

ARTIGO ORIGINAL

Sepse precoce em prematuros de Unidades de Terapia Intensiva Neonatal

Early sepsis in premature infants in Neonatal Intensive Care Units

Sepsis temprana en bebés prematuros en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales

Raquel Cristina Gomes Lima^{1,2} ORCID 0000-0001-5344-3508
Danielle Souto de Medeiros³ ORCID 0000-0002-2480-8990
Verônica Cheles Vieira^{2,3} ORCID 0000-0002-2480-8990
Carla Silvana de Oliveira e Silva⁴ ORCID 0000-0002-2752-1557

¹Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

²Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia, Brazil.

³Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia, Brazil.

⁴Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Montes, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

Endereço: Rua Pastor Valdomiro Oliveira 455, apartamento 102. CEP: 45028-742
Bairro: Candeias. Vitória da Conquista-BA
E-mail: rcglima@gmail.com

Submetido: 07/11/2023

Aceite: 16/07/2024

RESUMO

Justificativa e Objetivos: apesar dos grandes avanços na assistência neonatal, os óbitos nesse período etário continuam elevados em todo o mundo, destacando-se a prematuridade e a seps neonatal como as principais causas. Este estudo objetivou avaliar a incidência de seps neonatal precoce e os fatores de risco materno e neonatal associados de prematuros internados nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais em uma cidade no interior da Bahia. **Métodos:** estudo de coorte não concorrente, incluindo 268 prematuros internados no dia do nascimento, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017, acompanhados no período neonatal. Foram calculados a incidência de seps neonatal precoce e seus fatores de risco. Utilizou-se, para análise multivariada, a regressão de Poisson com variância robusta, obtendo-se estimativas do Risco Relativo (RR) e dos respectivos Intervalos de Confiança (IC) de 95%. Considerou-se significância estatística quando valor de $p \leq 0,05$. **Resultados:** incidência da seps precoce foi 38% (102), sendo que 12,3% (33) tiveram seps tratada pela clínica e 25,7% (69) apresentaram, também, pelo menos uma alteração laboratorial. O diagnóstico de seps precoce presumida foi identificado em 63,4% (170); nenhuma seps foi confirmada com cultura; e a seps foi afastada em 25,5% (68) dos prematuros. Associaram-se positivamente ao desfecho nascer de parto vaginal (RR: 1,53; IC95%: 1,19-1,97), idade gestacional menor que 32 semanas (RR: 1,86; IC95%: 1,35-2,57), menor que 28 semanas (RR: 2,16; IC95%: 1,59-2,94) e Apgar 5º minuto menor que 7 (RR: 1,45; IC95%: 1,14-1,83). **Conclusão:** houve elevada incidência de seps precoce, comparada com as pesquisas internacionais e nacionais. Os resultados sugerem necessidade de estratégias para a prevenção da prematuridade e melhoria da assistência durante o parto.

Descritores: *Recém-Nascido Prematuro. Sepsis Neonatal. Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. Estudos Longitudinais.*

ABSTRACT

Justification and Objectives: despite great advances in neonatal care, deaths in this age period remain high throughout the world, highlighting prematurity and neonatal sepsis as the main causes. This study aimed to assess the incidence of early neonatal sepsis and associated maternal and neonatal risk factors in premature infants admitted to Neonatal Intensive Care Units in a city in the countryside of Bahia. **Methods:** a non-concurrent cohort study including 268 preterm infants admitted on the day of birth between January 2016 and December 2017 and followed during the neonatal period. The incidence of early neonatal sepsis and its risk factors were calculated. Poisson regression with robust variance was used for multivariate analysis, obtaining estimates of Relative Risk (RR) and respective 95% Confidence Intervals (CI). Statistical significance was considered when $p\text{-value} \leq 0.05$. **Results:** incidence of early sepsis was 38% (102), of which 12.3% (33) had sepsis treated by the clinic and 25.7% (69) also presented at least one laboratory alteration. The diagnosis of presumed early sepsis was identified in 63.4% (170); no sepsis was confirmed with culture; and sepsis was ruled out in 25.5% (68) of premature infants. The following were positively associated with the outcome: being born by vaginal delivery (RR: 1.53; 95%CI: 1.19-1.97), gestational age less than 32 weeks (RR: 1.86; 95%CI: 1.35-2.57), less than 28 weeks (RR: 2.16; 95%CI: 1.59-2.94) and 5-minute Apgar score less than 7 (RR: 1.45; 95%CI: 1.14-1.83). **Conclusion:** there was a high incidence of early sepsis compared with international and national research. The results suggest the need for strategies to prevent prematurity and improve care during childbirth.

Keywords: *Premature Newborn. Neonatal Sepsis. Neonatal Intensive Care Units. Longitudinal Studies.*

RESUMEN

Justificación y Objetivos: a pesar de los grandes avances en la atención neonatal, las muertes en este período de edad siguen siendo elevadas en todo el mundo, destacando la prematuridad y la sepsis neonatal como principales causas. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la incidencia de sepsis neonatal temprana y factores de riesgo maternos y neonatales asociados en bebés prematuros ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales en una ciudad del interior de Bahía. **Métodos:** estudio de cohorte no concurrente, que incluyó 268 prematuros hospitalizados el día del nacimiento, entre enero de 2016 y diciembre de 2017, seguidos en el período neonatal. Se calculó la incidencia de sepsis neonatal temprana y sus factores de riesgo. Para el análisis multivariado se utilizó la regresión de Poisson con varianza robusta, obteniendo estimaciones del Riesgo Relativo (RR) y los respectivos Intervalos de Confianza (IC) del 95%. Se consideró significación estadística cuando el valor de $p \leq 0,05$. **Resultados:** La incidencia de sepsis temprana fue del 38 % (102), el 12,3 % (33) recibió tratamiento de sepsis en la clínica y el 25,7 % (69) también tuvo al menos una anomalía de laboratorio. El diagnóstico de presunta sepsis temprana se identificó en el 63,4% (170); no se confirmó sepsis con cultivo; y se descartó sepsis en el 25,5% (68) de los bebés prematuros. Se asociaron positivamente con el resultado de nacer por vía vaginal (RR: 1,53; IC95%: 1,19-1,97), edad gestacional menor de 32 semanas (RR: 1,86; IC95%: 1,35-2,57), menos de 28 semanas (RR: 2,16; IC95%: 1,59-2,94) y Apgar al quinto minuto inferior a 7 (RR: 1,45; IC95%: 1,14-1,83). **Conclusión:** hubo una alta incidencia de sepsis temprana, en

comparación con la investigación nacional e internacional. Los resultados sugieren la necesidad de estrategias para prevenir la prematuridad y mejorar la atención durante el parto.

Palabras Clave: *Recién Nacido Prematuro. Sepsis Neonatal. Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Estudios Longitudinales.*

INTRODUÇÃO

No Brasil, apesar da tendência de queda da mortalidade infantil nos últimos anos, observou-se uma lenta redução no componente neonatal precoce, sendo 1/5 dos óbitos ocorridos no primeiro dia de vida e a maioria das causas consideradas evitáveis quando ofertada adequada atenção à saúde da mulher e do neonato.¹ A investigação desse componente evidencia a sepse neonatal como uma das principais causas dessas mortes, principalmente em prematuros e recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer.^{2,3}

A sepse neonatal precoce é caracterizada como uma síndrome clínica com sinais sistêmicos de infecção que ocorre nas primeiras 72 horas de vida, originando-se de patógenos bacterianos transmitidos verticalmente da mãe para o recém-nascido antes ou durante o parto.^{4,5} Os micro-organismos mais envolvidos na sua patogênese são *Streptococcus* do grupo B (EGB), *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*, que juntos correspondem a aproximadamente 65% a 70%, respectivamente, de todas as doenças bacterianas neonatais sistêmicas.⁶

A incidência da sepse precoce comprovada por cultura, nos Estados Unidos, 2005-2008, variou entre 0,75 e 0,77 casos/1.000 nascidos vivos, e a mortalidade foi de 10,9%. Prematuros negros tiveram maiores taxas (5,14 casos/1.000 nascidos vivos), e 24,4% evoluíram para óbito.⁷ Pesquisa na Rede Vermont Oxford, no período de 2007 a 2016, identificou 3,7% de sepse precoce em prematuros extremos.⁸ Na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN), de 2006 a 2017, a prevalência dessa sepse foi de 15,5 casos/1.000 recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer, e 52,9% evoluíram para óbito.²

A sepse neonatal precoce “suspeita” é um dos diagnósticos mais comuns e desafiadores nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTINs), haja vista que os sinais e sintomas podem ser mínimos ou inespecíficos e confundidos com condições clínicas próprias do nascimento e da adaptação do meio extrauterino, especialmente nos prematuros.^{2,9} Sendo assim, existe grande desafio para os profissionais da assistência na identificação dos neonatos com alta probabilidade de sepse precoce e início da terapia

antimicrobiana, bem como a descontinuidade dessa terapêutica quando a infecção for considerada improvável.¹⁰

Diversos fatores de risco estão envolvidos na gênese da sepse precoce, sendo agrupados em fatores maternos ou neonatais, destacando-se o trabalho de parto prematuro, ruptura das membranas amnióticas de 18 horas ou mais antes do parto, corioamnionite, colonização materna pelo EGB, febre materna durante ou imediatamente após o parto,¹¹ recém-nascidos prematuros, com baixos escores de Apgar do 5º minuto e necessidade de reanimação ao nascimento.^{12,13}

A maioria dos estudos sobre essa temática concentra-se nos grandes centros, principalmente nos hospitais universitários, onde realizam-se como rotina a pesquisa e a profilaxia para EGB das gestantes, e as unidades neonatais possuem rigorosa gestão para a realização de culturas e utilização de antimicrobianos, o que não ocorre na maioria dos hospitais materno-infantis do interior do Brasil. Pouco se conhece sobre a verdadeira incidência da sepse neonatal precoce em países de baixa e média renda.¹⁴ Sendo assim, esta pesquisa tem como objetivo avaliar a incidência de sepse neonatal precoce, os fatores de risco materno e neonatal associados e a evolução de prematuros internados nas três UTINs em uma cidade no interior da Bahia.

MÉTODOS

Trata-se de estudo de coorte não concorrente, de base hospitalar, incluindo prematuros admitidos nas três UTINs, no primeiro dia de vida, de 1 de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2017. A pesquisa foi realizada na cidade de Vitória da Conquista, terceira maior cidade do estado da Bahia, sede do Núcleo Regional de Saúde Sudoeste.

A população estudada foi acompanhada até os 27 dias de vida. Por tratar-se de um recorte de pesquisa maior, manteve-se como critério de exclusão ser prematuro portador de anomalia congênita (cardiopatas congênitas complexas, atresias do trato gastrointestinal, defeitos da parede abdominal, hidrocefalia, encefalocele e hérnia diafragmática).

Os dados foram obtidos por análise de prontuários armazenados no serviço de arquivo médico e estatístico dos três hospitais. As UTINs possuem dez leitos cada, sendo duas localizadas em hospitais públicos e a outra em hospital privado.

A amostra foi obtida por conveniência (n=268). Entretanto, o menor tamanho amostral necessário para representar a população de prematuros da região foi estimado em 120, considerando os seguintes parâmetros: tamanho da população infinito (dado que

não é possível estimar o total de prematuros que necessitariam de assistência intensiva neonatal); frequência esperada de sepse neonatal precoce de 8,5%, segundo Barbosa e colaboradores (2014), em Uberlândia;¹⁵ precisão de 5%; e Intervalo de Confiança de 95%.

Os dados foram obtidos através de um questionário específico baseado no instrumento Inquérito Nascer para o Brasil³ por pesquisadores voluntários da área da saúde, após treinamento e sob supervisão de neonatologistas. O campo principal ocorreu no período de junho de 2018 a abril de 2019, utilizando questionário digital através do *software Kobo Toolbox 1.4.8*[®].

A variável dependente foi a sepse neonatal precoce. Consideraram-se a descrição diagnóstica nos prontuários e o uso de esquema terapêutico empírico de ampicilina ou penicilina G cristalina associada à gentamicina (protocolo nas unidades) nas primeiras 72 horas de vida.

A sepse foi categorizada como sepse neonatal precoce presumida (SPP), quando ocorriam sinais e sintomas clínicos compatíveis com a doença, e foi iniciado esquema antimicrobiano. Considerou-se sepse neonatal precoce confirmada (SNC) se obtivesse hemocultura positiva. A SPP foi dividida em sepse neonatal afastada (SNA), cuja evolução clínica e laboratorial permitiu a suspensão dos antibióticos em até quatro dias, e sepse neonatal tratada (SNT), que foram os que receberam o esquema de antimicrobianos entre cinco dias e mais.¹⁶

Dentro do grupo de SNT, foi realizada uma subdivisão em sepse neonatal tratada pela clínica (SNTC) e sepse neonatal tratada pela clínica e pelo menos com uma alteração laboratorial (SNTCL). Foram considerados como alteração laboratorial, segundo Procianoy *et al.* (2020), o número de leucócitos acima de 25.000 ou abaixo de 5.000 e a relação neutrófilos imaturos pelo total (I/T) acima de 0,2 ou proteína C reativa acima de 10.¹⁷ Foram avaliadas as declarações de óbito dos prematuros com SPP que evoluíram para óbito nos primeiros quatro dias de vida. Quando a causa declarada foi sepse neonatal precoce ou choque séptico, foi atribuída categoria de SNT para aqueles com tratamento inferior a quatro dias. Para esses prematuros, foi realizada análise de sensibilidade, através da comparação dos resultados das análises, incluindo esses prematuros no grupo descrito acima e excluindo-os das análises para a tomada de decisão posterior.

Para esses prematuros, foi realizada análise de sensibilidade, com a finalidade de comparar os resultados obtidos a partir da decisão de inclusão dos óbitos na categoria descrita acima e excluindo-os da análise.

Em caso de suspeita de sepse precoce, era rotina das três unidades a coleta de uma amostra de hemocultura antes do início dos antimicrobianos. O isolamento dos micro-organismos era realizado pelo método de hemocultura manual ou automatizado nas três unidades por laboratório terceirizado.

As variáveis independentes analisadas foram divididas em dois blocos. O bloco I continha as características demográficas maternas, morbidades maternas e assistência no pré-natal e parto. As variáveis utilizadas foram idade materna (< 20 anos, ≥ 20 anos), estado civil (com companheiro e sem companheiro), trabalho de parto prematuro (não ou sim), síndrome hipertensiva (não ou sim), número de consultas pré-natal (até cinco consultas ou seis e mais consultas) e tipo de parto (cesáreo ou vaginal).

O bloco II compreendeu as características dos prematuros, assistência neonatal recebida e evolução clínica, como sexo do prematuro (masculino ou feminino), idade gestacional estimada em semanas, categorizadas em prematuro extremo (menos de 28 semanas), muito prematuro (28 a menos de 32 semanas) e prematuro moderado/tardio (32 a menos de 37 semanas). O peso de nascimento foi mensurado em gramas e dividido em ≥ 1.500 g ou < 1.500 g, Apgar 5º minuto (< 7 ou ≥ 7), hipotermia na admissão na UTIN (não ou sim). Avaliaram-se as evoluções clínicas através do diagnóstico de sepse neonatal tardia e óbito neonatal, ambas categorizadas em não ou sim.

A fim de obter informações referentes aos prontuários não localizados, foram analisados os livros de admissão de enfermagem das UTINs. A avaliação das perdas foi feita comparando-se a amostra obtida com a população total através do teste qui-quadrado de Pearson ou tendência linear.

Inicialmente, foi realizada análise descritiva das variáveis estudadas com apresentação de frequências absolutas e relativas. Todas as variáveis foram também descritas seguindo as categorias de sepse neonatal precoce, como ausente, afastada e tratada (SNTC e SNTCL), comparadas através do teste do qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. A análise de sensibilidade foi feita por meio do teste qui-quadrado de Pearson.

Para a análise bivariada, a variável sepse neonatal precoce foi recategorizada como ausente e tratada (SNTC e SNTCL). A categoria SNA foi retirada das análises em decorrência do seu comportamento ser diferente das demais categorias de sepse (ausente ou SNT) e do número insuficiente de observações para uma análise como uma categoria isolada. Foi realizada a avaliação da evolução para sepse neonatal tardia e óbito segundo os grupos sepse neonatal precoce ausente e tratada. A análise bivariada entre as variáveis

independentes e a sepse neonatal precoce tratada foram realizadas por meio da Regressão de Poisson com variância robusta, obtendo-se estimativas do Risco Relativo (RR_b) bruto e dos seus respectivos Intervalos de Confiança de 95% (IC95%).

Para a análise multivariada, foram utilizadas as variáveis independentes dos blocos I e II, que cumpriram os seguintes critérios: valor de $p \leq 20\%$ (pelo teste de Wald); perda inferior a 10%; e o pressuposto de independência entre as variáveis. Os modelos foram comparados pelo critério de Akaike, e a adequação foi avaliada pelo teste qui-quadrado. Para todos os testes e para permanência das variáveis no modelo final, foi utilizado o valor de $p \leq 0,05$. O programa Stata, versão 15.1 (*Stata Corporation, College Station, USA*), foi utilizado para as análises dos dados.

Esta pesquisa foi realizada levando em consideração a garantia dos princípios éticos e legais que regem a pesquisa em seres humanos, preconizados nas Resoluções nº 466/2012, 510/2016 e nº 580/2018 do Ministério da Saúde, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 42401920.0.0000.5049, no dia 05 de fevereiro de 2018.

RESULTADOS

Durante os dois anos de estudo, foram admitidos 592 prematuros nas UTINs, sendo excluídos 37 por possuírem malformações congênitas, e 155 prontuários não foram localizados, permanecendo amostra de 400 prematuros. Os prontuários não localizados foram avaliados como possíveis perdas. Não se verificou a ocorrência de perda diferencial, não sendo necessária a utilização de fatores de calibração para a condução das demais análises. Foram analisadas as seguintes variáveis: hospital de origem ($p=0,261$); peso ao nascer ($p=0,917$); idade gestacional ($p=0,948$); óbito ($p=0,939$); e segundo os anos de 2016 e 2017 ($p=0,827$).

Para o presente estudo, foram incluídos 268 prematuros. Quanto às características maternas, a maioria das mães tinha idade maior que 20 anos, viva sem companheiro e evoluiu para parto cesariana. Das características dos prematuros e assistência neonatal, a maioria era do sexo masculino, classificada como prematuros moderados/tardios, tinha peso acima de 1.500 g, com Apgar do 5º minuto maior ou igual a 7 e hipotérmica na admissão nas UTINs (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição das características da população dos prematuros (n= 268). Vitória da Conquista, BA, Brasil, 2016/2017

Variáveis	n	%
Idade da mãe		

< 20 anos	44	16,4
≥ 20 anos	224	83,6
Estado civil da mãe		
Com companheiro	113	46,5
Sem companheiro	130	53,5
Trabalho de parto prematuro		
Não	130	50,2
Sim	129	49,8
Síndrome hipertensiva		
Não	179	66,8
Sim	89	33,2
Número de consultas pré-natal		
Até 5	118	50,0
6 e mais	118	50,0
Tipo de parto		
Cesárea	193	72,3
Vaginal	74	27,7
Sexo		
Masculino	143	53,4
Feminino	125	46,6
Idade gestacional nascimento		
Moderado prematuro/prematuro tardio	166	61,9
Muito prematuro	67	25,0
Prematuro extremo	35	13,1
Peso nascimento		
≥ 1.500 g	163	60,8
< 1.500 g	105	39,2
Apgar 5º minuto		
≥7	232	88,2
< 7	31	11,8
Hipotermia na admissão Unidade de Terapia Intensiva Neonatal		
Não	67	32,7
Sim	138	67,3
Sepse neonatal tardia		
Não	205	76,5
Sim	63	23,5
Óbito neonatal		
Não	232	86,6
Sim	36	13,4

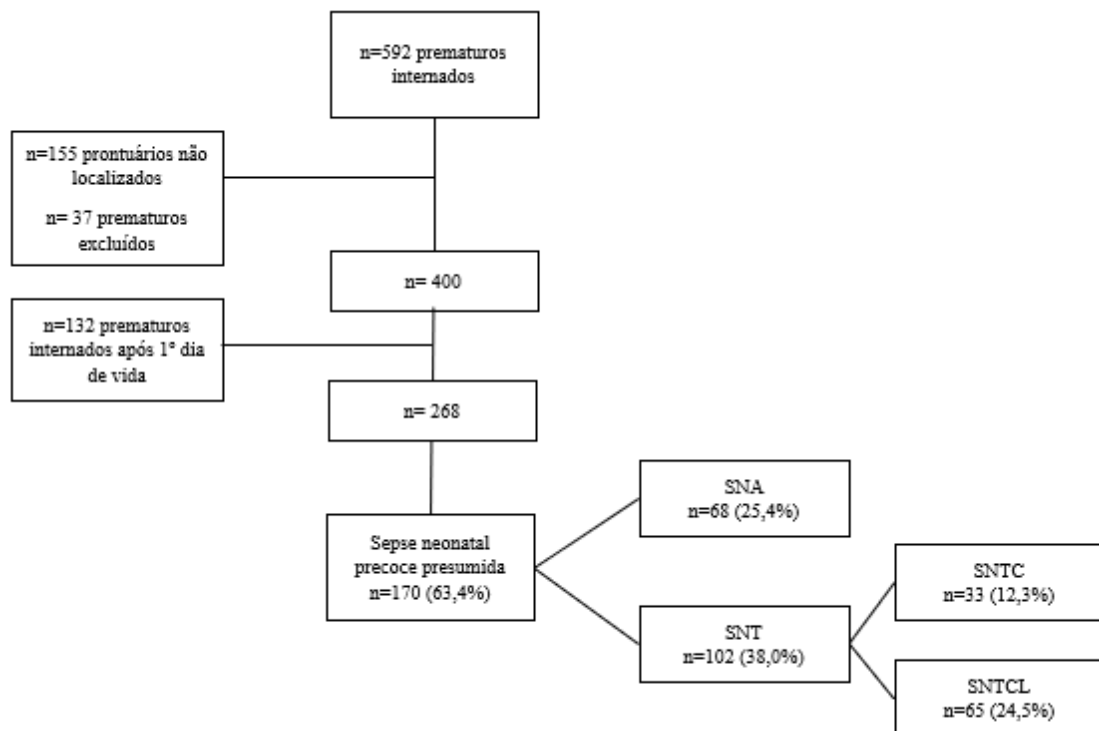
Nota: os autores de acordo com Coorte Nascer Prematuro, 2016/2017.

Foram evidenciados 14 óbitos de prematuros antes de 4 dias de vida; desses, nove tiveram como causa *mortis* (declaração de óbito) a sepse precoce ou choque séptico. Esses pacientes foram retirados do grupo SNA e incluídos nos grupos SNTC ou SNTCL. Para realizar avaliação de sensibilidade, as análises foram repetidas, excluindo esses nove

recém-nascidos, e não ocorreram diferenças entre os resultados. Optou-se, então, por mantê-los nas análises.

Tiveram SPP 170 (63,4%) (IC95%: 57,4-69,0) prematuros, sendo 68 (25,4%) (IC95%: 20,4-30,9) por SNA e 102 (38,0%) (IC95%: 32,4-44,0) por SNT. Do total de prematuros do estudo (268), 33 (12,3%) (IC95%: 8,8-16,8) tiveram SNTC, e 65 (24,5%) (IC95%: 20,8-31,3) apresentaram SNTCL (Figura 1).

Figura 1. Prematuros admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais e sua distribuição de acordo com a evolução, como sepse neonatal afastada, sepse neonatal tratada, sepse neonatal tratada por alterações clínicas, sepse neonatal tratada por alterações clínicas e pelo menos uma alteração laboratorial



Nota: os autores de acordo com Coorte Nascer Prematuro, 2016/2017.

Na comparação entre os grupos e as variáveis dos blocos I e II, verificou-se que há associação entre a idade materna ($p=0,008$), síndrome hipertensiva ($p=0,014$), trabalho de parto prematuro ($p=0,013$), tipo de parto ($p < 0,001$), idade gestacional de nascimento ($p < 0,001$), peso de nascimento ($p < 0,001$) e Apgar 5º minuto ($p=0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das variáveis dos blocos I e II de acordo com os seguintes grupos de sepse neonatal precoce, como ausente, afastada, tratada com alterações clínicas e tratada com alterações clínicas e laboratoriais, valor de p (n=268). Vitória da Conquista, BA, Brasil, 2016/2017

	Sepse neonatal precoce tratada								Valor de p*
	Ausente		Sepse neonatal precoce afastada		com alterações clínicas		Com alterações clínicas e laboratoriais		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Idade									0,008
< 20 anos	7	15,9	18	40,9	5	11,4	14	31,8	
≥ 20 anos	91	40,6	50	22,3	28	12,5	55	24,6	
Estado civil									0,080
Com companheiro	51	45,1	27	23,9	11	9,7	24	21,3	
Sem companheiro	38	29,2	37	28,5	18	13,8	37	28,5	
Síndrome hipertensiva									0,014
Não	55	30,7	54	30,2	21	11,7	49	27,4	
Sim	43	48,3	14	15,7	12	13,5	20	22,5	
Consultas pré-natal									0,077
Até 5	36	30,5	33	28,0	15	12,7	34	28,8	
6 e mais	55	46,6	28	23,7	12	10,2	23	19,5	
Trabalho de parto prematuro									0,013
Não	59	45,4	32	24,6	10	7,7	29	22,3	
Sim	36	27,9	34	26,4	21	16,3	38	29,4	
Tipo de parto									< 0,001
Cesárea	90	46,6	47	24,4	17	8,8	39	20,2	
Vaginal	8	10,8	21	28,4	16	21,6	29	39,2	
Sexo									0,087
Masculino	51	35,6	43	30,1	12	8,4	37	25,9	
Feminino	47	37,6	25	20,0	21	16,8	32	25,6	

Idade gestacional									< 0,001
Prematuro moderado/tardio	84	50,6	41	24,7	11	6,6	30	18,1	
Muito prematuro	12	17,9	17	31,3	15	19,4	23	31,4	
Prematuro extremo	2	5,7	10	28,6	7	20,0	16	45,7	
Peso nascimento									< 0,001
≥ 1.500 g	77	47,2	44	27,0	11	6,7	31	19,0	
< 1.500 g	21	20,0	24	22,9	22	20,9	30	36,2	
Apgar 5º minuto									0,001
≥7	94	40,5	59	25,4	18	7,8	61	26,3	
<7	4	12,9	7	22,6	12	38,7	8	25,8	
Hipotermia na admissão									0,606
Não	26	38,8	19	28,4	8	11,9	14	20,9	
Sim	55	39,9	29	21,0	16	11,6	38	27,5	

*Teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher.

A análise bivariada das variáveis do bloco I demonstrou maior risco para SNT as mães com menos de 20 anos de idade, que viviam sem companheiro, que evoluíram para trabalho de parto prematuro e que tiveram parto vaginal. E como fator de proteção para o desfecho incluiu mães com alguma síndrome hipertensiva durante a gestação e que realizaram seis e mais consultas de pré-natal. Em relação às variáveis do bloco II, evidenciaram-se associação positiva, idade gestacional menor que 32 semanas, peso de nascimento menor que 1.500 g e Apgar 5º minuto menor que 7.

As variáveis idade materna, síndrome hipertensiva na gestação, tipo de parto, idade gestacional, peso no nascimento e Apgar 5º minuto preencheram os critérios adotados e foram incluídas em bloco na análise multivariada. Após ajuste, nascer de parto vaginal, com idade gestacional menor que 32 semanas e Apgar 5º minuto menor que 7 permaneceram significativamente associadas ao desfecho (Tabela 3).

Tabela 3. Resultado da análise bivariada e multivariada entre as variáveis independentes dos blocos I e II e a sepse neonatal tratada, risco relativo bruto e ajustado com seus respectivos Intervalos de Confiança de 95% (n = 200). Vitória da Conquista, BA, Brasil, 2016/2017

Variáveis	RR bruto	IC95%	RR ajustado	IC95%
Idade da mãe				
≥ 20 anos	1,00		-	-
< 20 anos	1,53	1,15-2,02	-	-
Estado civil da mãe				
Com companheiro	1,00	-		
Sem companheiro	1,45	1,06-1,97		
Trabalho de parto prematuro				
Não	1,00	-		
Sim	1,56	1,16-2,08		
Síndrome hipertensiva				
Não	1,00	-	-	-
Sim	0,76	0,56-1,03	-	-
Número de consultas pré-natal				
Até 5	1,00	-		
6 e mais	0,67	0,49-0,92		
Tipo de parto				
Cesárea	1,00	-	1,00	-
Vaginal	2,21	1,74-2,80	1,53	1,19-1,97
Sexo				
Masculino	1,00	-		
Feminino	1,08	0,82-1,42		
Idade gestacional				
Prematuro moderado/tardio	1,00	-	1,00	-
Muito prematuro	2,31	1,72-3,11	1,86	1,35-2,57
Prematuro extremo	2,80	2,12-3,69	2,16	1,59-2,94
Peso de nascimento				

≥ 1.500 g	1,00	-	-	-
< 1.500 g	2,09	1,59-2,76	-	-
Apgar 5º minuto				
≥7	1,00		1,00	-
< 7	1,82	1,43-2,32	1,45	1,14-1,83
Hipotermia na admissão				
Não	1,00	-		
Sim	1,08	0,75-1,55		

Nota: RR: risco relativo; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Evoluíram para sepse neonatal tardia e óbito neonatal 41 (40,2%) e 25 (24,5%) dos prematuros, respectivamente, que tiveram SNT. As duas condições analisadas se associaram significativamente com o desfecho (Tabela 4).

Tabela 4. Evolução dos prematuros dos grupos sepse neonatal precoce ausente e tratada segundo evolução para sepse neonatal tardia e óbito neonatal, valor de p, risco relativo bruto com seus respectivos Intervalos de Confiança de 95% (n=200). Vitória da Conquista, BA, Brasil, 2016/2017

Variáveis	Sepse neonatal tardia		Óbito neonatal					
	Não	Sim	Valor de p*	RRb (IC95%)	Não	Sim	Valor de p*	RRb (IC95%)
	n (%)	n (%)	< 0,001	6,56 (2,91-14,79)	n (%)	n (%)	< 0,001	12,00 (2,91-49,53)
Sepse neonatal precoce ausente	92(93,9)	6(6,1)			96(98,0)	2(2,0)		
Sepse neonatal precoce tratada	61(59,8)	41(40,2)			77(75,5)	25(24,5)		

Nota: *Teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher; RRb: risco relativo bruto; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

DISCUSSÃO

Esta pesquisa demonstra as dificuldades enfrentadas no manejo da sepse neonatal precoce nos prematuros, verificando-se que a maioria deles teve sinais e sintomas clínicos que motivaram a introdução de antimicrobianos. Em decorrência do rigoroso acompanhamento clínico e laboratorial, foi possível suspender os antibióticos em 25,4% dos casos. Resultados distintos foram verificados pela RBPN, em que 74,3% dos prematuros não necessitaram de antibióticos nas primeiras 48 horas de vida, sendo possível interrompê-los em 44% dos casos com 48-72 horas. Isso demonstra o impacto das estratégias utilizadas na instituição para uso racional de antimicrobianos.²

Apesar da rotina nas unidades da coleta de hemocultura antes do início de antibióticos, não foi detectado nenhum resultado positivo de cultura, tornando mais difícil a precisão diagnóstica. A obtenção de volume de sangue insuficiente (pela prematuridade) e ausência de sistemas automatizados (por carência de frascos nos serviços públicos) em todas as culturas podem ter influenciado os resultados. Nenhum resultado parecido com essa coorte foi identificado. Os estudos internacionais e nacionais demonstram baixa positividade das culturas na sepse neonatal precoce, sendo de 5,93% na Índia (2017),¹⁸ 2,9% em Uberlândia (2011)¹⁵ e 1,3% em Campinas (2006-2017).²

Verificou-se que 12,3% dos prematuros tratados não tiveram alteração laboratorial identificada e foram tratados pelas manifestações clínicas. Há dificuldade na precisão diagnóstica, pois os sinais e sintomas podem ser mínimos ou inespecíficos e confundidos com outras síndromes inflamatórias não infecciosas, e os testes diagnósticos apresentam baixo valor preditivo positivo. Então, a decisão em tratar um recém-nascido depende, também, de outros fatores, como, a presença de fatores de risco materno, a frequência das observações e o grau de prematuridade do recém-nascido.^{2,9,10}

A incidência da sepse precoce, nesta coorte, foi semelhante ao verificado em hospitais públicos da Etiópia no ano de 2019 (38%),¹³ porém elevada quando comparada com outras pesquisas. Na Inglaterra, a incidência em prematuros extremos (2007-1016) foi de 3,7%.⁸ No Brasil, em 2011, 8,5% dos neonatos apresentaram o referido desfecho.¹⁵

Vale ressaltar as diferenças metodológicas encontradas em diversas pesquisas sobre essa temática. Alguns estudos englobam apenas a SNC através de cultura e outros incluem todos os neonatos, o que dificultou o aspecto comparativo. Também em relação

ao cálculo da incidência da sepse, a maioria das fontes demonstra as taxas para cada 1.000 nascidos vivos.

Nesta coorte, nascer de parto vaginal manteve-se como fator independente para sepse precoce. Tal achado também foi evidenciado em outros estudos.^{12,19} Essa via de parto pode associar-se com a ruptura prolongada das membranas amnióticas (> 18 horas), com a corioamnionite ou exposição pelo EGB.^{11,13} Nessa coorte, nascer com idade gestacional inferior a 32 semanas associou-se com aumento do risco de sepse precoce, o que pode ser corroborado por diversas pesquisas internacionais e nacionais.^{2,10,13, 20,21} É conhecido que os prematuros apresentam disfunção imunológica devido à ausência de transferência transplacentária materna de IgG, respostas celulares imaturas, deficiências de proteínas e peptídeos solúveis.²¹

Nascer com Apgar do 5º minuto menor do que 7 acarretou 45% maior risco de sepse precoce. Houve resultado semelhante em hospitais públicos do Sul da Etiópia.¹² Tal associação pode ser explicada em decorrência da asfixia perinatal acarretar insulto imunológico, contribuindo para piora da resposta no combate a infecções em prematuros já com *status* imune inato prejudicado.^{11, 22}

Verificou-se que os prematuros com sepse neonatal precoce apresentaram risco 6,5 e 12,0 vezes de evolução para sepse tardia e óbito neonatal, respectivamente. Tais achados corroboram a pesquisa realizada pelo *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*, que acompanhou prematuros tratados para sepse precoce. A presença desse diagnóstico associou-se à sepse tardia, enterocolite necrosante e óbito.²³

Seguindo as recomendações do Ministério da Saúde, não existe a rotina do rastreamento do EGB nos pré-natais realizados pelo Sistema Único de Saúde dessa região.²⁴ O que contribui para o desconhecimento da prevalência da colonização das gestantes por esse agente, aliado à negatividade de todas as hemoculturas, acarretou dificuldades na identificação dos micro-organismos responsáveis pela sepse. Com o intuito de esclarecer tal lacuna, estudo pioneiro realizado nesta cidade rastreou o EGB em gestantes e identificou uma prevalência de 18,1%, ressaltando a importância da implementação dessa rotina na prática dos pré-natais da rede pública.²⁵

Entre as limitações do estudo, destaca-se o desenho retrospectivo com possível viés de informação, além da não obtenção de algumas variáveis maternas importantes

para o desfecho estudado, como tempo de ruptura das membranas amnióticas, *status* da colonização pelo EGB, uso de antimicrobianos pela mãe e diagnóstico de corioamnionite.

A sepse neonatal precoce constitui um dos principais diagnósticos em UTIN. Sua condução é também um dos maiores desafios dentro da neonatologia, dado que os sintomas e sinais clínicos são inespecíficos, principalmente nos prematuros, podendo confundir com quadros não infecciosos, aliado à baixa sensibilidade dos exames laboratoriais. Nesta coorte, identificou-se elevada incidência de SNT, com a maioria dos prematuros necessitando de antibióticos após o nascimento e não sendo isolado nenhum micro-organismo nas hemoculturas. Destacam-se como fatores de risco independentes para a sepse neonatal precoce nascer de parto vaginal, com idade gestacional inferior a 32 semanas e Apgar do 5º minuto abaixo de 7. Além disso, a sepse precoce se comportou como fator de risco para sepse neonatal tardia e óbito. Tais achados demonstram a necessidade de melhoria da qualidade da assistência pré-natal, estratégias na prevenção da prematuridade, além do manejo durante o nascimento para evitar a asfixia perinatal.

REFERÊNCIAS

1. Teixeira JAM, Araujo WRM, Maranhão AGK et al. Mortalidade no primeiro dia de vida: tendências, causas de óbito e evitabilidade em oito Unidades da Federação brasileira, entre 2010 e 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2019; 28, e2018132. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742019000100006>.
2. Caldas JPDS, Montera LC, Calil R, et al. Temporal trend in early sepsis in a very low birth weight infants' cohort: an opportunity for a rational antimicrobial use. *Jornal de Pediatria* 2021; 97: 414-419. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.07.006>.
3. Lansky S, Friche AAL, Silva AAM, et al. Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. *Cad Saude Publica* 2014; 30:S192-S207. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00133213>.
4. Carlo WA, Travers CP. Maternal and neonatal mortality: time to act. *J Pediatr* 2016; 92(6):543-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.08.001>.
5. Klein JO. Bacteriology of neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet] 1990 [citado 2023 mai 6]; 9: 777-778. Disponível em: https://journals.lww.com/pidj/Citation/1990/10000/Bacteriology_of_neonatal_sepsis.39.aspx
6. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, et al. Early-onset neonatal sepsis. *Clinical Microbiology Reviews* 2014; 27(1): 21-47. <https://doi.org/10.1128/cmr.00031-13>.

7. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2011; 30(11): 937. <https://doi.org/10.1097%2FINF.0b013e318223bad2>
8. Boel L, Banerjee S, Clark M, et al. Temporal trends of care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm infants over 10-years in South Wales, UK. *Scientific Reports* 2020; 10(1):1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75749-4>.
9. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2020; 54(2): 142-158. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.00236>
10. Flannery DD, Mukhopadhyay, S, Morales KH, et al. Delivery characteristics and the risk of early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2022; 149(2): e2021052900. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052900>.
11. ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS). Gerência Geral e Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES). Critérios Diagnósticos de Infecção Associada à Assistência à Saúde-Neonatologia, volume 3. Brasília: Ministério da Saúde [Internet] 2017 [citado 2023 fev 5]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_diagnosticos_infecoes_assistencia_saude_neonatologia.pdf
12. Teshome G, Kabthamer RH, Abebe M, et al. Factors associated with early onset neonatal sepsis among neonates in public hospitals of Sidama region, Southern Ethiopia, 2021: Unmatched case control study. *Annals of Medicine and Surgery* 2022; 81:104559. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104559>
13. Akalu TY, Aynalem YA, Shiferaw WS, et al. Prevalence and determinants of early onset neonatal sepsis at two selected public referral hospitals in the Northwest Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Pediatrics* 2023; 23(1): 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03824-y>.
14. Sands K, Spiller OB, Thomson K, et al. Early-onset neonatal sepsis in low-and middle-income countries: Current challenges and future opportunities. *Infection and Drug Resistance* 2022; 15: 933-946. <https://doi.org/10.2147/IDR.S294156>.
15. Barbosa NG, Reis H, Resende DS, et al. Sepsis neonatal precoce em unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital universitário terciário. *Pediatr. Mod* [Internet] 2014 [citado 2023 fev 10]; 50(4). Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-712046>
16. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine* 2014; 15(6): 523. <https://doi.org/10.1097/pcc.000000000000157>.
17. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *Jornal de Pediatria* 2020; 96: 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.10.004>.

18. Meshram RM, Gajimwar VS, Bhongade SD. Predictors of mortality in outborns with neonatal sepsis: A prospective observational study. *Nigerian Postgraduate Medical Journal* 2019; 26(4): 216. https://doi.org/10.4103/npmj.npmj_91_19.
19. Gómez JL, González SC. Asociación de factores obstétricos y neonatales con casos de sepsis neonatal temprana. Cartagena, Colombia. *Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]* 2018 [citado 2022 dez 10]; 17(5): 750-763. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revhabciemed/hcm-2018/hcm185j.pdf>
20. Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Frontiers in Neuroscience* 2013; 7: 79. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00079>.
21. Palatnik A, Liu LY, Lee A, et al. Predictors of early-onset neonatal sepsis or death among newborns born at < 32 weeks of gestation. *Journal of Perinatology* 2019; 39(7): 949-955. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0395-9>.
22. Yismaw AE, Abebil TY, Biweta MA, et al. Proportion of neonatal sepsis and determinant factors among neonates admitted in University of Gondar comprehensive specialized hospital neonatal Intensive care unit Northwest Ethiopia. *BMC Research Notes* 2019; 12(1): 1-5. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4587-3>
23. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *The Journal of Pediatrics* 2011; 159(5): 720-725. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.05.033>.
24. BRASIL. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica. Atenção ao Pré-Natal de Baixo Risco. Secretaria de Atenção à Saúde. Volume 32. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. [citado 2023 jan 15]. 311.p. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf
25. Oliveira TVLD, Santana FAF, Souza CL, et al. Prevalência e fatores associados a colonização por estreptococo do grupo B em gestantes. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* 2021; 20: 1165-1172. <https://doi.org/10.1590/1806-93042020000400013>.

Contribuições dos autores:

Raquel Cristina Gomes Lima contribuiu para a administração do projeto, pesquisa bibliográfica, redação do resumo, introdução, metodologia, discussão, interpretação e descrição dos resultados, elaboração de tabelas, conclusões, revisão e estatísticas.

Danielle Souto de Medeiros contribuiu para a administração do projeto, pesquisa bibliográfica, redação do resumo, introdução, metodologia, discussão, interpretação e descrição dos resultados, elaboração de tabelas, conclusões, revisão e estatísticas

Verônica Cheles Vieira contribuiu para a redação do resumo, metodologia, interpretação dos resultados, conclusões, revisão e estatísticas. **Carla Silvana de Oliveira e Silva**

contribuiu para a pesquisa bibliográfica, redação do resumo, introdução, metodologia, discussão, interpretação e descrição dos resultados, conclusões, revisão e estatísticas.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.