo B. *Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Perinatologia* 2004; São Paulo; 2004. p.140-1.

Visser VE, Hall RT. Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr* 1979; 94: 635-8.

Zamora-Castorena MT. Five year experience with neonatal sepsis in a pediatric center. *Rev Invest Clin* 1998; 50:463-70.

Waheed M, Laqued A, Maybool S. The etiology of neonatal sepsis and patterns of antibiotic resistance. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; 13: 449-52.

WHO - World Health Organization . Maternal and Child Health [cited 2002 July 20]. Available from: <http://www.who.int/das/cat98/mat8.htm#>.

Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Apitzer AP. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics* 1995; 95:803-6.

Anexas

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa**unesp** **Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu****Ética**
Comitê de Ética em Pesquisa

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-8143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 06 de dezembro de 2004

OF 613/2004-CEP
MACAH/asc

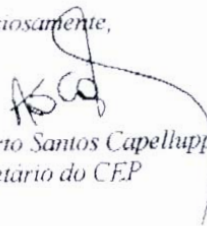
*Ilustríssima Senhora
Profª Drª Ligia Maria Suppo de Souza Rugollo
Departamento de Pediatria da
Faculdade de Medicina de Botucatu*

Prezada Drª Ligia,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o projeto de pesquisa intitulado "Perfil epidemiológico das infecções com hemocultura positiva em recém nascidos de UTI Neonatal durante 5 anos. Estudo retrospectivo" de autoria de Geraldo Henrique Soares da Silva, orientado por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 06.12.2004.

Situação do Projeto: APROVADO

Atenciosamente,


*Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP*

ANEXO 2 – PROTOCOLO: PERFIL DAS INFECÇÕES COM HEMOCULTURA POSITIVA UTI NEO

Nome: _____ Reg _____ Sexo () M () F Gemelar () N () S

Dn ___/___/___ Di ___/___/___ Proc () HC () CASA () EXT Parto () N () C PN ___gIG ___sem método___ () AIG () PIG () GIG

APGAR ___/___/___ Reanimação () sim () não () O₂ Inalatório () VPP bm () MC () IOT () Drogas

Antecedentes Obstétricos Idade ___ G ___ P ___ A ___ Patologias _____ CEAN () Não () Sim ___ doses

Data: hemoc + ___/___/___ DV ___

Fatores de Risco (até 48 hs antes hemo +: N° Total

Precoce (até 48 horas de vida

- () bolsa rota (.....hs)
- () Febre materna
- () Liq. Amniótico fétido
- () Coloniz materna GBS
- () coriamnionite (temp mãe 38 + 2 (la fétido, hipotonia uterina, leucocitose mãe, taquicardia mãe ou feto
- () outros

Tardia (após 48 horas de vida)

- () Cateter () umb () PIC () dissec
- () Intubação Orotraqueal
- () NPP
- () Drenagem Tórax
- () ATBPrévia (.....)
- () outros

Avaliação Laboratorial:

	HT/HB	Lc	I/M	ii	Plaq	Rodwell	PCR	Glicemia
Início								
48 h após								

Líquor	Lc	Hc	Proteína	Glicemia	Neutrófilos	Linf/Mono
Início						
48 h após						

Culturas	Data	Agente	Data	Agente	Data	Agente
Sangue						
Urina						
LCR						
Cateter						
Secr. Traqueal						
Outros						

Evolução:

- () Infecção Precoce () Tardia Foco _____
- () Sepsis
- () Choque Séptico
- () DMOS () hemodinâm. () Resp. () Neurol. () Hematol () Renal () Hepat () Gastrointt
- () Óbito relacionado a infecção () Não () Sim Data ___/___/___ DV___ () Necro
- () PCA () DBP () HPIV grau _____ () Leucomalácia

Terapêutica:

- () Assis. Ventil. () CPAP () VM
- () Aminas VAsotivas () Dopa () Dobuta () Nor adrenal /Adrenal () corticóide
- () Expansor de volume () Hemoderivados () Glob () Pla () Crio () PFC
- () Cirurgias () Diálise Peritoneal
- () Imunoterapia () imunoglobulina () Granuloquine

Específica	Lc	Hc
Data		
ATB		

HD Finais _____

ANEXO 3 – Valores de referência do hemograma em recém-nascidos

RN de Termo e Prematuros

Parâmetros Hematológicos	Valor de Referência
Leucócitos (n°/mm ³) 1°s 24 horas	5000 a 25000
Leucócitos (n°/mm ³) após 24 horas	5000 a 15000
Neutrófilos totais (n°/mm ³)	1800 a 5400
Neutrófilos imaturos n°/mm ³)	500
Índice neutrofilico	0,12
Plaquetas (n°/mm ³)	>15000

Manroe *et al.*, 1979.

RN de Muito Baixo Peso

Idade pós natal	Neutropenia	Neutrofilia	↑ Neutrófilos imaturos	↑ Imaturos/ totais
Até 72 horas	< 1.100	> 6.000	> 550	> 0,13
120 horas	< 1.100	> 6.000	> 500	> 0,12
4° ao 28° dia	< 1.100	> 6.000	> 500	> 0,12

Manroe *et al.*, 1979; Mouzinho *et al.*, 1994.

ANEXO 4 – Valores de referência da dosagem semi-quantitativa da proteína C reativa (PCR)

Aglutinação	Mg/L
+	25
++	50
+++	75
++++	100

Método Aglutinação do Látex (Human)

Obs: A partir de 2003 a dosagem da proteína C passou a ser quantitativa pelo método de Turbidimetria
