Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Departamento de Puericultura e Pediatria

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**Sepse neonatal precoce em crianças nascidas em serviços de referência de alto e
baixo risco de Ribeirão Preto-SP**

MAEMI CASANAS OKUMURA

Ribeirão Preto

2021

MAEMI CASANAS OKUMURA

**Sepse neonatal precoce em crianças nascidas em serviços de referência de alto e
baixo risco de Ribeirão Preto-SP**

Versão Original

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Marisa Márcia Mussi

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Okumura, Maemi Casanas

Sepse neonatal precoce em crianças nascidas em serviços de referência de alto e baixo risco de Ribeirão Preto-SP. Ribeirão Preto, 2021
82 p.:il

Orientadora: Marisa Márcia Mussi

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente. Versão original. Inclui bibliografia.

1. Seps neonatal precoce. 2. Estreptococo do grupo B. 3. Incidência. 4. Letalidade. 5. Hemocultura I. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. II. Título

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: OKUMURA, Maemi Casanas

Título: Seps neonatal precoce em crianças nascidas em serviços de referência de alto e
baixo risco de Ribeirão Preto-SP

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do
Adolescente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Dedico este trabalho a todos os professores que passaram pela minha formação, desde a Lua Nova, Módulo, FAMEB, Residência até a pós-graduação na USP- Ribeirão Preto. Dedico em especial à Prof^a Angelina Acosta por ter plantado em mim a semente do gosto pelo trabalho científico, e à Prof^a Marisa Mussi por me permitir consolidar e aplicar este gosto na minha área de atuação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, Emilia Okumura e à minha tia, Alice Okumura por serem as grandes “culpadas” por ter chegado aonde cheguei, é graças ao amor e ao que aprendi com vocês que sempre me dediquei tanto. Este título é de vocês.

À minha avó, Hiroko Okumura, pelo carinho constante e a meu avô, Takechi Okumura (*in memoriam*) que apesar de não ter recebido educação formal, era um leitor nato e motivou toda a família ao conhecimento e à leitura. A meu padrasto Lindberg Macedo pelo amor, cuidado, por sempre colocar mais alegria e mais música em nossas vidas.

Às minhas “MigaxPk”, amigas da vida inteira, por serem as irmãs que eu não tive e estarem sempre ao meu lado. À Camila Teixeira que foi tão essencial na minha transição de Ribeirão Preto para Salvador, obrigada pela, amizade, parceria e pelo carinho.

À Renan Oliveira que tão rápido passou a ser meu conforto e calma, obrigada pelo amor, por cuidar de mim, por sempre me estimular, torcer e entender quando precisei parar para me dedicar ao trabalho.

Agradeço aos meus companheiros de residência, Luís Kanhiti Jr, Laura Dutra, Melina Fayad, Daniela Nanni e Nathália Melo e ao Dr Gerson Crott pela amizade, pela união e por estarem sempre me motivando, não teria começado o mestrado no R4 sem o apoio de vocês.

Aos meus queridos colegas do Hospital Aliança, meu agradecimento por toda ajuda nas trocas e pela torcida. À minha chefe, Dra Katiaci Araújo, obrigada pela compreensão e pelo estímulo constante nesta caminhada e às minhas amigas Gabriela Rios, Ana Carmen Dias, Fernanda Jesuíno e Júlia Leal minha eterna gratidão por tanto companheirismo, tornarem tudo mais leve e mais divertido e não me deixarem desistir nos períodos mais conturbados. À Louise Cavalcante pelo suporte, carinho e incentivo, principalmente no curto período de conciliação do mestrado com o trabalho na Maternidade Climério de Oliveira.

À Profª Angelina Acosta, minha primeira e eterna orientadora e primeiro estímulo à vida acadêmica, obrigada pela amizade, pelos conselhos e por ser sempre uma das minhas maiores incentivadoras nesta caminhada, mesmo de longe.

À Vera Hamanaka por toda a paciência, zelo e dedicação conosco, alunos da pós-graduação, minha gratidão imensa pelo profissionalismo e por tornar tudo viável e claro. À querida Waleska Rodrigues, agora Doutora, que foi tão parceira e me ajudou tanto nestes 3 anos de pós.

Por fim, à Professora Marisa, meu agradecimento por acreditar no meu trabalho e no meu potencial mesmo com meu retorno à Salvador; pelo aprendizado imensurável nestes quase três anos de pós graduação além dos quatro anos de residência. Obrigada por me fazer refletir não apenas sobre o trabalho em si mas também sobre a carreira e como usar meu conhecimento na nossa especialidade. Eu não poderia ter tido uma orientadora mais dedicada, atenciosa e didática, obrigada por tudo!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

“.. aqueles que renunciam à liberdade em troca de promessas de segurança acabarão
sem uma nem a outra.”

George Orwell, *A revolução dos Bichos*

RESUMO

OKUMURA, M. C. Sepsis neonatal precoce em crianças nascidas em serviços de referência de alto e baixo risco de Ribeirão Preto-SP. 2021. 82f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2021

Introdução: A sepsis de início precoce (SIP) quando presente no período neonatal associa-se à elevada morbidade e mortalidade. O *Streptococcus* beta hemolítico do Grupo B (SGB) vem se mantendo como o principal agente associado a esta condição desde meados do século XX. Diferentemente de países desenvolvidos, o Brasil não pratica universalmente a profilaxia antibacteriana em gestantes colonizadas por esse agente para prevenção da SIP. Para manejar recém-nascidos (RNs) sob risco de infecção com abordagem mais restritiva ao uso de antibacterianos, é necessário conhecer a incidência de SIP em diferentes populações.

Objetivo: Calcular a incidência de SIP (por SGB e outros agentes) em RNs assistidos em um centro de referência terciária e em uma maternidade de baixo risco, ambos localizados em Ribeirão Preto-SP.

Metodologia: Estudo de incidência, retrospectivo a partir de duas coortes de (RNs) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP), de 2009 a 2017, e do Centro de Referência em Saúde da Mulher (MATER), de 2012 a 2017. Apenas na MATER há protocolo estabelecido para profilaxia periparto com antibiótico terapia para prevenção de SIP. Os dados foram obtidos a partir de prontuário médico informatizado e do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC). Entre todos os nascidos vivos, analisaram-se aqueles que, segundo os protocolos vigentes, foram triados para SIP e possuíam hemoculturas coletadas nas primeiras 72 horas de vida. Foram considerados portadores de SIP aqueles RNs com hemocultura positiva e sinal clínico compatível com SIP, com uso de antibióticoterapia por pelo menos 7 dias ou óbito durante o tratamento. Foram calculadas as incidências cumulativas gerais de SIP além das incidências por agentes infecciosos (SGB e outros agentes), por faixa de idade gestacional (IG) e peso ao nascer.

Resultados: Entre 17984 nascidos vivos na MATER e 15849 no HC-FMRP, houve 20 e 63 RNs com SIP confirmada, respectivamente. A incidência de SIP por todos os agentes na MATER foi de 1,1/1000 nascidos vivos e por SGB foi de 0,4/mil nascidos vivos enquanto no HC-FMRP foram de 4,0/1000 nascidos vivos e 1,8/1000 nascidos vivos, respectivamente. Entre os menores de 34 semanas de IG, a incidência de SIP, por todos os agentes, foi de 8,7/1000 nascidos vivos na MATER e 15,1/1000 nascidos vivos no HC-FMRP. O agente infeccioso mais frequente nos dois serviços foi o SGB seguido por *Staphylococcus* coagulase-negativo. O sinal clínico mais observado foi o desconforto respiratório, tanto para aqueles com SIP por SGB como por outros agentes. A letalidade por SIP observada foi de 5% na MATER e 22,2% no HC-FMRP, para todos os agentes.

Conclusão: A incidência de SIP em RNs dos dois serviços se compara ao reportado na década de 1990 em países desenvolvidos, previamente às recomendações de profilaxia antibiótica periparto para a prevenção de SGB nesses países. Dessa forma, o manejo de RNs nesses cenários deverá considerar a alta incidência de infecção. Destaca-se a importância de instituição de rotinas bem estabelecidas para prevenção de SIP causada pelo SGB.

Palavras-chave: Sepsis neonatal precoce, *Streptococcus* beta hemolítico do Grupo B, Incidência, Letalidade, Hemocultura

ABSTRACT

OKUMURA, M. C. Early neonatal sepsis in children born in high and low risk referral services in Ribeirão Preto-SP. 2021. 82f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2021

Introduction: Early onset sepsis (EOS) when present in the neonatal period is associated with high morbidity and mortality. Group B Streptococcus (GBS) has been the main agent associated with this condition since the mid-twentieth century. Unlike developed countries, Brazil does not universally practice antibacterial prophylaxis in pregnant women colonized by this agent to prevent EOS. To manage newborn infants at risk of EOS with a restrictive antibiotic approach, it is essential to establish the incidence rate of EOS in different populations.

Não

Objective: To estimate the incidence of EOS (by GBS and other agents) in newborn infants cared at a tertiary referral center and in a low-risk maternity, both situated in Ribeirão Preto-SP.

Method: Retrospective incidence study, based on two cohorts of newborns (NBs) at the “Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto” (HC-FMRP), from 2009 to 2017, and the “Centro de Referência em Saúde da Mulher” (MATER), from 2012 to 2017. Only at MATER a protocol for peripartum prophylaxis with antibiotic therapy for the prevention of EOS is established. Data were obtained from electronic medical records and the “Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos” (SINASC). Among all live birth infants, we evaluated those who were screened for EOS according to established guidelines, and had blood cultures collected in the first 72 hours of life. We considered EOS confirmed in those infants with positive blood cultures and clinical sign compatible with EOS, who used antibiotic therapy for at least 7 days or died during treatment. Overall cumulative incidences of EOS were calculated in addition to incidences by infectious agents (GBS and other agents), by gestational age (GA) and birth weight.

Results: Among 17984 live births registered at MATER and 15849 at HC-FMRP there were 20 and 63 infants with confirmed SIP, respectively. The incidence of EOS by all agents at MATER was 1.1/1000 live births and by GBS 0.4/1000 live births, while at HC-FMRP it was 4.0/1000 and 1.8 /1000 respectively. Among NBs under 34 weeks of gestational age, the incidence of EOS, by all agents, was 8.7/1000 live births at MATER and 15.1/1000 live births at HC-FMRP. The most frequent infectious agent in both services was GBS, followed by coagulase-negative Staphylococcus. The most common clinical sign observed was respiratory distress, both for those with EOS due to GBS and other agents. The lethality rate by SIP was 5% in MATER and 22.2% in HC-FMRP, for all agents.

Conclusion: The incidence of EOS in NB from both services is comparable to that reported in the 1990s in developed countries prior to the guidelines for peripartum antibiotic prophylaxis for prevention of EOS by GBS. So, the high incidence rates of EOS must be considered for the management of newborns in these settings. We highlight the relevance of implementing well-established routines for preventing SIP caused by SGB.

Keywords: Early onset neonatal sepsis, Group B Streptococcus, Incidence, Lethality rate, Blood culture

SUMÁRIO

RESUMO	9
ABSTRACT	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	16
1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Sepses neonatal precoce.....	17
1.2. Incidência de sepses neonatal de início precoce	20
1.3. Qual a relevância em se conhecer a incidência de sepses precoce em diferentes populações?	29
2. OBJETIVO	31
2.1. Objetivo principal.....	31
2.2. Objetivos secundários.....	31
3. MÉTODOS	32
3.1. População de estudo e critérios de inclusão	32
3.2. Fontes, obtenção e manejo de dados	34
3.3. Critérios diagnósticos de sepses neonatal precoce	35
3.4. Análise de dados.....	36
3.5. Aprovação do comitê de ética	36
4. RESULTADOS	38
4.1. Características demográficas e perinatais dos binômios assistidos nos serviços.....	38
4.2. Incidências de SIP: geral, por SGB e todos os agentes.....	41
4.3. Preditores de confirmação de sepses de início precoce entre os recém-nascidos triados.....	46
4.3.1 Características gerais dos recém-nascidos triados para SIP e daqueles com SIP confirmada	46
4.3.2 Risco relativo para SIP confirmada entre os pacientes triados para sepses precoce de acordo com características demográficas e perinatais.....	49
4.4. Distribuição comparativa de características de risco para SIP em recém-nascidos com SIP causada por SGB e SIP causada por outros agentes	51
4.5. Uso de profilaxia para SGB nas mães sob risco.....	52
4.6. Sinais de SIP observados nas crianças com sepses confirmada.....	53
4.7. Letalidade	55
5. DISCUSSÃO	56
6. CONCLUSÕES	65
REFERÊNCIAS	66

ANEXOS.....	77
--------------------	-----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos maternos de todas as crianças nascidas vivas na MATER e HC-FMRP.....	39
Tabela 2. Dados perinatais das crianças nascidas vivas na MATER e HC-FMRP	40
Tabela 3. Incidência de Sepses de Início Precoce (por mil nascidos vivos) em neonatos nascidos na MATER segundo a idade gestacional e o tipo de agente (SGB, outros agentes e todos os agentes).....	42
Tabela 4. Incidência de Sepses de Início Precoce (por mil nascidos vivos) em neonatos nascidos no HC-FMRP segundo a idade gestacional e o tipo de agente (SGB, outros agentes e todos os agentes).....	43
Tabela 5. Dados demográficos maternos e perinatais dos pacientes triados para SIP e com sepses confirmadas segundo o local de nascimento	47
Tabela 6. Dados perinatais dos recém-nascidos triados para SIP e recém-nascidos com SIP confirmada segundo o local de nascimento	48
Tabela 7. Dados demográficos e perinatais maternos dos pacientes com SIP por agente identificado segundo o local do nascimento.....	48
Tabela 8. Risco relativo para SIP confirmada entre os RNs triados para SIP nos dois serviços de acordo com características demográficas e perinatais dos binômios	50
Tabela 9. Razão de prevalência (RP) dos fatores de risco para SIP observados para a ocorrência de SIP por SGB e por outros agentes infecciosos.....	52
Tabela 10. Sinais de sepses nos recém-nascidos com SIP confirmada por faixa de idade gestacional e agentes	54
Tabela 11. Óbitos neonatais ocorridos entre os recém-nascidos triados e portadores de SIP	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Incidência de SIP no Brasil e no Mundo – artigos incluem recém-nascidos a termo e pré-termo 23

Quadro 2. Agentes identificados em hemoculturas dos RNs com SIP confirmada 45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. MATER – Diagrama de Venn para RNs nascidos no serviço, triados para SIP e com SIP confirmada.....	41
Figura 2. HC-FMRP – Diagrama de Venn para RNs nascidos no serviço, triados para SIP e com SIP confirmada.....	41
Figura 3- Incidência de SIP por mil nascidos vivos no HC-FMRP e na MATER – agrupados segundo o agente identificado e duas categorias de idade gestacional (> 34 semanas e < 34 semanas).....	43
Figura 4. Incidência de SIP por SGB no HC-FMRP e MATER em RNs $\geq$ 34 semanas segundo o ano.	44
Figura 5. Incidência de SIP causada por todos os agentes em crianças nascidas na MATER e HC-FMRP segundo categorias de peso ao nascer.	44
Figura 6. Incidência de SIP causada por todos os agentes e por SGB em crianças nascidas no HC-FMRP segundo categorias de idade gestacional	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

EUA - Estados Unidos da América do Norte

HC-FMRP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

IC95% - Intervalo de confiança de 95%

IG – Idade gestacional

IRAS - Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

LI - Limite inferior do intervalo de confiança

LIS - Sistema de Informação Laboratorial

LS - Limite superior do intervalo de confiança

MATER - Centro de Referência em Saúde da Mulher

RN – Recém-nascido

RP – Razão de prevalência

RR – Risco relativo

SGB - *Streptococcus* beta hemolítico do Grupo B

SINASC - Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

SIP – Sepsis de início precoce

SUS – Sistema Único de Saúde

UCI - Unidade de Cuidados Intermediários

UTI – Unidade de terapia intensiva

1. INTRODUÇÃO

1.1. Sepses neonatal precoce

A sepse no período neonatal, quando presente, está associada à elevada morbidade e letalidade e configura um dos cenários clínicos de maior gravidade na rotina de maternidades e unidades de terapia intensiva (UTI) neonatal. Apesar da baixa incidência desta condição, a complexidade do tema relaciona-se aos sinais clínicos inespecíficos apresentados por recém-nascidos (RNs) com infecção e que frequentemente se confundem com outros agravos, o que aumenta a importância do conhecimento sobre fatores de risco na tomada de decisões, havendo falta de consenso na literatura para definição de sepse nesta população. (CORTESE et al., 2016; DHUDASIA; MUKHOPADHYAY; PUOPOLO, 2018; GLEASON; DEVASKAR, 2012; LI et al., 2013; SCHEEL; PERKINS, 2018; WYNN et al., 2014) Apesar do consenso pediátrico sobre sepse, publicado em 2005 incluir RNs a termo, o mesmo não foi validado para esta população. (WYNN et al., 2014)

A sepse em RNs designa uma condição sistêmica, seja de origem viral, bacteriana ou fúngica com efeitos hemodinâmicos e clínicos. (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017) Ela pode ser classificada como precoce, geralmente adquirida durante o parto com início de apresentação clínica nas primeiras 72 horas de vida, com variações na literatura que aceitam até o sétimo dia de vida, e tardia, geralmente relacionada à assistência à saúde, com início de apresentação após as primeiras 72 horas ou sete dias de vida. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; CORTESE et al., 2016; GLEASON; DEVASKAR, 2012; SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017) Para critério de notificação para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) em Neonatologia são consideradas precoce, de provável origem materna, quando ocorrem nas primeiras 48 horas de vida. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013)

Acredita-se que as principais vias de contaminação do RN na sepse de início precoce (SIP) sejam as respiratórias, por contato com líquido amniótico contaminado na cavidade amniótica ou no canal de parto e por via hematogênica transplacentária decorrente de infecção sistêmica materna. Por ascensão, bactérias podem alcançar a cavidade amniótica e provocar corioamnionite, evento associado ao início de trabalho de parto, por vezes prematuro, mas com mecanismo ainda pouco esclarecido. (CENTERS

FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; GLEASON; DEVASKAR, 2012)

O principal fator de risco para a SIP é a colonização materna pelo *Streptococcus* beta hemolítico do Grupo B (SGB). O microrganismo foi descrito pela primeira vez em 1887 e já era associado a quadros febris em puérperas no início do século XX. Após um período de alternância entre o SGB, agentes Gram-negativos e Estafilococos como principais agentes nos quadros infecciosos neonatais, o SGB voltou a ter destaque a partir da década de 1950. (FRANCIOSI; KNOSTMAN; ZIMMERMAN, 1973; GEORGE H. MCCRACKEN, 1973)

O primeiro relato de meningite neonatal pelo agente data de 1958, sendo os primeiros relatos da associação da infecção neonatal com a colonização materna pelo mesmo organismo feitos na década seguinte. O cenário motivou a pesquisa de maiores definições quanto aos agentes associados à SIP. Também, várias foram as pesquisas que comprovaram a relação entre a colonização materna pelo SGB e a sepse neonatal. A partir daí, foi possível a redução da incidência de infecção neonatal por esse agente com o uso de antibiótico profilaxia intraparto com penicilina em gestantes sabidamente colonizadas e naquelas com fatores de risco para SIP como bolsa rota prolongada (tempo maior ou igual a 18 horas), filho anterior com SIP, bacteriúria na gestação atual por SGB e suspeita de corioamnionite (ALLARDICE et al., 1982; BOYER KENNETH M, 1986; FRANCIOSI; KNOSTMAN; ZIMMERMAN, 1973; GARLAND; FLIEGNER, 1991; GEORGE H. MCCRACKEN, 1973) a partir de 1996(ACOG, 2011). Essa profilaxia se baseia em evidências que indicam um risco até 25 vezes maior para o desenvolvimento de SIP em um RN cuja mãe apresenta colonização por SGB quando comparada àqueles com genitora não colonizada para o agente. (FIOLO et al., 2012) Aproximadamente 20% a 35% das gestantes são colonizadas pelo SGB nos Estados Unidos da América do Norte. Anterior ao início da profilaxia intraparto, 1%-2% dos RNs filhos de gestantes colonizadas desenvolviam SIP por este microrganismo. (GLEASON; DEVASKAR, 2012)

Anteriormente aos protocolos de profilaxia para SGB, tal agente esteve associado à incidência de SIP que atingia dois a quatro RNs para cada 1000 nascidos vivos nos Estados Unidos da América do Norte (EUA), sendo responsável por 50% dos óbitos de RNs no mesmo país. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; GLEASON; DEVASKAR, 2012) Na última atualização do *Centers for Disease*

Control and Prevention (CDC), divulgada em 2010, há registro de queda da incidência para 0,34-0,37 a cada 1000 nascidos (1,0 por mil nascidos vivos entre prematuros tardios) com 70% dos casos ocorrendo em RNs a termo. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; SCHRAG et al., 2016) Assim, os dados desse país mostram que a sepse precoce por SGB, definida como apresentação clínica até 7 dias de vida pelo CDC, sofreu declínio significativo após o início do programa de profilaxia. (SCHRAG et al., 2002) Já foi demonstrada na literatura a redução na incidência de SIP por SGB em até 10 vezes associada à redução também de SIP por outros agentes mostrando o efeito protetor desta medida profilática intraparto. (GYNECOLOGISTS, 2017) No entanto, não foi obtida redução da incidência da sepse tardia pelo mesmo agente. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; GLEASON; DEVASKAR, 2012)

A queda na incidência de SIP por SGB foi acompanhada por um aumento relativo na incidência de SIP por *Escherichia coli*, o segundo agente mais frequente nos casos de SIP. Outros agentes relacionados à SIP, com variações regionais, condições de vida, nutricionais e hábitos sexuais incluem *Listeria monocitogenica*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Staphilococcus aureus* e coagulase negativo, *Streptococcus pneumoniae* e do Grupo A. (GLEASON; DEVASKAR, 2012; STOLL et al., 2020)

Além da colonização materna por SGB, outros fatores de risco associados à SIP são: prematuridade, ruptura prolongada de membranas amnióticas, mães jovens, filho anterior com sepse por SGB, raça negra, baixos níveis de anticorpo anti-membrana capsular de SGB e febre materna durante o parto. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010)

Os sinais clínicos de SIP em RNs podem ser inespecíficos incluindo desconforto respiratório (desde taquipneia a desconforto com necessidade de suporte ventilatório), distermias, taquicardia, apneia, cianose, intolerância à dieta, distensão abdominal, dentre outros sintomas. Crianças sob risco de infecção demandam, pois, observação clínica atenta, sobretudo nas primeiras 12 horas de vida quando a maioria tende a apresentar os primeiros sinais de infecção podendo cursar para a sepse (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; GLEASON; DEVASKAR, 2012), ou síndrome infecciosa do RN, descrita inicialmente em 1982 (COSTA et al., 2010) que inclui sinais clínicos em associação a critérios laboratoriais sugestivos de infecção bacteriana (Anexo 1).

A confirmação da infecção bacteriana no RN continua sendo um desafio. O teste padrão ouro para identificação da bacteremia em RNs com sepse precoce é a hemocultura. (GLEASON; DEVASKAR, 2012) A incidência da sepse clínica para a sepse confirmada apresentam grande diferença a exemplo do encontrado por Costa e colaboradores (COSTA et al., 2010) cujo estudo relata 13% de sepse clínica (suspeita clínica de sepse sem confirmação com hemocultura) reduzindo-se para 0,75% de sepse quando considerada a confirmação com hemocultura positiva. Também, a coleta adequada (técnica asséptica em sistema fechado) e quantidade mínima de 0,5 a 1ml por amostra coletada são essenciais para confiabilidade desse método, cujas sensibilidade e especificidade aumentam quando coletadas duas amostras em sítios distintos. O uso de métodos automatizados para a detecção de crescimento bacteriano facilitaram a identificação e reduziram o tempo de início para o tratamento direcionado. (BEDFORD RUSSELL; KUMAR, 2015; SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017) Ainda, deve ser levada em consideração a possibilidade de redução na positividade de hemoculturas coletadas de recém-nascidos cujas mães receberam antibiótico profilaxia no período periparto. (GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010; GLEASON; DEVASKAR, 2012)

Outros testes, que indiretamente identificam o desencadeamento da resposta inflamatória, são frequentemente utilizados na prática clínica na tentativa de melhor diagnosticar a infecção bacteriana. A contagem leucocitária e neutrofílica total auxiliam na detecção de uma possível infecção em curso mas sofrem variação de valores a depender do sítio coletado, tempo de vida e condições maternas (febre, hipertensão) e fetais (asfixia perinatal, aspiração de mecônio, idade gestacional (IG)). (WYNN et al., 2014) Dois terços dos RNs com sepse apresentam alguma alteração na contagem de neutrófilos sendo a neutropenia e o aumento na relação entre o número de segmentados imaturos e o total os índices mais sensíveis. (GLEASON; DEVASKAR, 2012) Reagentes de fase aguda (notadamente, Proteína C-reativa e procalcitonina) e mediadores inflamatórios vem sendo estudados, tanto para diagnóstico como para auxílio no tempo de tratamento necessário para sepse. A combinação de métodos melhoram a sensibilidade e especificidade dos testes mas ainda há controvérsias na literatura quanto aos valores de corte e interpretação dos resultados na prática clínica. (GLEASON; DEVASKAR, 2012)

1.2. Incidência de sepse neonatal de início precoce

A incidência de SIP, de suma importância no contexto clínico neonatal, varia por regiões estudadas e quanto aos métodos utilizados para a sua estimativa. Encontram-se dados relativos ao número de nascidos vivos, às admissões na unidade, de base hospitalar ou populacional o que altera a unidade utilizada no cálculo dificultando a comparação entre centros. (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017)

O primeiro grande marco relativo à SIP está relacionado à comparação entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. Os relatos na literatura sobre a incidência de SIP em países em desenvolvimento, segundo sumarizado por Madrid et al (MADRID et al., 2017) em artigo de revisão de 2016, são relativamente mais escassos e abrangem percentuais populacionais menores devido à falta de sistemas de vigilância, sendo que se estima que nestas regiões, apesar de subnotificados, o impacto da SIP seja maior devido a ocorrências de mais partos em domicílio. (GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010; MADRID et al., 2017) Apesar de ser uma região não considerada desenvolvida, foi observada menor incidência regional no sudoeste asiático (0,21/1000 nascidos vivos) o que foi atribuída pelos autores à possível diferença na taxa de colonização materna pelo SGB e por possível subnotificação dos casos devido à elevada taxa de natalidade na região. (MADRID et al., 2017)

Além disso, segundo revisado por Ganatra e colaboradores (GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010), muitos dos artigos que reportam incidência de sepse neonatal em países em desenvolvimento não a diferenciam entre precoce e tardia, sendo frequentemente relatados dados obtidos em determinados hospitais e não populacionais. Outro aspecto importante, ao se analisar a literatura relacionada ao tema, é identificar quando a incidência se refere a crianças sob risco (prematuridade, patologias maternas) e não em base populacional, pois, as maiores incidências relatadas em países desenvolvidos associam-se a grupos selecionados.

Os estudos realizados em países desenvolvidos predominantemente relatam dados de centros que se utilizam protocolos de profilaxia antibiótica periparto, usando bases de dados populacionais, que não são normalmente disponíveis em países pouco desenvolvidos. (GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010; MADRID et al., 2017) Jordan et al (JORDAN et al., 2008) utilizando dados de vigilância multicêntrica americana, utilizada como base para o CDC em revisão de recomendações em 2010, reportou incidência de SIP por SGB de 0,34/1000 nascidos vivos. Outros centros localizados em países desenvolvidos (Reino Unido, Canadá e Dinamarca) reportam incidências de 0,39 a 0,76

para cada 1000 nascidos vivos. (ALHHAZMI; HURTEAU; TYRRELL, 2016; ANDERSEN; CHRISTENSEN; HERTEL, 2004; HEATH et al., 2008) Em avaliação de incidência global por Madrid et al em 2016, foi atribuída à queda da incidência global avaliada anteriormente por Edmond et al em 2012 de 0,43 para 0,41/1000 nascidos vivos à América do Norte e Europa que obtiveram mais de 50% dos centros avaliados utilizando de protocolos de profilaxia anteparto para SGB. (EDMOND et al., 2012; MADRID et al., 2017)

Como mostra a Tabela 1, dos sete estudos brasileiros sobre incidência de SIP encontrados na plataforma PubMed®, o de maior tamanho amostral avaliou 111.241 nascidos vivos durante 10 anos para infecção invasiva por SGB. (VACIOTO et al., 2002) A incidência brasileira para SGB nestes estudos variou de 0,39 a 0,9/1000 nascidos vivos. Já é distinguível, entre os centros brasileiros listados na Tabela, a diferença, na incidência de SIP, entre centros que realizam o rastreio e profilaxia com antibiótico periparto (Vaciloto 2002 – serviço privado) e centros que não o fazem (unidades terciárias ligadas ao SUS).

Quadro 1 - Incidência de SIP no Brasil e no Mundo – artigos incluem recém-nascidos a termo e pré-termo						
Autor	Ano	Metodologia/ Características do estudo	País/ Região	Crítérios para SIP	Profilaxia para SGB?	Incidência/ Letalidade SIP
Freitas (FREITAS; ROMERO, 2017)	2017	Retrospectivo. Maternidade pública terciária. Período de 45 meses.	Brasil/ Brasília	Hemocultura positiva em pacientes em uso de ABT por mais de 5 dias ou que foram a óbito em uso de ABT com menos de 5 dias	Sim	1,9/1000 nascidos vivos (SGB e outros agentes); Letalidade 40%
Barbosa (BARBOSA et al., 2016)	2016	Retrospectivo. Hospital Universitário.	Brasil/ Uberlândia	Sepse clínica com hemocultura positiva para SGB nas primeiras 72 horas.	Não	0,9/1000 nascidos vivos (apenas SGB); Letalidade de 50%.
Evangelista (EVANGELISTA; FREITAS, 2015)	2015	Prospectivo. Unidade neonatal de serviço terciário – Período de 1 ano.	Brasil / Brasília	Sepse clínica com hemocultura positiva para SGB nas primeiras 48 horas	Não	0,63/1000 nascidos vivos (apenas SGB).
Fiolo (FIOLO et al., 2012)	2012	Prospectivo. Hospital Universitário –Período de 5 anos.	Brasil / UNICAMP - Campinas	Sepse clínica com crescimento de SGB em hemocultura, líquido e secreção ocular.	Sim	0,51/1000 nascidos vivos (apenas SGB). Letalidade 44,4%
Costa (COSTA et al., 2010)	2010	Retrospectivo. Período de 4 anos.	Brasil / Instituto Fernandes Filgueira – Rio de Janeiro	Sepse clínica com hemocultura positiva para SGB	Sim	Sepse clínica 13%; sepsse comprovada 0,75% (apenas SGB)

Pinheiro (PINHEIRO et al., 2007)	2007	Prospectivo em unidade terciária. Período de 2 meses.	Brasil / Amazônia	Sepse clínica com hemocultura positiva nas primeiras 48 horas de vida	Sim	53/1000 nascidos vivos (inclui outros agentes, SGB foi o mais frequente com 48,5%)
Vaciloto (VACILOTO et al., 2002)	2002	Estudo retrospectivo, período de 10 anos em Hospital privado.	Brasil / São Paulo	Sepse clínica com hemocultura ou líquido positivo nas primeiras 72 horas de vida	Sim	0,39/ 1000 nascidos vivos (apenas SGB); Letalidade 60%.
Almudeer (ALMUDEER; ALIBRAHIM; GOSADI, 2020)	2020	Retrospectivo. Período de 7 anos.	Arábia Saudita	Hemocultura ou cultura de líquido positiva com até 72 horas de vida e achados clínicos ou laboratoriais que apoiassem a suspeita de infecção	Não refere usou ou não	4,4/1000 nascidos vivos (todos os agentes). Não relata letalidade.
Stoll (STOLL et al., 2020)	2020	Prospectivo. Período de 2 anos, 18 centros de referência neonatal.	Estado Unidos	Hemocultura ou cultura de líquido positiva nas primeiras 72 horas de vida com uso de antibiótico por pelo menos 5 dias.	Sim	1,08/1000 nascidos vivos (todos os agentes). Letalidade de 29% entre prematuros.
Achten (ACHTEN et al., 2020)	2020	Retrospectivo. Período de 2 anos. Estudo nacional.	Suriname	Hemocultura ou cultura de líquido positiva nas primeiras 72 horas de vida	Não refere usou ou não	1,37/1000 nascidos vivos (todos os agentes). Letalidade 25,9%

Braye (BRAYE ID et al., 2019)	2019	Retrospectivo. Período de 11 anos (2006-2016). Distrito em uma cidade Australiana	Australia/New South Wales	Hemocultura ou cultura de líquido positiva com até 72 horas de vida	Sim, a partir de 2006-2008	0,69/1000 nascidos vivos (todos os agentes). Letalidade 17%
Glikman (GLIKMAN et al., 2019)	2019	Retrospectivo. Período de 6 anos. Estudo nacional, 21 centros de saúde (92% de todos os nascidos vivos no período)	Israel	Hemocultura ou cultura de líquido positiva com até 7 dias de vida em pacientes a termo e até 3 dias de vida entre prematuros.	Não é feito de forma universal	0,57/1000 nascidos vivos (todos os agentes). Letalidade 15%
Cailes (CAILES et al., 2018)	2018	Retrospectivo utilizando dados coletados de forma prospectiva por programa de vigilância epidemiológico. Período de 10 anos. Estudo nacional, 30 serviços de neonatologia	Inglaterra e País de Gales	Hemocultura, cultura de líquido ou urina positiva com tratamento com antibiótico realizado por pelo menos 5 dias.	Sim	0,7/1000 nascidos vivos (todos os agentes). Letalidade não reportada.
Herrera (HERRERA et al., 2018)	2018	Retrospectivo. Período de 9 anos.	Uruguai	Hemocultura ou cultura de líquido positiva nas primeiras 72 horas de vida	Protocolo iniciado durante o período de observação do estudo	0,23/1000 nascidos vivos (apenas SGB)
Alhazmi (ALHHAZMI; HURTEAU; TYRRELL, 2016)	2016	Estudo prospectivo, sistema de vigilância. Período de 11 anos.	Canadá	Sepses clínica com fluidos estéreis positivos para SGB nos primeiros 7 dias de vida.	Sim	0,39/1000 nascidos vivos (apenas SGB)

Hammoud (HAMMOUD et al., 2017)	2016	Prospectivo. Período de 2 anos. Países árabes com diferenças no perfil populacional e assistência médica.	Kuwait, Dubai, Emirados Árabes, Arábia Saudita	Alteração clínica e laboratorial compatível com sepse com hemocultura ou cultura de líquor positiva nos primeiros 3 dias de vida.	Não estabelecido em todos os serviços avaliados	1,51/1000 nascidos vivos (todos os agentes) – sendo 2,64/1000 nascidos vivos no serviço do Kuwait e 0,4/1000 nascidos vivos no serviço da Arábia Saudita
Sinha (SINHA et al., 2016)	2016	Revisão sistemática de artigos publicados entre 1990-2014; África sub-Saariana. 9 estudos incluídos, 6 países.	África	Sepse clínica com hemocultura ou líquor positivo nos primeiros 6 dias de vida	Não consta	1,3 / 1000 nascidos vivos (apenas SGB)
Madrid (MADRID et al., 2017)	2016	Revisão sistemática global.	Vários países	Sepse clínica com crescimento de SGB em qualquer fluido estéril nos primeiros 6 dias de vida	Em 66% dos centros avaliados	0,41/1000 nascidos vivos – apenas SGB (0,32 Ásia a 0,71 na África). 10% letalidade (5% em países desenvolvidos, 27% na África).
Darlow (DARLOW et al., 2016)	2016	Estudo prospectivo, multicêntrico. Período de 24 meses.	Nova Zelândia	Sepse clínica com hemocultura, líquor ou líquido pleural positivo para SGB	Sim	0,23/1000 nascidos vivos (apenas SGB). Letalidade 10,3%
Fjalstad (FJALSTAD et al., 2016)	2016	Estudo prospectivo. Nacional, período de 3 anos.	Noruega	Casos confirmados por hemocultura em infecção suspeita até 7 dias de vida	Sim	0,54/1000 nascidos vivos (todos os agentes).
Giannoni (GIANNONI et al., 2016)	2016	Prospectivo. Nacional contemplando todos os	Suíça	Infecção comprovada por cultura com até 7 dias de vida.	Sim	0,12/1000 nascidos vivos (apenas SGB). Letalidade 4,5%

		centros neonatais do país. Período de 3,5 anos				
Bizzarro (BIZZARRO et al., 2015)	2015	Estudo de vigilância prospectiva. Serviço de alto risco – UTI nível IV – Yale. Período de 10 anos.	Estados Unidos	Hemocultura positiva com até 3 dias de vida.	Sim	0,9/1000 nascidos vivos (todos os agentes).
Sridhar (SRIDHAR et al., 2014)	2014	Retrospectivo. Período de 12 anos. Serviço terciário.	Índia	Não detalha o critério utilizado para definir SIP.	Iniciado durante o período de observação	Apenas SGB: 0,86/1000 nascidos vivos antes do início de protocolo com antibiótico profilático intraparto para SGB, 0,55/1000 nascidos vivos após.
Ceballos (CEBALLOS et al., 2014)	2013	Estudo prospectivo. Período de 1 ano.	Colômbia	Sepse clínica e hemocultura positiva para SGB	Sim	1,4/ 1000 nascidos vivos no ano de 2010 (apenas SGB)
Al-Taiar (AL-TAIAR et al., 2012)	2012	Estudo prospectivo multicêntrico. Período de 4 anos.	China, Malásia, Hong Kong, Tailândia	Sepse clínica com cultura positiva para qualquer agente patogênico nos primeiros 3 dias de vida	Em alguns dos centros avaliados	0,62/1000 nascidos vivos (SGB e outros agentes). Letalidade 7%.
Jordan (JORDAN et al., 2008)	2008	Prospectivo, multicêntrico; base populacional americana utilizada para cálculo pelo CDC Período de 15 anos	Estados Unidos	Sepse clínica com hemocultura positiva para GBS nos primeiros 6 dias de vida	Sim	0,34/1000 nascidos vivos (apenas SGB)
Trijbels-Smeulders (TRIJBELS-	2007	Prospectivo. Período de 2 anos antes do início da profilaxia para SGB	Holanda	Sinais clínicos de seps e alteração laboratorial com	Iniciado em 1999	0,54/1000 nascidos vivos em 1997-8 ; 0,36/1000 nascidos vivos de 1999-2001

SMEULDERS et al., 2007)		intraparto e 2 anos após o início.		hemocultura ou cultura de líquido positiva até 7 dias de vida		(apenas SGB). Letalidade de 8% (apenas SGB)
Illanes (ILLANES et al., 2007)	2007	Estudo retrospectivo, Hospital das Clínicas da Universidade Católica do Chile. Período de 3 anos.	Chile	Sepse clínica com hemocultura positiva nas primeiras 72 horas de vida	Sim	1,0/1000 nascidos vivos (inclui outros agentes)
Heath (HEATH et al., 2008)	2004	Prospectivo, multicêntrico. Período de 1 ano.	Reino Unido e Irlanda	Sepse clínica com hemocultura positiva nos primeiros 6 dias de vida.	Em alguns dos centros avaliados	0,43/1000 nascidos vivos (apenas SGB); Letalidade 10,6%.
Andersen (ANDERSEN; CHRISTENSEN; HERTEL, 2004)	2004	Estudo retrospectivo. Período de 10 anos.	Dinamarca	Sepse clínica com hemocultura ou líquido positivo para SGB nos primeiros 7 dias de vida	Sim, durante o período de estudo	0,76/1000 nascidos vivos. (apenas SGB)

1.3. Qual a relevância em se conhecer a incidência de sepse precoce em diferentes populações?

Vem-se discutindo na literatura, atualmente, uma nova abordagem para RNs sob risco de SIP devido ao elevado índice de instituição de tratamento com antibióticos e coleta de exames com o protocolo recomendado pela agência americana em 2010. (HOOVEN; RANDIS; POLIN, 2018) O modelo sugerido pelo CDC baseia-se em dados epidemiológicos obtidos antes da recomendação, pela mesma agência, da profilaxia universal para SGB. Utilizando-se este algoritmo de decisão frente a um RN sob risco de infecção bacteriana, estima-se que 15-20% dos RNs sejam avaliados para SIP e cerca de 5-8% destes receba tratamento com antibióticos de forma empírica (KUZNIEWICZ et al., 2017), o que é muito superior às estimativas de incidência de infecção confirmada nesse grupo de crianças. No Brasil, protocolos muito semelhantes aos americanos, baseados nas mesmas premissas, são frequentemente utilizados. Críticas ao modelo se baseiam no fato das variáveis de risco serem consideradas de uma maneira dicotômica, ou seja, a presença ou ausência destes, sendo que não se consideram nesses modelos decisórios a combinação de variáveis e o valor preditivo de cada uma delas ou em combinação.

Na tentativa de melhorar os fluxogramas decisórios e focalizar mais acertadamente as ações clínicas de investigação de infecção e tratamento no grupo de crianças com os maiores riscos, um modelo quantitativo multivariado foi desenvolvido por Puopolo e colaboradores, publicado em 2011 (KUZNIEWICZ et al., 2017; PUOPOLO et al., 2011) e sua aplicabilidade vem sendo avaliada por diversos serviços com evidência de redução da instituição de tratamento, chegando a 56%, sem aumento do risco de SIP. (ACHTEN et al., 2018, 2019; BEAVERS et al., 2018; CAROLA et al., 2018; DHUDASIA; MUKHOPADHYAY; PUOPOLO, 2018; KUZNIEWICZ et al., 2017; PUOPOLO et al., 2011; STRUNK et al., 2018) A pesquisa foi desenvolvida a partir de dados populacionais (total de 608.014 recém-nascidos) e resultou em dois modelos complementares de avaliação: um prévio ao nascimento e outro a partir da avaliação clínica do RN. A avaliação prévia leva em consideração a IG, maior temperatura materna anteparto, colonização ou não para SGB, tempo de bolsa rota e o uso de profilaxia antibiótica durante o parto. O segundo modelo avalia como a evolução clínica do RN modifica o risco para desenvolvimento de SIP por SGB. (PUOPOLO et al., 2011) O grande diferencial deste modelo está na possibilidade de levar em conta, na tomada de decisões,

aspectos clínicos de forma que cada qual apresenta um peso distinto a depender da intensidade (para os fatores com variáveis contínuas como a febre materna), diferente do modelo dicotômico usado atualmente e há suporte na literatura da utilidade da ferramenta em serviços que não tenham na rotina a triagem universal de SGB nas gestantes. (ACHTEN et al., 2019; KIM, 2020)

No entanto, essa modelagem baseou-se na incidência de infecção de início precoce na população norte-americana que é submetida à profilaxia universal da infecção pelo SGB. Para se utilizar dos recursos disponíveis para esses cálculos, é necessário conhecer a incidência de SIP na população de referência com a qual trabalhamos para que o modelo multivariado possa ser utilizado.

Em 2019, o guia de Puopolo e colaboradores, publicado pela Academia Americana de Pediatria, passou a substituir as recomendações do CDC de 2010 segundo a própria agência. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019; PUOPOLO; LYNFIELD; CUMMINGS, 2019) Neste guia, três formas de abordagem de risco para SIP foram sugeridas: foi mantida a abordagem por risco categórico já em uso desde as recomendações do CDC de 2010 citado anteriormente e duas novas abordagens foram sugeridas, utilizando-se uma calculadora de risco para SIP (análise multivariada) ou uma terceira abordagem utilizando-se de observação clínica rigorosa. (PUOPOLO; LYNFIELD; CUMMINGS, 2019)

Em nosso país, não é feita a profilaxia universal para SGB e como comentamos previamente, o conhecimento da incidência de infecção é escasso. Poderíamos supor que a incidência de sepse neonatal precoce em RNs assistidos em um hospital terciário e em uma maternidade de baixo risco aproxime-se da incidência encontrada nos Estados Unidos no período anterior ao rastreio universal de SGB e profilaxia materna. No entanto, considerando-se que vários fatores podem influenciar a dinâmica da microbiota materna, a transmissão de microrganismos da mãe para a criança, assim como a ocorrência de infecção na criança, não se poderia simplesmente transpor esse conhecimento para a nossa população.

Dessa maneira, conhecer dados de incidência de SIP entre nós é fundamental para planejarmos medidas de racionalização da coleta de exames e tratamento para SIP, beneficiando o par mãe-filho, reduzindo custos e evitando-se complicações.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo principal

Calcular a incidência de SIP entre as crianças nascidas vivas no Centro de Referência em Saúde da Mulher (MATER), de 2012 a 2017, e no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP) de 2009 a 2017, segundo o agente causador da infecção, a IG e o peso ao nascer.

2.2. Objetivos secundários

1. Descrever as características demográficas, gestacionais, perinatais e neonatais das parturientes assistidas nesses serviços.
2. Buscar preditores de confirmação de SIP entre as crianças triadas para essa condição.
3. Comparar a ocorrência de fatores de risco perinatais entre os RNs acometidos por SIP causada por SGB ou por outras bactérias, descrevendo a apresentação clínica dos RNs sintomáticos segundo o agente etiológico.
4. Calcular taxas de letalidade por morte atribuível à SIP entre os RNs portadores de SIP, segundo o local de atendimento, a IG e o agente identificado.

3. MÉTODOS

Esse é um estudo de incidência no qual foram selecionadas duas coortes de RNs com dados coletados de forma retrospectiva. Também usamos o modelo de estudo de coorte retrospectivo para identificar fatores de risco para a ocorrência do desfecho primário de interesse - a SIP. Utilizaram-se dados de duas maternidades que servem de campo de treinamento e ensino para várias unidades do Campus da Universidade de São Paulo sediada em Ribeirão Preto e que estão inseridos no Sistema Único de Saúde (SUS) desta cidade: HC-FMRP e MATER.

A maternidade do HC-FMRP, localizada atualmente no andar térreo do “HC Criança” – inaugurado em outubro de 2017, dispõe de 7 leitos para assistência de parto normal, 3 salas cirúrgicas para cesárea, 28 leitos de alojamento conjunto, 27 leitos de Unidade de Cuidados Intermediários (UCI) Neonatais e 17 leitos de UTI Neonatal registrados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. Até outubro de 2017, a maternidade do HC-FMRP, então situada no prédio central deste serviço, contava com 22 leitos de alojamento conjunto, 24 leitos de UCI e 19 leitos de UTI neonatal. O serviço é referência regional para assistência para pré-natais de alto risco e para assistência neonatal.

A MATER conta com centro obstétrico com 5 salas cirúrgicas, 3 leitos de recuperação anestésica e 6 leitos de pré-parto. O alojamento conjunto do serviço dispõe de 32 leitos obstétricos para assistência materno-infantil, 4 leitos de observação e 2 leitos de clínica médica ginecológica. A UCI neonatal deste serviço dispõe de 5 leitos para assistência de RNs. O serviço presta assistência de pré-natal e ao parto de baixo risco. Também possui serviço de emergência materna.

3.1. População de estudo e critérios de inclusão

Foram selecionadas todas as crianças nascidas vivas no HC-FMRP ao longo de 9 anos (de janeiro de 2009 a dezembro de 2017) e na MATER ao longo de 6 anos (janeiro de 2012 a dezembro de 2017). O período limite de avaliação do estudo foi limitado a dezembro de 2017, pois, apesar dos dados de hemocultura estarem disponíveis em nosso levantamento até o primeiro semestre de 2019, o sistema do SINASC possuía dados tabulados somente até 2017 quando foi iniciado o estudo.

Para a identificação dos indivíduos que foram considerados pela equipe de assistência potenciais portadores de SIP entre todos os nascidos, foram selecionados aqueles que tiveram hemoculturas coletadas com até 72 horas de vida.

O ponto de partida para a avaliação da incidência de SIP a partir dos dados retrospectivos utilizados neste estudo leva em consideração que ambos os serviços, HC-FMRP e MATER, possuíam, ao longo desses anos, rotinas semelhantes de avaliação de sepse neonatal em RNS a partir de critérios classificados como de risco obstétrico para desenvolvimento de infecção bacteriana neonatal (ANEXO 1) tais como: 1) Rotura prolongada de membranas amnióticas (tempo ≥ 18 horas); 2) Colonização materna por SGB; 3) Filho anterior com doença por SGB; 4) Infecção Urinária ou bacteriúria por SGB; 5) Corioamnionite confirmada ou suspeita; 6) Trabalho de parto prematuro. Ambos os serviços de neonatologia passaram a utilizar a rotina descrita no Anexo 1 em 2011 que foi construído a partir das recomendações do CDC divulgadas em 2010 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010).

Também, perante um RN portador de manifestações clínicas sugestivas de infecção bacteriana (taquipneia, desconforto respiratório, hipotermia, hipertermia, apneia, cianose, taquicardia, bradicardia, perfusão lentificada, hipotensão arterial, intolerância à dieta, vômitos, distensão abdominal, hiperglicemia, hipoglicemia, letargia, crises convulsivas, irritabilidade excessiva) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; COSTA et al., 2010; GLEASON; DEVASKAR, 2012; PINHEIRO et al., 2007) que se apresentasse nas primeiras horas de vida, a equipe de assistência procedia à investigação de SIP.

Em ambas as situações, a investigação laboratorial incluía a realização de hemocultura obtida de veia periférica do RN. Na MATER, durante o período de 2012 a julho de 2016, o método microbiológico utilizado para detecção de bactérias em hemoculturas era o “Bactec Alert Colorimétrico de CO₂ automatizado” passando, a partir de agosto de 2016, e durante o restante do período de observação do estudo para o “BactecFx Fluorescência por CO₂ automatizado”, ambos fabricados pela empresa Becton Dixon. No HC-FMRP, o equipamento utilizado para a hemocultura durante todo o período de observação do estudo foi o “BD BACTEC 9240”. Nos dois serviços, era coletada uma amostra de sangue dos RNs de veia periférica ou central, com volume entre 0,5 a 1,0 ml em cada amostra, e inseridas em meio de cultura BD BACTEC TM, não tendo havido, no período de estudo, coleta de mais de uma amostra em sítios distintos de forma rotineira.

Diferentemente do HCFMRP, foi incorporado pelo serviço de obstetrícia da MATER, a partir de outubro de 2010, o uso materno de antibióticos no período intraparto (penicilina G ou ampicilina) como profilaxia para SIP, segundo critérios de risco recomendados pelo *Centers for Disease Control* norte americano (CDC) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND

PREVENTION, 2010). Assim, o uso de profilaxia materna era indicado quando identificado um ou mais dos seguintes fatores associados: a) gestante com filho anterior com sepse por SGB; b) bacteriúria por SGB em qualquer trimestre da gestação atual; b) swab vaginal/retal positivo para SGB no terceiro trimestre na gestação atual; c) status de SGB desconhecido com gestante em trabalho de parto prematuro, rotura de membrana maior que 18 horas ou febre intraparto. (ANEXO 2) Na maternidade do HC-FMRP não há um protocolo institucional definido para uso de antibiótico profilático para SGB intraparto mas é eventualmente utilizado, seguindo-se a rotina semelhante àquela instituída na MATER pelos médicos assistentes do serviço.

3.2. Fontes, obtenção e manejo de dados

A partir do “Sistema de Informação Laboratorial – LIS”, programa próprio do HC-FMRP para uso interno hospitalar, comum ao HC-FMRP e à MATER, no qual estão disponíveis resultados laboratoriais, foram identificadas todas as hemoculturas coletadas de RNs com até 72 horas de vida. Esses dados foram tabulados e exportados para o Microsoft Excel®.

A partir do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) (DATASUS - SINASC, 2021) foram obtidos dados disponíveis de todos os nascidos vivos nos períodos referidos em cada serviço. A partir daí, foi realizada fusão entre o banco de dados de nascidos vivos com o banco de dados gerado pela captação das hemoculturas para que fossem complementados dados demográficos, gestacionais maternos e antropométricos dos RNs (faixa etária, estado civil, raça/cor e escolaridade maternos; número de consultas pré-natal, tipo de gravidez, tipo de parto; IG, sexo, peso ao nascimento, escore de APGAR). Levando-se em consideração que o banco de dados do SINASC não coleta identificadores diretos dos pacientes (seja por nome ou número de prontuário), foi realizado o cruzamento dos bancos utilizando-se os seguintes dados de maneira hierárquica para se alinharem os dois bancos: local de nascimento, data de nascimento, hora de nascimento, sexo e código do município de residência materna.

Dessa maneira, os dados descritivos das crianças de cada serviço foram gerados a partir dos dados do SINASC e por meio do banco de dados unificado descrito acima para todos os RNs que foram triados para SIP, ou seja, aqueles identificados pela coleta de exame de hemocultura até 72 horas do parto. Também, todos os 293 RNs que tinham resultados positivos de hemocultura obtida na avaliação inicial tiveram seus prontuários revisados pela autora para obtenção de dados clínicos e atribuição dos critérios de SIP.

O cálculo das incidências entre os RNs que nasceram com IG menor ou maior ou igual a 34 semanas no HC-FMRP só foram possíveis a partir de 2012, pois, houve modificação do formulário do SINASC em 2011 com lançamento no sistema das IG em variável contínua, e não apenas categórica como ocorria até então com intervalo que de 32-36 semanas, entre as categorias, o que não permitia separar a IG de 34 semanas até o referido ano.

Entre os RNs com SIP confirmada, foram utilizados dados compilados dos prontuários para os resultados descritivos. Entre os pacientes com sepse por SGB confirmada, foram descritas a frequência dos fatores de risco para SIP (trabalho de parto prematuro sem causa aparente, bolsa rota prolongada, febre materna periparto, infecção urinária em tratamento há menos de 72 horas ou não tratada, suspeita de coriamnionite, swab vaginal ou perianal positivo para SGB no pré-natal, colonização por SGB em gestação anterior ou filho anterior com sepse por SGB) e dos sintomas de sepse observados nos RNS com sinais clínicos de sepse (desconforto respiratório com necessidade de suporte ventilatório; desconforto respiratório sem necessidade de suporte ventilatório, taquipneia sem desconforto; instabilidade hemodinâmica; hipoatividade; vômito; hipotermia; hipertermia; cianose; queda de saturação; hipoglicemia; taquicardia; dependência de oxigênio suplementar; apneia).

3.3. Critérios diagnósticos de sepse neonatal precoce

Foram considerados RNs portadores de SIP aqueles cuja hemocultura foi positiva, independente do agente isolado, e que apresentassem pelo menos um sinal compatível com SIP descritos anteriormente, com uso de tratamento com antibióticos por pelo menos 7 dias ou óbito durante o tratamento. Entre os RNs prematuros observados com os referidos sinais, foram considerados casos de sepse aqueles cuja evolução não permitiu afastar sepse como causa dos achados clínicos, não podendo estes serem atribuíveis a doenças inerentes à prematuridade isoladamente, por terem recebido tratamento com antibiótico. Também foram considerados casos de sepse os neonatos assintomáticos, mas com hemocultura positiva com agentes potencialmente patogênicos (dois casos, sendo os agentes *Streptococcus agalactiae* e *Staphylococcus epidermidis*), que concluíram tratamento com antibióticos iniciados nos primeiros 3 dias de vida e mantidos por no mínimo 7 dias. Vale destacar que, como especificado no protocolo da unidade em anexo, a presença de sinais que podem ser indício de presença de quadro clínico de sepse com fatores de risco é suficiente para o início do tratamento com antibiótico. No curso da evolução, os RNs são reavaliados com 48-72 horas, e de acordo com a

avaliação clínica da equipe assistente, é definida suspensão ou continuidade do tratamento, a depender do curso clínico seguido pela criança.

RNs que receberam precocemente tratamento com antibióticos, mas que tiveram boa evolução e cuja terapia antibacteriana foi suspensa com menos de 7 dias, sendo os agentes considerados contaminantes, não foram considerados casos de SIP nesse estudo. Os microrganismos definidos como contaminantes foram: *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus sp coagulase negativa*, *Bacilo gram positivo*, *Enterococcus sp*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Micrococcus sp*, *Neisseria sicca*, , *Staphylococcus warneri*. (AL-TAIAR et al., 2012; FREITAS; ROMERO, 2017). No entanto, nenhum dos pacientes com hemocultura positiva deixou de ser considerado portador de SIP exclusivamente pelo tempo de crescimento dos agentes isolados, todos tiveram os prontuários com suas evoluções revisadas. Seguindo esses critérios, 167 RNs foram considerados não portadores de SIP, sendo 86 do HC-FMRP e 81 da MATER.

A estrutura do estudo, retrospectivo, utilizando como ponto de partida as hemoculturas positivas dos RNs, não permitiu uma padronização da forma de descrição dos critérios clínicos sugestivos de sepse nestes RNs. Desta forma, a presença ou ausência dos sinais clínicos foram captados nas evoluções de rotina do serviço o que pode estar atrelado a um viés de registro destes parâmetros.

3.4. Análise de dados

Por se tratar de um estudo predominantemente descritivo, uma análise exploratória detalhada dos dados foi feita, de acordo com a classificação de cada variável. Razões de prevalência (RP) e seus intervalos de confiança 95% foram estimadas para se verificar os fatores associados ao tipo de agente causador da sepse. Foram utilizados os softwares R 4.0.1 e o SAS 9.4. O risco relativo (RR) para SIP de acordo com os fatores demográficos e perinatais dos binômios foram calculados utilizando-se modelo de regressão log-binomial e o software SAS 9.4. No cálculo de RR, a categoria “Estado civil” foi agrupada em “com companheiro” nos casos em que a declarante afirmava ser “casada” ou estar em “união consensual” e “sem companheiro” aquelas que declararam ser “solteiras”, “viúvas” ou “separadas/divorciadas”.

3.5. Aprovação do comitê de ética

Projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FRMP (número do parecer: 3.219.723) e pela Comissão de Pesquisa da MATER (número do parecer: 001/2020).

4. RESULTADOS

4.1. Características demográficas e perinatais dos binômios assistidos nos serviços

MATER

No período de estudo de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2017, 17984 crianças nasceram vivas na MATER, com a média de 2997 nascimentos por ano. A mediana de idade das parturientes assistidas foi de 24 anos, variando de 12 a 51 anos. Nesta maternidade, 42,9% das mulheres referiam “união consensual” quando questionadas sobre estado civil, superando a frequência de “solteiras” (29,3%) e “casadas” (25,9%). O percentual de partos vaginais foi de 73,1%. Entre os RNs, 88,1% eram a termo com 95,5% destes com peso maior ou igual a 2500g, com mediana de peso de 3245 variando de 295g a 5405g. (**Tabelas 1 e 2**)

HC-FMRP

Entre 1º de Janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2017, foram registrados 15849 nascidos vivos no HC-FMRP com média de 1761 partos por ano no período. A mediana de idade das mães destes RNs foi de 27 anos, variando de 11 a 50 anos. De forma distinta da MATER, 66,9% delas se declaravam “solteiras” quando questionadas sobre o estado civil com 0,2% declarando “união consensual” e o percentual de partos vaginais foi de 53,4%. O percentual de crianças nascidas a termo no serviço foi de 69,0% com 73,4% destas com peso ao nascimento igual ou maior que 2500g com mediana de peso ao nascimento de 3005g (variação de 295-5585g) (**Tabelas 1 e 2**)

Tabela1. Dados demográficos maternos de todas as crianças nascidas vivas na MATER e HC-FMRP

Características	MATER (2012-2017)		HC (2009-2017)	
Total de nascidos vivos no período	17984		15.849	
Média de nascidos vivos por ano	2997		1.761	
	n	%	n	%
Faixa etária				
10 a 19 anos	3894	21,7	2172	13,7
20 a 39 anos	13802	76,8	13008	82,1
40 anos ou mais	288	1,6	668	4,2
Estado civil				
Solteira	5262	29,3	10.601	66,9
Casada	4658	25,9	4.372	27,6
Viúva	18	0,1	56	0,4
Separada/Divorciada	205	1,1	591	3,7
União consensual	7709	42,9	36	0,2
Raça/cor				
Branca	11531	64,1	11.031	69,6
Preta	1174	6,5	1.141	7,2
Amarela	11	0,1	22	0,1
Parda	4637	25,8	3.634	22,9
Indígena	3	<0,1	1	<0,1
Escolaridade				
Nenhuma	32	0,2	122	0,8
1 a 3 anos	322	1,8	727	4,6
4 a 7 anos	3643	20,3	5.453	34,4
8 a 11 anos	13197	73,4	7.325	46,2
12 anos ou mais	749	4,2	2.137	13,5
Número de consultas prenatais				
Nenhum	91	0,5	238	1,5
1 a 3 consultas	687	3,8	751	4,7
4 a 6 consultas	2749	15,3	2.953	18,6
7 ou mais consultas	14232	79,1	10.832	68,2
Tipo de gravidez				
Única	17971	99,9	14.219	89,7
Dupla	12	0,1	1.563	9,9
Tripla ou mais	0	0,0	67	0,4
Tipo de parto				
Vaginal	13151	73,1	8.466	53,4
Cesáreo	4833	26,9	7.377	46,6

Tabela 2. Dados perinatais das crianças nascidas vivas na MATER e HC-FMRP

Características	MATER (2012-2017)		HC (2009-2017)	
	n	%	n	%
Idade gestacional				
<22 semanas	3	<0,1	36	0,2
22 a 27 semanas	5	<0,1	434	2,7
28 a 31 semanas	21	0,1	712	4,5
32 a 36 semanas	1063	5,9	3.226	20,4
37 a 41 semanas	15835	88,1	10.940	69,0
>41 semanas	1057	5,9	485	3,1
Sexo				
Feminino	8639	48,0	7.672	48,4
Masculino	9342	52,0	8.170	51,6
Peso ao nascimento				
< 1000g	11	0,1	572	3,6
1000g a 1499g	9	0,1	636	4,0
1500g a 2499g	785	4,4	3.004	19,0
2500g a 2999g	4248	23,6	3.651	23,0
3000g a 3999g	12005	66,8	7.135	45,0
4000g ou mais	926	5,2	851	5,4
APGAR				
<7 com 1 minuto	2166	12,0	2.860	18,1
<7 com 5 minutos	188	1,1	602	3,8

4.2 Incidências de SIP: geral, por SGB e todos os agentes

Entre todos os RNs observados no estudo, 83 apresentaram SIP confirmada. As **Figuras 1 e 2** mostram o número de crianças participantes, aquelas que foram submetidas à investigação de sepse e as confirmadas em cada uma das maternidades.

Figura 1. MATER – Diagrama de Venn para RNs nascidos no serviço, triados para SIP e com SIP confirmada.

Figura 2. HC-FMRP – Diagrama de Venn para RNs nascidos no serviço, triados para SIP e com SIP confirmada.

Como apresentam as **Tabelas 3 e 4**, a incidência de SIP, para todos os agentes, na MATER foi de 1,1/1000 nascidos vivos (IC95% 0,6 – 1,7) e no HC-FMRP, de 4,0/1000 nascidos vivos (IC95% 3,0-5,0). Quando limitado aos casos de sepse por SGB a incidência na MATER foi de 0,4/1000 nascidos vivos (IC95% 0,2 – 0,9) e no HC-FMRP de 1,8/1000 nascidos vivos (IC95% 1,2 – 2,6) (**Figura 3**). As incidências gerais de SIP por ano e por faixa de peso da MATER e HC-FMRP estão ilustradas nas **Figuras 4 e 5**. As incidências gerais e por agentes do HC-FMRP por faixas de idade gestacional estão ilustradas na **Figura 6**. Os microrganismos identificados nas hemoculturas dos RNs com SIP confirmada por outros agentes estão listados no **Quadro 2**.

Tabela 3. Incidência de Sepse de Início Precoce (por mil nascidos vivos) em neonatos nascidos na MATER segundo a idade gestacional e o tipo de agente (SGB, outros agentes e todos os agentes)

	SIP confirmada	Incidência	IC95%	
			LI (%)	LS (%)
Todas as crianças				
SGB	8	0,4	0,2	0,9
Outros agentes	12	0,7	0,3	1,0
Total	20	1,1	0,6	1,7
IG ≥ 34 semanas				
SGB	8	0,4	0,1	0,8
Outros agentes	11	0,6	0,3	1,0
Total	19	1,1	0,6	1,5
IG < 34 semanas				
SGB	0	.	.	.
Outros agentes	1	8,7	0,2	47,5
Total	1	8,7	0,2	47,5

LI=limite inferior; LS=limite superior.

Tabela 4. Incidência de Sepse de Início Precoce (por mil nascidos vivos) em neonatos nascidos no HC-FMRP segundo a idade gestacional e o tipo de agente (SGB, outros agentes e todos os agentes)

			IC95%	
	SIP confirmada	Incidência	LI (%)	LS (%)
Todas as crianças				
SGB	28	1,8	1,2	2,6
Outros agentes	35	2,2	1,5	2,9
Total	63	4,0	3,0	5,0
IG ≥ 34 semanas (2012-2017)				
SGB	7	0,8	0,3	1,6
Outros agentes	10	1,1	0,5	2,0
Total	17	1,8	1,1	2,7
IG < 34 semanas (2012-2017)				
SGB	7	5,0	2,0	10,4
Outros agentes	14	10,1	5,5	16,9
Total	21	15,1	9,4	23,0

LI=limite inferior; LS=limite superior

Figura 3- Incidência de SIP por mil nascidos vivos no HC-FMRP e na MATER – agrupados segundo o agente identificado e duas categorias de idade gestacional (≥ 34 semanas e < 34 semanas)

Figura 4. Incidência de SIP por SGB no HC-FMRP e MATER em RNs ≥ 34 semanas segundo o ano.

Figura 5. Incidência de SIP causada por todos os agentes em crianças nascidas na MATER e HC-FMRP segundo categorias de peso ao nascer.

Figura 6. Incidência de SIP causada por todos os agentes e por SGB em crianças nascidas no HC-FMRP segundo categorias de idade gestacional

Quadro 2. Agentes identificados em hemoculturas dos RNs com SIP confirmada

Mater (20)	n	HC-FMRP (63)	n
<i>Streptococcus beta hemolítico do grupo B</i>	8	<i>Streptococcus beta hemolítico do grupo B</i>	28
<i>Enterococcus sp</i>	2	<i>Bacillus sp</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	2	<i>Enterobacter asburiae</i>	1
<i>Haemophilus sp</i>	1	<i>Enterococcus faecalis</i>	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Staphylococcus sp coagulase negativa</i>	3	<i>Granulicatella adiacens</i>	1
<i>Streptococcus alfa hemolitico não pneumococo</i>	1	<i>Haemophylus influenzae</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
		<i>Listeria monocytogenes</i>	1
		<i>Moraxella group</i>	1
		<i>Morganella morganii ssp morganii</i>	1
		<i>Neisseria meningitidis</i>	1
		<i>Staphylococcus aureus</i>	1
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6
		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
		<i>Staphylococcus sp coagulase negativa</i>	1
		<i>Staphylococcus warneri</i>	1
		<i>Streptococcus infantarius</i>	1
		<i>Streptococcus mitis/streptococcus oralis</i>	1
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
		<i>Streptococcus salivarius</i>	1
		<i>Streptococcus sp</i>	2
		<i>Streptococcus viridans</i>	1

4.3 Preditores de confirmação de sepse de início precoce entre os recém-nascidos triados

4.3.1 Características gerais dos recém-nascidos triados para SIP e daqueles com SIP confirmada

MATER

Durante o período do estudo, 3330 RNs tiveram hemoculturas coletadas até 72 horas de vida. Neste grupo, a mediana de idade materna foi de 24 anos com variação de 13 a 46 anos. Manteve-se o predomínio de mães que referiam “união consensual” (42,1%) com maioria com 8 a 11 anos de escolaridade (72,3%) tendo feito sete ou mais consultas no período pré-natal (73,0%). As gestações foram em sua maioria únicas (99,9%) com via de parto vaginal (68,4%) (**Tabela 5**). Entre as crianças triadas para sepse neste serviço, 78,3% eram a termo sendo 58,1% do sexo masculino (1933 crianças) e com mediana de peso de 3180g (mínimo de 630g, máximo de 5405g) (**Tabela 6**).

Entre os RNs que tiveram SIP confirmada (20 indivíduos), a mediana de IG, para todos os agentes encontrados, foi de 39 semanas e 6 dias (variação de 32 semanas e 4 dias a 42 semanas e 4 dias) e 45,0% do sexo masculino. As parturientes deste grupo mantiveram o predomínio de estado civil e escolaridade do grupo triado mas com aumento na frequência percentual de partos vaginais (80,0%). A mediana de idade das mães deste grupo de crianças foi de 22,5 anos variando de 15 a 32 anos. (**Tabela 5**).

Quando comparados os RNs que tiveram sepse por SGB (8 crianças) daqueles com sepse por outros agentes (12 crianças), 100% das mães de RNS com SGB relatavam 7 consultas ou mais no pré-natal, contra 75,0% daquelas com SIP por outros agentes, e a via de parto vaginal foi de 88,0% no grupo com SIP por SGB enquanto no grupo por outros agentes foi 75,0% (**Tabela 7**).

A mediana de peso de todas as crianças com SIP foi de 3490g (variando de 2200g-4010g), de 3642,5g (2935g-4010g) para os pacientes com SIP por SGB e de 3107,5g (2200g-3870g) entre os pacientes com SIP por outros agentes neste serviço.

HC-FMRP

Já no HC-FMRP, 5078 RNs foram triados para SIP com predomínio de RNs prematuros moderados e tardios (32-36 semanas com 39,1%) e a termo (40,1%). A mediana de peso foi de 2400g (370g -5440g) sendo 53,1% do sexo masculino (2697 RNs). As mães destas

crianças apresentaram mediana de idade de 27 anos (12-50 anos), 53,4% relatavam 7 ou mais consultas de pré-natal e houve equilíbrio no número de cesáreas e partos vaginais (50,0% para cada). (**Tabelas 5 e 6**)

Os RNs com SIP confirmada no HC-FMRP (63 crianças), apresentaram mediana de IG de 34 semanas e 3 dias (mínimo de 23 semanas e 3 dias e máximo de 44 semanas) com mães com mediana de idade de 24 anos (13-41 anos) com predomínio de via vaginal entre os partos (52,4%). (**Tabelas 5 e 6**) Destes, 28 tiveram sepse por SGB e 35 por outros agentes. A mediana de peso dos RNs com SIP no HC-FMRP foi de 2165g (500g-4300g), de 2620,00g (560g-4300g) entre os bebês com SIP por SGB e de 1800g (500g-4200g) entre aqueles que tiveram SIP por outros agentes neste serviço.

Tabela 5. Dados demográficos maternos e perinatais dos pacientes triados para SIP e com sepse confirmada segundo o local de nascimento

Características	MATER				HC-FMRP			
	Triados para SIP		SIP confirmada		Triados para SIP		SIP confirmada	
	Total	3330	20	5078	63			
		n	%	n	%	n	%	
Faixa etária								
10 a 19 anos	761	22,9	4	20,0	819	16,1	19	30,2
20 a 39 anos	2521	75,7	20	80,0	4057	79,9	41	65,1
40 anos ou mais	48	1,4	0	0,0	202	3,9	3	4,7
Escolaridade								
0-7 anos	788	23,7	5	25,0	2.093	41,2	28	44,4
8 anos ou mais	2536	76,2	19	75,0	2.954	58,2	35	55,6
Número de consultas pré-natais								
0-6	844	25,4	3	15,0	1.887	37,2	30	47,6
7 ou mais	2431	73,0	17	85,0	2.710	53,4	29	46,0
Tipo de parto								
Vaginal	2277	68,4	16	80,0	2.537	50,0	33	52,4
Cesáreo	1053	31,6	4	20,0	2.539	50,0	30	47,6
APGAR								
<7 com 5 minutos	146	4,4	1	5,0	359	7,1	11	17,5

Tabela 6. Dados perinatais dos recém-nascidos triados para SIP e recém-nascidos com SIP confirmada segundo o local de nascimento

Características	MATER					HC-FMRP			
	Triados para SIP		SIP confirmada		Total	Triados para SIP		SIP confirmada	
	n	%	n	%		n	%	n	%
Idade gestacional									
22 a 27 semanas	4	0,1	0	0,0	344	6,8	13	20,6	
28 a 31 semanas	16	0,5	0	0,0	604	11,9	9	14,3	
32 a 36 semanas	533	16,0	4	20,0	1984	39,1	19	30,2	
37 a 41 semanas	2606	78,3	13	65,0	2038	40,1	22	34,9	
>41 semanas	170	5,1	3	15	88	1,7	0	0,0	
Peso ao nascimento									
< 1000g	7	0,2	0	0,0	445	8,8	14	22,2	
1000g a 1499g	9	0,3	0	0,0	536	10,6	7	11,1	
1500g a 2499g	316	9,5	2	10,0	1745	34,4	14	22,2	
2500g a 2999g	875	26,3	5	25,0	978	19,3	11	17,5	
3000g a 3999g	1910	57,4	12	60,0	1227	24,2	13	20,6	
4000g ou mais	213	6,4	1	5,0	147	2,9	4	6,4	

Tabela 7. Dados demográficos e perinatais maternos dos pacientes com SIP por agente identificado segundo o local do nascimento

Características	Total	MATER				HC-FMRP			
		SIP por SGB		SIP por outros agentes		SIP por SGB		SIP por outros agentes	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Estado civil									
Solteira	4	50,0	4	33,3	18	64,3	26	76,1	
Casada	2	25,0	0	0,0	10	35,7	7	17,4	
União consensual	2	25,0	8	66,7	0	0,0	0	0,0	
Escolaridade									
0 - 7 anos	2	25,0	3	25,0	15	53,6	13	37,1	
8 anos ou mais	6	75,0	9	75,0	13	46,4	22	62,9	
Número de consultas no pré-natal									
7 ou mais consultas	8	100,0	9	75,0	15	53,6	17	48,6	
Tipo de parto									
Vaginal	7	88,0	9	75,0	13	46,4	20	57,1	
Cesáreo	1	13,0	3	25,0	15	53,6	15	42,9	
APGAR									
<7 com 5 minutos de vida	0	0,0	1	8,3	4	14,3	7	20,0	

4.3.2 Risco relativo para SIP confirmada entre os pacientes triados para sepse precoce de acordo com características demográficas e perinatais

Como mostra a **Tabela 8**, ao avaliar o RR de SIP confirmada por hemocultura entre os pacientes triados para SIP, de acordo com as características demográficas e perinatais dos binômios, a presença de índice de APGAR menor do que 7 no 5º minuto de vida, idade materna entre 10 e 19 anos, IG menor ou igual a 27 semanas e peso ao nascimento menor que 1000 grama demonstraram ser preditores para SIP nesta população, em análise univariada.

Tabela 8. Risco relativo para SIP confirmada entre os RNs triados para SIP nos dois serviços de acordo com características demográficas e perinatais dos binômios. (n=83)

	SIP confirmada n (%)		IC95%		
	Sim	Não	RR bruto	LI	LS
Estado civil					
Sem companheiro	53 (1,1)	4771 (98,9)	1,3	0,8	2,1
Com companheiro	29 (0,8)	3462 (99,2)	ref	ref	ref
Escolaridade					
0 - 7 anos	33 (1,1)	2848 (98,9)	1,3	0,8	2,0
8 anos ou mais	50 (0,9)	5439 (99,1)	ref	ref	ref
Número de consultas no pré-natal					
<7 consultas	33 (1,2)	2697 (98,8)	1,4	0,9	2,1
7 ou mais consultas	46 (0,9)	5095 (99,1)	ref	ref	ref
Faixa etária materna					
10 a 19 anos	23 (1,5)	1557 (98,5)	1,8	1,1	3,0
20 a 39 anos	35 (0,8)	4238 (99,2)	ref	ref	ref
40 anos ou mais	3 (1,2)	247 (98,8)	1,5	0,5	4,7
Raça/cor materna					
Branca	52 (0,9)	5617 (99,1)	ref	ref	ref
Preta/Parda	31 (1,1)	2693 (98,9)	1,2	0,8	1,9
Amarela	0 (0,0)	7 (100,0)	*	*	*
Tipo de parto					
Vaginal	49 (1,0)	4764 (99,0)	1,1	0,7	1,7
Cesáreo	E	3558 (99,1)	ref	ref	ref
APGAR com 5 minutos de vida					
Maior ou igual a 7	71 (0,9)	7781 (99,1)	ref	ref	ref
Menor que 7	12 (2,4)	493 (97,6)	2,6	1,4	4,8
Idade gestacional					
≤27 semanas	13 (3,6)	351 (96,4)	4,7	2,5	8,9
28 a 31 semanas	9 (1,5)	611 (98,5)	1,9	0,9	4,0
32 a 36 semanas	23 (0,9)	2493 (99,1)	1,2	0,7	2,1
37 a 41 semanas	35 (0,8)	4609 (99,2)	ref	ref	ref
>41 semanas	3 (1,2)	255 (98,8)	1,5	0,5	5,0
Sexo do recém-nascido					
Feminino	38 (1,0)	3739 (99,0)	ref	ref	ref
Masculino	45 (1,0)	4585 (99,0)	1,0	0,6	1,5
Peso ao nascimento					
< 1000g	14 (3,1)	438 (96,9)	3,9	2,0	7,4
1000g a 1499g	7 (1,3)	538 (98,7)	1,6	0,7	3,7
1500g a 2499g	16 (0,8)	2044 (99,2)	1,0	0,5	1,8
2500g a 2999g	16 (0,9)	1838 (99,1)	1,1	0,6	2,0
3000g a 3999g	25 (0,8)	3112 (99,2)	ref	ref	ref
4000g ou mais	5 (1,4)	355 (98,6)	0,6	0,2	1,5

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

LI: Limite inferior do intervalo de confiança

LS: Limite superior do intervalo de confiança

RR: Risco relativo

4.4 Distribuição comparativa de características de risco para SIP em recém-nascidos com SIP causada por SGB e SIP causada por outros agentes

O fator de risco mais frequentemente observado entre os 83 pacientes que apresentaram SIP confirmada foi o trabalho de parto prematuro em 26 RNs (31,3%) seguido pela bolsa rota prolongada 32 (38,6%) e suspeita de corioamnionite 18 (21,7%). Entre os RNs que tiveram SIP por SGB, o fator de risco mais frequentemente observado foi bolsa rota prolongada em 19 destes (52,8%) enquanto entre os RNs que tiveram SIP por outros agentes, o fator de risco mais observado foi o trabalho de parto prematuro em 20 destes (31,6%).

Quando comparados os indivíduos que tiveram sepse por SGB com aqueles que tiveram sepse confirmada por outros agentes, o número de fatores observados simultaneamente não aumentou o risco para a apresentação de sepse por SGB quando comparado aos demais agentes. A presença de bolsa rota prolongada apresentou RP de 1,8 (IC 95% 1,1-2,9) e RP ajustada de 1,9 (IC 95% 1,1 – 3,4) para SGB com relação a outras bactérias. (**Tabela 9**)

Tabela 9. Razão de prevalência (RP) dos fatores de risco para SIP observados para a ocorrência de SIP por SGB e por outros agentes infecciosos.

	Agente n (%)			IC95%			IC95%	
	SGB	Outros agentes	RP	LI	LS	RPaj	LI	LS
Número de fatores de risco								
Nenhum	2 (50,0)	2 (50,0)	ref	ref	ref	-	-	-
Um	11 (33,3)	22 (66,7)	0,7	0,2	1,9	-	-	-
Dois	17 (47,2)	19 (52,8)	0,9	0,3	2,7	-	-	-
Três	6 (60,0)	4 (40,0)	1,2	0,4	3,6	-	-	-
Trabalho de parto prematuro								
Ausente	28 (49,1)	29 (50,9)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Presente	8 (30,7)	18 (69,3)	0,6	0,3	1,2	1,0	0,5	2,1
Bolsa rota prolongada								
Ausente	17 (33,3)	34 (66,7)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Presente	19 (59,4)	13 (40,6)	1,8	1,1	2,9	1,9	1,1	3,4
Corioamnionite suspeita								
Ausente	27 (41,5)	38 (58,5)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Presente	9 (50,0)	9 (50,0)	1,2	0,7	2,1	1,2	0,7	1,9
Infecção urinária								
Ausente	34 (43,6)	44 (56,4)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Presente	2 (40,0)	3 (60,0)	0,9	0,3	2,8	1,3	0,4	4,1
Profilaxia antibacteriana para SGB								
Não	34 (44,2)	43 (55,8)						
Sim	0 (0,0)	4 (100,0)	-	-	-	-	-	-
Idade gestacional								
< 34 semanas	10 (31,3)	22 (68,8)						
>= 34 semanas	25 (50,0)	25 (50,0)	1,6	0,9	2,9	1,7	0,9	3,1

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

LI: Limite inferior do intervalo de confiança

LS: Limite superior do intervalo de confiança

RP: Razão de prevalência

RPaj: Razão de prevalência ajustada pelos fatores de risco entre si em modelo múltiplo

4.5 Uso de profilaxia para SGB nas mães sob risco

Dentre as 20 parturientes, mães de RNs com SIP assistidas na MATER, 7 tinham fatores de risco para SIP e nenhuma fez uso de antibióticoprofilaxia, como detalhado a seguir:

- Para 5 destas, houve falta de tempo para a administração das drogas, devido à admissão durante o período expulsivo, tendo decorrido tempo entre admissão e nascimento menor que 4 horas, ou a detecção da febre materna ter ocorrido logo antes ou após o parto;

- Em um dos casos, a parturiente foi transferida do HC-FMRP, tinha indicação de antibióticoprofilaxia por bolsa rota de 18 horas, mas essa não foi feita;
- No sétimo caso, houve controvérsia em relação à idade gestacional entre a equipe de Obstetrícia e Neonatologia. Foram consideradas 37 semanas pela equipe da obstetrícia, sendo que após o parto a equipe de neonatologia sugeriu a possibilidade de prematuridade. No entanto, já havia sido perdida a oportunidade de realização da profilaxia.

No HC-FMRP, dos 63 RNs com SIP confirmada, 55 parturientes tinham fatores de risco para SIP. Detalhes da antibioticoprofilaxia são apresentados a seguir:

- 5 (8%) fizeram uso adequado.
- Para 7 gestantes não houve tempo – por parto de urgência na admissão, pelo curto tempo entre admissão e o nascimento ou por ocorrência de detecção tardia da febre materna.
- 3 gestantes iniciaram tratamento antibacteriano devido ao diagnóstico de corioamnionite.
- Para 6 parturientes não foi feita profilaxia para SGB por terem swab para o agente negativo na internação ou urocultura positiva para agente diferente do SGB
- As demais 34 (54%) parturientes não a receberam, apesar de indicada pelos critérios citados anteriormente.

4.6 Sinais de SIP observados nas crianças com sepse confirmada

Entre os 83 RNs com SIP confirmada, 45 nasceram prematuros (< 37 semanas) e 38 a termo ($\geq$ 37 semanas). Entre os prematuros, 91,1% tinham algum sinal respiratório (desconforto com necessidade de suporte, desconforto sem necessidade de suporte ou taquipneia sem desconforto), sendo o sinal mais frequentemente relatado (73,0%) o desconforto respiratório com necessidade de suporte ventilatório. Semelhantemente, entre os recém-nascidos a termo, 78,9% tinham algum sintoma respiratório, como mostra a **Tabela 10**.

Entre todos os RNs com SIP confirmada por SGB (n=36), 38,9% apresentaram necessidade de suporte ventilatório, 13% tiveram desconforto sem necessidade de suporte ventilatório e 12% apresentaram instabilidade hemodinâmica. Dos 47 RNs com SIP por

outros agentes infecciosos, 63,8% tiveram desconforto com necessidade de suporte, 21,2% desconforto sem necessidade de suporte e 17,0% apresentaram instabilidade hemodinâmica.

Tabela 10. Sinais de sepse nos recém-nascidos com SIP confirmada por faixa de idade gestacional e agentes

Manifestações clínicas	<37 semanas (n=45)			≥ 37 semanas (n=38)		
	Todos (%)	SGB	Outros	Todos (%)	SGB	Outros
DR com necessidade de suporte (CPAP ou VM)	33 (73,0)	12	21	11 (28,9)	2	9
DR sem necessidade de suporte ventilatório	4 (8,8)	1	3	11 (28,9)	4	7
Taquipneia sem desconforto	4 (8,8)	3	1	8 (21,1)	4	4
Instabilidade hemodinâmica	7 (15,5)	3	4	7 (18,4)	3	4
Hipoatividade	0	0	0	2 (5,3)	2	0
Vômitos	0	0	0	1 (2,6)	1	0
Hipotermia	0	0	0	1 (2,6)	1	0
Cianose	0	0	0	2 (5,3)	2	0
Hipoglicemia	2 (4,4)	1	1	4 (10,5)	1	3
Hipertermia	1 (2,2)	0	1	5 (13,2)	4	1
Taquicardia	1 (2,2)	1	0	1 (2,6)	0	1
Queda de saturação	3 (6,6)	1	2	3 (7,9)	1	2
Uso de Oxigênio	3 (6,6)	1	2	4 (10,5)	2	2
Apneia	0	0	0	1 (2,6)	0	1

DR: desconforto respiratório

CPAP: Pressão positiva contínua de Vias aéreas

VM: Ventilação mecânica

IG: idade gestacional

4.7 Letalidade

No HC-FMRP, dos 5078 RNs triados para SIP nos primeiros 3 dias de vida, 340 (6,7%) vieram a óbito registrado no período neonatal, ou seja, até 28 dias de vida. Trinta e dois (9,4%) desses óbitos ocorreram em RNs com SIP confirmada.

O óbito foi considerado atribuível à SIP em 16 de 74 (21,6%) crianças portadoras de SIP. Quanto ao agente, ocorreram 8 óbitos relacionados à SIP entre as 28 crianças com infecção pelo SGB (28,6%) e 6 óbitos entre as 35 crianças (17,1%) com infecção por outros agentes.

Na MATER, dos 3330 RNs triados para SIP, 19 (0,6%) foram a óbito no período neonatal. Somente um destes RNs foi a óbito relacionado à SIP, cujo agente infeccioso identificado foi *Escherichia coli*, resultando em coeficiente de letalidade por SIP na MATER de 5,0%. (**Tabela 11**).

Tabela 11. Óbitos neonatais ocorridos entre os recém-nascidos triados e portadores de SIP

	HC-FMRP	MATER
Recém-nascidos triados	5078	3330
Óbitos neonatais	340 (6,7%)	19 (0,6%)
Recém-nascidos com SIP	63	20
Letalidade por SIP	14 (22,2%)	1(5,0%)
Sepse por SGB	28	8
Letalidade por SIP-SGB	8 (28,6%)	0
Sepse por outras bactérias	35	12
Letalidade por SIP-outras bactérias	6 (17,1%)	1 (8,3%)

5. DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro brasileiro a avaliar a incidência de SIP em grande número de RNs assistidos em duas maternidades universitárias públicas que assistem tanto mulheres com gestação de alto risco quanto aquelas de risco baixo ou intermediário durante um longo período, o que traz a possibilidade de um cenário representativo da real incidência de SIP nessa população. Evidenciamos em neonatos de ambos os serviços altas incidências de SIP tanto por todos os agentes microbianos (1,1/1000 nascidos vivos e 4,0/1000 nascidos vivos, respectivamente na MATER e HC-FMRP) como para SGB (0,4/1000 nascidos vivos na MATER e 1,8/1000 nascidos vivos no HC-FMRP). Ao se destacarem as crianças nascidas no HC-FMRP, foram identificados maiores riscos relativos para evolução para SIP entre aquelas triadas para a infecção, ou seja, entre as que já apresentavam risco para sepse, cujas mães eram mais jovens (10-19 anos), os prematuros extremos e aqueles que tinham peso ao nascer menor que 1000g. Embora esse estudo seja limitado devido a ser retrospectivo e apoiado em informações extraídas de registros médicos já existentes previamente, não tendo sido utilizado formulário padronizado para coleta de dados, o seu tamanho amostral reforça que a real incidência de SIP nos dois serviços esteja sendo estimada com uma aproximação confiável.

A descrição comparativa das características das mulheres assistidas nas diferentes instituições nos permite conjecturar sobre alguns aspectos. O perfil demográfico relativo ao estado civil diferiu principalmente no que se refere à declaração de estado conjugal, tendo havido maior percentual de mulheres referindo união consensual entre aquelas assistidas na MATER do que no HCRP, no qual foi maior o percentual de mulheres solteiras. A maior frequência percentual de mulheres referindo “união consensual” na MATER, segundo os dados obtido a partir da Declaração de Nascido-Vivo (DNV), talvez esteja ligada a um viés de entrevista na admissão das gestantes naquela maternidade. No entanto, não temos informações conclusivas a esse respeito, podendo ser real essa diferença. Chama a atenção que os percentuais relativos a mulheres solteiras e casadas encontrado no HC-FMRP se aproximam do reportado no Censo Populacional de Ribeirão Preto de 2010, com frequência de 50,3% de indivíduos solteiros e 38,7% oficialmente casados. (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE, 2010) Também, houve maior percentual de mulheres mais jovens entre aquelas assistidas na MATER do que no HCRP, o que pode refletir o encaminhamento de mulheres adolescentes para essa maternidade.

Ainda, a frequência de mulheres com idade igual ou superior a 40 anos teve percentual numericamente e estatisticamente maior no HC-FMRP (4,2%,) do que na MATER (1,6%) o que pode ser reflexo da maior complexidade assistida no HCRP que é também referência para fertilização no SUS. Podemos supor que a aparente tendência de maior escolaridade em mulheres assistidas no HC-FMRP possa refletir o fato de o HC-FMRP prestar atendimento aos funcionários do serviço e atendimento de forma complementar a alguns planos de saúde em sua maternidade.

Como esperado, devido à diferença no nível de complexidade da assistência entre os serviços, o percentual de RNs de baixo peso, muito baixo peso e extremo baixo peso foi maior no HC-FMRP, assim como o percentual de prematuros no mesmo local.

Ao compararmos o HC-FMRP com outros serviços brasileiros de porte semelhante, observamos que a incidência de SIP, para todos os agentes de 4,0/1000 nascidos vivos e de 1,8/1000 nascidos vivos para SGB por nós detectada nesse hospital é mais elevada que em outros serviços (BARBOSA et al., 2016; EVANGELISTA; FREITAS, 2015; FIOLO et al., 2012; FREITAS; ROMERO, 2017). No estudo de Freitas e Romero (FREITAS; ROMERO, 2017) realizado na maior maternidade pública de Brasília que é referência regional assim como o HC-FMRP, no qual os RNs portadores de SIP possuíam mediana de idade gestacional (31 semanas) e de peso (1307g) até inferiores aos observados entre os pacientes com SIP do HC-FMRP (34 semanas e 4 dias com mediana de peso de 2165g) e ainda assim, a incidência de SIP no estudo brasiliense foi de 1,3/1000 nascidos vivos. Deve-se ressaltar que no citado serviço foi feito o uso de profilaxia para SGB baseada em critério de risco durante o período de observação do estudo, tendo sido observada queda na ocorrência de SIP por esse agente que anteriormente era de 1,9/1000 nascidos vivos. Quando comparado a outros serviços de referência de outros países, fica evidente a maior taxa de incidência de SIP no HC-FMRP: 0,9/1000 nascidos vivos em Yale nos EUA (BIZZARRO et al., 2015) e 1,0/1000 nascidos vivos no estudo de Illanes e colaboradores (ILLANES et al., 2007) no Chile. Avaliando criticamente a condução do presente estudo, levando em consideração que todos os casos de SIP foram individualmente avaliados quanto à presença de sinais clínicos descritos pela equipe assistente tendo sido verificado o uso ou não de terapia com antibióticos nas prescrições, não identificamos fatores que justifiquem um valor superestimado de SIP por todos os agentes no HC-FMRP no período observado, devido à metodologia desse estudo. Portanto, entendemos que essa alta taxa de incidência seja verdadeira.

De maneira geral, a incidência de SIP por SGB identificada neste estudo, considerando o não uso de forma regular da antibiótico profilaxia materna para infecção precoce neonatal por SGB no HC-FMRP, foi comparável às taxas de incidência dos EUA na década de 1990, previamente à implementação de recomendações de profilaxia baseada em risco.(CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010) Mesmo na MATER, que utiliza protocolo institucional para redução de SIP desde Outubro de 2010, a taxa de 0,4/1000 nascidos vivos se mantém acima do divulgado pelo CDC de 0,22/1000 nascidos vivos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2021) o que pode refletir fatores econômicos, de moradia, hábitos sexuais, educacionais e de acesso à saúde da região. Também, o fato de não estar amplamente instituída durante a atenção pré-natal a abordagem de triagem universal de mulheres colonizadas por SGB no final da gestação, o qual traria a maior redução de incidência de SIP por SGB possível (de 1,7/mil nascidos vivos no início da década de 1990 nos EUA para 0,22/mil nascidos vivos em 2016) conforme já demonstrado em outros países no qual a profilaxia universal para mulheres colonizadas por essa bactéria é utilizada (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010, 2021). A exemplo, o estudo dinamarquês de Andersen e colaboradores (ANDERSEN; CHRISTENSEN; HERTEL, 2004) evidenciou redução na incidência de SIP por SGB quando comparou dados de antes e após a implementação da profilaxia peri-parto para SGB, havendo taxas que chegavam a passar de 1,0/mil nascidos vivos para incidência abaixo de 0,5/mil nascidos vivos após instituição dos protocolos de profilaxia antibiótica materna.

Um fator relatado por Madrid e colaboradores em revisão sistemática global sobre o impacto da infecção por SGB (MADRID et al., 2017) é a observação de que em países de renda média ou baixa, as gestantes demoram mais para ter acesso aos serviços de saúde o que limita a efetividade das rotinas de profilaxia para SGB, mesmo que o serviço tenha protocolos instituídos, por critérios de risco ou triagem universal. De acordo com o Censo 2010, Ribeirão Preto apresentou coeficiente de mortalidade infantil de 10,67/1000 nascidos vivos, ou seja, muito acima do encontrado no país norte-americano (5,96‰) no mesmo período,(INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE, 2010; UNITED NATIONS, 2019) possivelmente refletindo as diferenças socioeconômicas entre as duas populações. Assim, o acesso à saúde pode estar contribuindo na diferença entre as incidências de SIP em países de maior nível socioeconômico tais como os EUA, Canadá, Nova Zelândia e Suíça (ALHHAZMI; HURTEAU; TYRRELL, 2016; CENTERS FOR

DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; DARLOW et al., 2016; GIANNONI et al., 2016) quando comparados aos níveis encontrados neste e em outros estudos brasileiros. (FREITAS; ROMERO, 2017; PINHEIRO et al., 2007) Outro fator de influência em diferenças regionais também já sinalizado por Madrid em sua revisão global (MADRID et al., 2017) é o de possíveis diferenças nas taxas de colonização materna por SGB, sabidamente conhecida nos EUA (20-35% de colonização) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010) sendo estimada no Brasil entre 15-25%, (BENCHETRIT et al., 1982; COSTA et al., 2008; POGERE, 2005) semelhante ao encontrado no país norte-americano, o que não poderia justificar a diferença de incidência encontrada no nosso trabalho. Deve-se destacar que não é possível inferir, com o presente estudo, a efetividade do uso da profilaxia com antibiótico para SGB na redução da incidência de SIP entre as gestantes sob risco nesta população, pois, não avaliamos todas as gestantes que tinham fatores de risco admitidas nos serviços observados mas sim apenas as mães de crianças que tiveram hemoculturas positivas, já que o ponto de partida para a captação dos RNs foram os registros de hemoculturas.

A incidência de SIP observada em RNs assistidos na MATER, que é um serviço direcionado à assistência ao parto de menor complexidade, podendo eventualmente assistir partos de maior risco de acordo com a demanda, seria comparável a outros estudos populacionais semelhantes, que não se restringem a serviços de referência ou terciários. (ACHTEN et al., 2020; ALHHAZMI; HURTEAU; TYRRELL, 2016; CAILES et al., 2018; GANATRA; STOLL; ZAIDI, 2010; GLIKMAN et al., 2019; MADRID et al., 2017; SINHA et al., 2016) Assim, a taxa de SIP para todos os agentes de 1,1/1000 nascidos vivos na MATER se assemelha ao reportado por Achten e colaboradores em estudo nacional no Suriname, o qual foram utilizados critérios para definição de SIP semelhante. No entanto, no citado estudo não há referência sobre o uso de profilaxia para SGB durante o período de 2 anos relatados. (ACHTEN et al., 2020) Essa incidência se aproxima também ao reportado por Sinha e colaboradores em revisão sistemática de incidência de SIP na África subsaariana cuja taxa foi de 1,3/1000 nascidos vivos. (SINHA et al., 2016) Deve-se destacar que o autor relata a possibilidade de tal incidência estar subestimada devido ao baixo acesso aos serviços de saúde em muitos países da região além da subnotificação dos casos.

Ao focarmos apenas na incidência de SIP por SGB, comparando os dados da MATER com estudos populacionais, a incidência de SIP de 0,40/1000 nascidos vivos por este microrganismo em RNs assistidos na MATER se aproxima da encontrada por Madrid e

colaboradores em revisão sistemática global com incidência de 0,41/1000 nascidos vivos. (MADRID et al., 2017) Por outro lado, outros estudos populacionais e/ou multicêntricos de países como Suíça (0,12/1000 nascidos vivos) (GIANNONI et al., 2016) Nova Zelândia (0,23/1000 nascidos vivos) (DARLOW et al., 2016) e EUA (0,34/1000 nascidos vivos) (JORDAN et al., 2008) evidenciaram incidências menores, assim como outros autores (AL-TAIAR et al., 2012; BIZZARRO et al., 2005; CAILES et al., 2018; FIOLO et al., 2012; HERRERA et al., 2018; MADRID et al., 2017; SRIDHAR et al., 2014; VACIOTO et al., 2002)

Já no HC-FMRP, a elevada incidência de SIP por SGB (1,8/1000 nascidos vivos) fica evidente no comparativo com outros serviços brasileiros. Os estudos de Vaciloto e colaboradores (VACIOTO et al., 2002) e Fiolo e colaboradores (FIOLO et al., 2012) identificaram taxas de SIP de 0,39 e 0,51/1000 nascidos vivos respectivamente, retratando serviços que faziam uso de protocolos de profilaxia para SGB a partir do risco identificado no período perinatal. Também, o estudo de Evangelista e Freitas reportaram incidência de 0,63/1000 nascidos vivos em UTI neonatal no período de um ano, mesmo com relatos de falhas de aplicação correta dos protocolos de profilaxia para SGB que já eram de uso no serviço em questão.(EVANGELISTA; FREITAS, 2015) A diferença para os citados estudos brasileiros pode ser reflexo do não uso das rotinas de profilaxia para SGB no HC-FMRP considerando que exceto o estudo de Vaciloto o qual reporta casuística de hospital privado, os demais serviços referidos estão inseridos no contexto do SUS e que possivelmente assistam a populações com características socioeconômicas, educacionais e de acesso a serviços de saúde semelhantes.

O SGB foi reportado desde a década de 1970 como o principal agente associado à infecção precoce e morbidade entre RNs (FRANCIOSI; KNOSTMAN; ZIMMERMAN, 1973) , o impacto deste agente no contexto perinatal motivou o desenvolvimento de dados que levaram às recomendações do CDC em 1996 e 2002 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010). Desde então, vem sendo observada uma redução na proporção de infecções causadas por SGB notadamente em países desenvolvidos, mas se mantendo como o principal agente associado a tal infecção. (BIZZARRO et al., 2005; STOLL et al., 2020) De forma semelhante, na MATER e HC-FMRP o SGB se sobressaiu como principal agente nos casos de SIP.

Concomitante à instituição da profilaxia para SGB e sua queda nos casos de SIP, vem sendo relatado aumento do impacto *da E. coli* nas infecções entre RNs, notadamente entre

aqueles prematuros (STOLL et al., 2011) chegando a ultrapassar o SGB quanto à causa SIP, como demonstrado por Bizzarro e colaboradores em avaliação de 2004 a 2013 de RNs assistidos no *Yale New Haven Hospital*. (BIZZARRO et al., 2015) Diferentemente do relatado na literatura, ao invés da *E. coli* ser o segundo agente mais frequente de infecção (ACHTEN et al., 2020; ALMUDEER; ALIBRAHIM; GOSADI, 2020; BIZZARRO et al., 2005; FREITAS; ROMERO, 2017; KUHN et al., 2010; STOLL et al., 2011), em RNs por nós avaliados em ambos locais os *Staphylococcus* coagulase-negativos foram os agentes que seguiram em ordem frequência às infecções por SGB. Tal fato pode ser atribuído à exclusão em outros trabalhos de casos de coagulase negativos seguindo critérios de tempo de incubação ou número de hemoculturas positivas com o mesmo agente para atribuição do agente ao quadro infeccioso, independente do quadro clínico apresentado. (FREITAS; ROMERO, 2017; STOLL et al., 2011) Após revisão detalhada dos casos de SIP por *Staphylococcus* coagulase negativos observados em nosso estudo, foi optado por manter como atribuível a esse agente aqueles RN com evidente clínica de sepse com utilização de tratamento completo ou óbito.

Quanto a outros agentes infecciosos identificados, Kuhn e colaboradores também encontraram, assim como no presente estudo, *Enterococcus* como o quarto agente mais observado nos RNs com SIP. (KUHN et al., 2010) De forma distinta, na série de 75 anos de Yale de Bizzarro e colaboradores, os *Enterococcus* foram observados em apenas 1 dos 112 RNs com SIP nos primeiros 4 dias de vida (BIZZARRO et al., 2005) assim como Freitas e colaboradores e Almudeer e colaboradores não tiveram os *Enterococcus* como um dos agentes mais frequentes. (ALMUDEER; ALIBRAHIM; GOSADI, 2020; FREITAS; ROMERO, 2017)

Ao avaliarmos as características maternas e neonatais que se destacaram entre aqueles que tinham SIP confirmada, buscamos verificar se estas estariam compatíveis com o relatado na literatura. No entanto, não se pode perder de vista que o presente estudo não se propõe a encontrar fatores de risco para sepse neonatal de maneira geral nessa população, pois partimos somente daquelas mulheres que já tinham algum fator de risco conhecido para que os seus RNs fossem investigados para sepse neonatal, não sendo avaliados os riscos de todos os nascimentos ocorridos nos serviços. Nesse contexto, identificamos que mães mais jovens com algum risco para SIP de seus conceitos, com idade entre 10 e 19 anos, tiveram 1,8 vezes mais risco de que seus filhos fossem confirmados com SIP, quando comparadas àquelas mulheres de faixa etária entre 20-39 anos. Especificamente com relação ao SGB,

observamos maior risco para confirmação de SIP quando estava presente um único fator: a rotura prolongada de bolsa amniótica. Quanto à etnia, apesar de já descrito na literatura uma associação entre a raça negra/parda como fator de risco isolado para SIP por SGB (PHARES et al., 2008) o mesmo não foi observado no presente estudo. Vale destacar que a frequência de mulheres pardas/negras assistidas no período estudado nos dois serviços (32,3% na MATER e 30,1% no HC-FMRP, $p < 0,01$) é compatível com o descrito pelo censo demográfico de Ribeirão Preto de 2010 do IBGE. (SEAD, 2005)

Entre as características dos RNs triados para SIP, o Índice de APGAR menor do que 7 no quinto minuto de vida, a IG < 27 semanas e o peso ao nascer < 1000g tiveram 2,6; 4,7 e 3,9 vezes maior risco de SIP confirmada quando comparados aos RNS com Índice de APGAR maior que 7, a termo, e aqueles com peso entre 3000 e 3999g. Tal observação reforça o já descrito na literatura (ESCOBAR et al., 2014; PUOPOLO; BENITZ; ZAOUTIS, 2018a, 2018b; PUOPOLO; LYNFIELD; CUMMINGS, 2019), potencializando a necessidade de alerta máximo para identificação de risco para SIP durante a avaliação de RNs com 34 ou menos semanas de idade gestacional. (PUOPOLO; BENITZ; ZAOUTIS, 2018a, 2018b; PUOPOLO; LYNFIELD; CUMMINGS, 2019)

A diversidade e inespecificidade dos sinais clínicos de sepse nos RNs já conhecida na literatura (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; COSTA et al., 2010; GLEASON; DEVASKAR, 2012) ficou também evidente neste estudo. Identificamos 14 sinais atribuídos à sepse pelas equipes de neonatologia assistentes. Os sinais de desconforto respiratório foram os mais evidentes em mais de 80% dos RNs, tanto nos prematuros como nos a termo, concordando com o evidenciado por Herrera e colaboradores (HERRERA et al., 2018). Ainda de forma similar ao mesmo estudo, seguindo os sinais respiratórios, a instabilidade hemodinâmica foi o sinal mais observado. (HERRERA et al., 2018) Outros centros também reportam as manifestações respiratórias como as mais frequentes tanto em RNs com SIP por SGB como por todos os agentes infecciosos. (ANDERSEN; CHRISTENSEN; HERTEL, 2004; BRAYE ID et al., 2019; EVANGELISTA; FREITAS, 2015; FRANCIOSI; KNOSTMAN; ZIMMERMAN, 1973; STOLL et al., 2011). Vale a ressalva de que os sintomas descritos foram buscados retrospectivamente nos registros de evolução, de forma não padronizada, levantando a possibilidade de viés de aferição. Mesmo assim, confirmamos que as manifestações respiratórias são aquelas que devem ser consideradas sinal de alerta para sepse bacteriana precoce.

Quanto à letalidade geral por SIP, considerando todos os agentes, o observado na MATER de 5,0% foi inferior à reportada por outros estudos populacionais (ACHTEN et al., 2020; AL-TAIAR et al., 2012; CAILES et al., 2018; GLIKMAN et al., 2019) mas dentro do esperado no comparativo com a revisão sistemática global de Madrid e colaboradores (MADRID et al., 2017). Comparando a letalidade por SGB, a mesma foi inferior ao reportado na literatura (DARLOW et al., 2016; GIANNONI et al., 2016) tendo em vista que não ocorreram óbitos por SIP associado a SGB neste serviço.

A letalidade da SIP por todos os agentes no HC-FMRP foi próxima ou inferior ao reportado pela literatura, quando comparada a outros centros com características semelhantes. Quando comparada a letalidade de SIP por SGB com outros centros brasileiros, o percentual observado no HC-FMRP de 28,6% foi inferior aos 44,4% e 50,0% encontrado em centros universitários de Campinas e Uberlândia, respectivamente, assim como inferior aos 60% observado por Vaciloto e colaboradores em hospital privado de São Paulo. (BARBOSA et al., 2016; FIOLO et al., 2012; VACILOTO et al., 2002) Essa observação pode sugerir um possível reflexo da prontidão da equipe de assistência neonatal do HCRP na abordagem intensiva dos quadros de infecção dos RNs sob risco.

Finalmente, acrescentamos que a nossa principal motivação para esse estudo foi melhor entender a epidemiologia da SIP nos recém-nascidos assistidos nesses serviços com o intuito de avaliar a adequação das medidas de manejo de recém-nascidos sob risco de infecção bacteriana. Acompanhando as tendências recentes adotadas pela literatura, nosso objetivo aplicado final seria identificar o melhor manejo possível diante das características epidemiológicas da população assistida, evitando-se os efeitos deletérios da SIP e, principalmente utilizar a terapêutica antimicrobiana de forma mais racional do que a que vem sendo feita nesses serviços ao longo dos anos. A incidência de SIP encontrada, no entanto, não permitirá a utilização do método de avaliação de risco para SIP pela calculadora de risco sugerida por Kuzniewicz e colaboradores (KUZNIEWICZ et al., 2017), a qual se baseia em uma análise multivariada realizada em um grande número de recém-nascidos norte americanos cuja incidência máxima de SIP seria de até 0,6/1000 nascidos vivos. Desta forma, em ambos os serviços, MATER e HCRP, não será possível utilizar essa ágil ferramenta, uma vez que as incidências de SIP excedem aquelas propostas pela calculadora e o seu uso seria inadequado. Diante do cenário encontrado, a alternativa possível para o manejo de RNs sob risco de SIP entre nós, seguindo-se as novas recomendações do CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019) e aquelas publicadas

pela Academia Americana de Pediatria (PUOPOLO; LYNFIELD; CUMMINGS, 2019), será a transição das rotinas de avaliação para a “observação e monitoração clínica melhorada” para a tomada de decisões. Essa abordagem também tem o potencial de reduzir o uso de antibacterianos (BERARDI et al., 2015; JOSHI et al., 2018, 2019). Reforçamos que após essa mudança, haverá necessidade de vigilância contínua não somente da incidência de SIP, mas também da frequência de indicação e uso de antibacterianos visando o seu uso racional e comedido, tanto pelos seus efeitos deletérios individuais a médio e longo prazos, quanto pelos efeitos coletivos de seleção de agentes nosocomiais e indução de resistência a antibacterianos.

Em conclusão, ao retratarmos dois centros de assistência materno-infantil no contexto do SUS, gerando dados em grande número de RNs, tínhamos o intuito de contribuir com dados locais para a adequação de medidas de planejamento da assistência perinatal. Ao evidenciar taxas de incidência de SIP comparáveis àquelas observadas nos EUA na década de 90, verificamos que além da adequação do cuidado aos RNS, ainda será necessário ir ao encontro de medidas que impactam no acesso e qualidade da assistência perinatal prestada. Reiteramos que se faz emergente e necessária a adoção das rotinas de profilaxia para SIP de forma adequada., pois, ao documentarmos a alta taxa de infecções neonatais causadas pelo SGB, revela-se a possibilidade de melhores resultados por meio do uso da profilaxia antibiótica materna, como já largamente evidenciado em outros países.

6. CONCLUSÕES

- A incidência de SIP em RN assistidos na MATER, de 2012 a 2017, foi de 1,1/1000 nascidos vivos para todos os agentes infecciosos e de 0,4/1000 nascidos vivos para SGB. No HC-FMRP, de 2009 a 2017, essa incidência foi de 4,0/1000 nascidos vivos e de 1,8/1000 nascidos vivos, respectivamente, para todos os agentes e SGB.
- O perfil de gestantes e RNs assistidos nos dois serviços diferem nas idades maternas e escolaridade assim como peso ao nascimento e IG seguindo o nível de complexidade de cada instituição.
- Dentre os RNs triados para SIP, aqueles cujas mães eram mais jovens (10-19 anos), tinham Índice de Apgar de 5 minutos <7 , idade gestacional ≤ 27 semanas ou peso <1000 g tiveram SIP confirmada mais frequentemente.
- A presença de bolsa rota prolongada foi 2 vezes mais frequente em crianças que se confirmaram com SIP por SGB do que por outros agentes.
- O sinal mais frequentemente observado entre os RNs com SIP foi o desconforto respiratório, tanto para aqueles com SIP por SGB como por outros agentes, com outros 13 sinais descritos.
- A letalidade por SIP observada em RN assistidos na MATER foi de 5,0% e no HC de 22,2%, tendo sido a letalidade por SGB no HC-FMRP de 28,6%. Nenhum óbito por SIP por SGB ocorreu em RN assistidos na Mater.

REFERÊNCIAS

ACHTEN, Niek B. et al. Association of Use of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator with Reduction in Antibiotic Therapy and Safety: A Systematic Review and Meta-analysis.

JAMA Pediatrics, [S. l.], v. 173, n. 11, p. 1032–1040, 2019. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.2825.

ACHTEN, Niek B.; DORIGO-ZETSMA, J. Wendelien; VAN DER LINDEN, Paul D.; VAN BRAKEL, Monique; PLÖTZ, Frans B. Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. **European Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 177, n. 5, p. 741–746, 2018. DOI: 10.1007/s00431-018-3113-2.

ACHTEN, Niek B.; JULIANA, Amadu E.; LISSONE, Neirude P.; SINNIGE, Jan C.; HOLBAND, Natanael; ZONNEVELD, Rens; PLÖTZ, Frans B. Epidemiology and Mortality of Early-Onset Neonatal Sepsis in Suriname: A 2-Year Surveillance Study. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, [S. l.], p. 1–3, 2020. DOI: 10.1093/jpids/piaa130.

ACOG. Committee opinion: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. **The American College of Obstetricians and Gynecologists**, [S. l.], v. 2011, n. 485, p. 485, 2011. DOI: 10.1056/NEJM200007203430303. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1016/S0020-7292%2896%2990083-1>. Acesso em: 22 set. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde Neonatologia**. 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_diagnosticos_infecoes_assistencia_saude_neonatologia.pdf. Acesso em: 4 set. 2021.

AL-TAIAR, Abdullah; HAMMOUD, Majeda S.; CUIQING, Liu; LEE, Jimmy K. F.; LUI, Kin Man; NAKWAN, Narongsak; ISAACS, David. Neonatal infections in China, Malaysia, Hong Kong and Thailand. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, [S. l.], v. 98, n. 3, p. F249–F255, 2012. DOI: 10.1136/archdischild-2012-301767.

ALHHAZMI, Areej; HURTEAU, Donna; TYRRELL, Gregory J. Epidemiology of invasive group b streptococcal disease in Alberta, Canada, from 2003 to 2013. **Journal of Clinical Microbiology**, [S. l.], v. 54, n. 7, p. 1774–1781, 2016. DOI: 10.1128/JCM.00355-16.

ALLARDICE, J. G.; BASKETT, T. F.; SESHIA, M. M. K.; BOWMAN, N.;

MALAZDREWICZ, R. Perinatal group B streptococcal colonization and infection. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S. l.], v. 142, n. 6 I, p. 617–620, 1982. DOI: 10.1016/S0002-9378(16)32429-2.

ALMUDEER, Ali H.; ALIBRAHIM, Majed A.; GOSADI, Ibrahim M. Epidemiology and risk factors associated with early onset neonatal sepsis in the south of KSA. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 509–514, 2020. DOI: 10.1016/j.jtumed.2020.08.009.

ANDERSEN, J.; CHRISTENSEN, R.; HERTEL, J. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to *Streptococcus agalactiae* in Copenhagen county, Denmark: A 10 year survey from 1992 to 2001. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, [S. l.], v. 93, n. 10, p. 1334–1339, 2004. DOI: 10.1080/08035250410023016.

BARBOSA, Nayara Gonçalves; DOS REIS, Heloísio; MANTESE, Orlando Cesar; MUSSI-PINHATA, Marisa Márcia; ABDALLAH, Vânia Olivetti Steffen; GONTIJO FILHO, Paulo Pinto. Early-onset neonatal sepsis by Group B *Streptococcus* in a Brazilian public hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 647–648, 2016. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.07.013.

BEAVERS, Jessica B.; BAI, Shasha; PERRY, Jennifer; SIMPSON, Jordan; PEEPLES, Sara. Implementation and Evaluation of the Early-Onset Sepsis Risk Calculator in a High-Risk University Nursery. **Clinical Pediatrics**, [S. l.], v. 57, n. 9, p. 1080–1085, 2018. DOI: 10.1177/0009922817751337.

BEDFORD RUSSELL, A. R.; KUMAR, R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, [S. l.], v. 100, n. 4, p. F350–F354, 2015. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306193. Disponível em: <http://fn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2014-306193>.

BENCHETRIT, L. C.; FRACALANZZA, S. E. L.; PEREGRINO, H.; CAMELO, A. A.; SANCHES, L. A. Carriage of *Streptococcus agalactiae* in women and neonates and distribution of serological types: A study in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, [S. l.], v. 15, n. 5, p. 787–790, 1982. DOI: 10.1128/jcm.15.5.787-790.1982.

BERARDI, Alberto; FORNACIARI, Sara; ROSSI, Cecilia; PATIANNA, Viviana; BACCHI REGGIANI, Maria Letizia; FERRARI, Filippo; NERI, Isabella; FERRARI, Fabrizio. Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates ≥ 35 weeks gestation at risk for early-onset sepsis. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, [S. l.], v. 28, n. 10, p. 1123–1127, 2015. DOI: 10.3109/14767058.2014.946499.

BIZZARRO, Matthew J.; RASKIND, Craig; BALTIMORE, Robert S.; GALLAGHER, Patrick G. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. **Pediatrics**, [S. l.], v. 116, n. 3, p. 595–602, 2005. DOI: 10.1542/peds.2005-0552.

BIZZARRO, Matthew J.; SHABANOVA, Veronika; BALTIMORE, Robert S.; DEMBRY, Louise Marie; EHRENKRANZ, Richard A.; GALLAGHER, Patrick G. Neonatal sepsis 2004-2013: The rise and fall of coagulase-negative staphylococci. **Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 166, n. 5, p. 1193–1199, 2015. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.02.009.

BOYER KENNETH M, Gotoff Samuel P. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 314, n. 26, p. 1665–9, 1986.

BRAYE ID, Kathryn; FOUREUR, Maralyn; DE WAAL, Koert; JONES, Mark; PUTT, Elise; FERGUSON, John. Epidemiology of neonatal early-onset sepsis in a geographically diverse Australian health district 2006-2016. [S. l.], 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0214298. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214298>.

CAILES, Benjamin; KORTSALIOUDAKI, Christina; BUTTERY, Jim; PATTNAYAK, Santosh; GREENOUGH, Anne; MATTHES, Jean; RUSSELL, Alison Bedford; KENNEA, Nigel; HEATH, Paul T. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network On behalf of the neonIN network. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, [S. l.], v. 103, p. 547–553, 2018. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313203.

CAROLA, David; VASCONCELLOS, Mansi; SLOANE, Amy; MCELWEE, Dorothy; EDWARDS, Caroline; GREENSPAN, Jay; AGHAI, Zubair H. Utility of Early-Onset Sepsis Risk Calculator for Neonates Born to Mothers with Chorioamnionitis. **The Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 195, p. 48- 52.e1, 2018. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.11.045.

CEBALLOS, Claudia A.; LOAIZA, Natalia; ROMERO, Johanna; OSPINA, Milady;

VÁSQUEZ, Elsa María. Caracterización de las gestantes tamizadas para Streptococcus agalactiae y su relación con sepsis neonatal temprana, en la Clínica del Prado de Medellín (Colombia), año 2010. **Infectio**, [S. l.], v. 18, n. 2, p. 66–71, 2014. DOI: 10.1016/j.infect.2013.12.002.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. **Mmwr**, [S. l.], v. 59, n. No. RR-10, p. 1–32, 2010. DOI: 10.1097/01.EDE.0000032431.83648.8D.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Group B Strep Prevention Guidelines**. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/index.html>. Acesso em: 4 set. 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Clinical Information about Group B Strep**. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/groupbstrep/clinicians/index.html>. Acesso em: 18 out. 2021.

CORTESE, Francesca; SCICCHITANO, Pietro; GESUALDO, Michele; FILANINNO, Antonella; DE GIORGI, Elsa; SCHETTINI, Federico; LAFORGIA, Nicola; CICCONE, Marco Matteo. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. **Pediatrics and Neonatology**, [S. l.], v. 57, n. 4, p. 265–273, 2016. DOI: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007.

COSTA, Adriana Lima Dos Reis; LAMY FILHO, Fernando; CHEIN, Maria Bethânia Da Costa; BRITO, Luciane Maria Oliveira; LAMY, Zeni Carvalho; ANDRADE, Kátia Lima. Prevalência de colonização por estreptococos do grupo B em gestantes atendidas em maternidade pública da região Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, [S. l.], v. 30, n. 6, p. 274–280, 2008. DOI: 10.1590/S0100-72032008000600002.

COSTA, Natalie Del Vecchio L.; DE CARVALHO, Manoel; PONE, Sheila Moura; SAINT CLAIR, G. Gestantes colonizadas pelo Streptococcus do grupo B e seus recém-nascidos: Análise crítica da conduta adotada no Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz. **Revista Paulista de Pediatria**, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 155–161, 2010. DOI: 10.1590/S0103-05822010000200005.

DARLOW, Brian A.; VOSS, Lesley; LENNON, Diana R.; GRIMWOOD, Keith. Early-onset

neonatal group B streptococcus sepsis following national risk-based prevention guidelines.

Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, [S. l.], v. 56, n. 1, p. 69–74, 2016. DOI: 10.1111/ajo.12378.

DATASUS - SINASC. 2021. Disponível em: <http://sinasc.saude.gov.br/default.asp>.

DHUDASIA, Miren B.; MUKHOPADHYAY, Sagori; PUOPOLO, Karen M. Implementation of the Sepsis Risk Calculator at an Academic Birth Hospital. **Hospital Pediatrics**, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 243–250, 2018. DOI: 10.1542/hpeds.2017-0180.

EDMOND, Karen M.; KORTSALIOUDAKI, Christina; SCOTT, Susana; SCHRAG, Stephanie J.; ZAIDI, Anita Km; COUSENS, Simon; HEATH, Paul T. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: Systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, [S. l.], v. 379, n. 9815, p. 547–556, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61651-6.

ESCOBAR, G. J. et al. Stratification of Risk of Early-Onset Sepsis in Newborns <=34 Weeks' Gestation. **Pediatrics**, [S. l.], v. 133, n. 1, p. 30–36, 2014. DOI: 10.1542/peds.2013-1689.

EVANGELISTA, Marilia Lopes Bahia; FREITAS, Felipe Teixeira de Mello. Group B streptococcus neonatal infection in an intensive care unit in Brazil: High fatality and missed opportunities for antibiotic prophylaxis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 98–99, 2015. DOI: 10.1016/j.bjid.2014.06.007.

FIOLO, Kateli; ZANARDI, Cibele Esteves; SALVADEGO, Marizete; BERTUZZO, Carmem Silvia; AMARAL, Eliana; CALIL, Roseli; LEVY, Carlos Emilio. Taxa de infecção e sorotipos de Streptococcus agalactiae em amostras de recém-nascidos infectados na cidade de Campinas (SP), Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S. l.], v. 34, n. 12, p. 544–549, 2012. DOI: 10.1590/S0100-72032012001200003.

FJALSTAD, Jon W.; STENSVOLD, Hans J.; BERGSENG, Håkon; SIMONSEN, Gunnar S.; SALVESEN, Bodil; RØNNESTAD, Arild E.; KLINGENBERG, Claus. Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [S. l.], v. 35, n. 1, p. 1–6, 2016. DOI: 10.1097/INF.0000000000000906.

FRANCIOSI, R. a; KNOSTMAN, J. D.; ZIMMERMAN, R. a. Group B streptococcal neonatal and infant infections. **The Journal of pediatrics**, [S. l.], v. 82, n. 4, p. 707–18, 1973.

FREITAS, Felipe Teixeira de Mello; ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra. Early-onset neonatal sepsis and the implementation of group B streptococcus prophylaxis in a Brazilian maternity hospital: a descriptive study. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 92–97, 2017. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.09.013.

GANATRA, Hammad A.; STOLL, Barbara J.; ZAIDI, Anita K. M. International perspective on early-onset neonatal sepsis. **Clinics in Perinatology**, [S. l.], v. 37, n. 2, p. 501–523, 2010. DOI: 10.1016/j.clp.2010.02.004.

GARLAND, Suzanne M.; FLIEGNER, John R. Group B Streptococcus (GBS) and Neonatal Infections: The Case for Intrapartum Chemoprophylaxis. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 119–122, 1991. DOI: 10.1111/j.1479-828X.1991.tb01797.x.

GEORGE H. MCCracken, Jr. Group B streptococci: The new challenge in neonatal infections. [S. l.], v. 82, n. 4, p. 703–706, 1973.

GIANNONI, Eric et al. Incidence and Outcome of Group B Streptococcal Sepsis in Infants in Switzerland. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [S. l.], v. 35, n. 2, p. 222–224, 2016. DOI: 10.1097/INF.0000000000000974.

GLEASON, Christine A.; DEVASKAR, Sherin U. **Avery's diseases of the newborn**. Ninth ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2012.

GLIKMAN, Daniel et al. Nationwide epidemiology of early-onset sepsis in Israel 2010-2015, time to re-evaluate empiric treatment. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, [S. l.], v. 108, n. 12, p. 2192–2198, 2019. DOI: 10.1111/apa.14889.

GYNECOLOGISTS, The american college of obstetricians and. Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. **Obstetrics and gynecology**, [S. l.], v. 130, n. 2, p. e95–e101, 2017.

HAMMOUD, Majeda S.; AL-TAIAR, Abdullah; AL-ABDI, Sameer Y.; BOZAID, Hussain; KHAN, Anwar; ALMUHAIRI, Laila M.; REHMAN, Moghis Ur. Culture-proven early-onset neonatal sepsis in Arab states in the Gulf region: two-year prospective study. **International Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 55, p. 11–15, 2017. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.12.006.

HEATH, Paul T. et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, [S. l.], v. 93, n. 2, p. F90-3, 2008. DOI: 10.1136/adc.2007.127464.

HERRERA, Tamara I.; MURILLO, Micaela; GESUELE, Juan Pablo; MORAES, Mario; MOTA, María Inés; GUTIÉRREZ, Claudia; VARELA, Adriana; ALGORTA, Gabriela. Incidencia de sepsis precoz por Streptococcus agalactiae en recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell en el período 2007-2015. **Revista chilena de infectología**, [S. l.], v. 35, n. 4, p. 424–430, 2018. DOI: 10.4067/s0716-10182018000400424.

HOOVEN, Thomas A.; RANDIS, Tara M.; POLIN, Richard A. What's the harm? Risks and benefits of evolving rule-out sepsis practices. **Journal of Perinatology**, [S. l.], v. 38, n. 6, p. 614–622, 2018. DOI: 10.1038/s41372-018-0081-3.

ILLANES, José Luis Tapia; REICHHARD T, Cristina; SALDÍAS R, M. Isabel; ABARZÚA C, Fernando; PÉREZ A, M. Eugenia; GONZÁLEZ M, Álvaro; GEDERLINI G, Alessandra. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. **Revista chilena de infectología**, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 111–116, 2007. DOI: 10.4067/S0716-10182007000200004.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE. Censo Brasileiro 2000-2010. [S. l.], 2010. Disponível em:
http://www.ibge.gov.br/censo2010/primeiros_dados_divulgados/index.php?uf=29.

JORDAN, Hannah T. et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group b streptococcal disease. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [S. l.], v. 27, n. 12, p. 1057–1064, 2008. DOI: 10.1097/INF.0b013e318180b3b9.

JOSHI, Neha S.; GUPTA, Arun; ALLAN, Jessica M.; COHEN, Ronald S.; ABY, Janelle L.; KIM, Juliann L.; BENITZ, William E.; FRYMOYER, Adam. Management of Chorioamnionitis-Exposed Infants in the Newborn Nursery Using a Clinical Examination–Based Approach. **Hospital Pediatrics**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 227–233, 2019. DOI: 10.1542/hpeds.2018-0201.

JOSHI, Neha S.; GUPTA, Arun; ALLAN, Jessica M.; COHEN, Ronald S.; ABY, Janelle L.; WELDON, Brittany; KIM, Juliann L.; BENITZ, William E.; FRYMOYER, Adam. Clinical monitoring of well-appearing infants born to mothers with chorioamnionitis. **Pediatrics**, [S. l.],

l., v. 141, n. 4, 2018. DOI: 10.1542/peds.2017-2056.

KIM, Myo Jing. Utility of neonatal early-onset sepsis calculator in risk-based group b streptococcus screening approach. **Korean Journal of Pediatrics**, [*S. l.*], v. 63, n. 10, p. 393–394, 2020. DOI: 10.3345/cep.2020.00500.

KUHN, Pierre et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, [*S. l.*], v. 24, n. 5, p. 479–487, 2010. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2010.01132.x.

KUZNIEWICZ, Michael W.; PUOPOLO, Karen M.; FISCHER, Allen; WALSH, Eileen M.; LI, Sherian; NEWMAN, Thomas B.; KIPNIS, Patricia; ESCOBAR, Gabriel J. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. **JAMA Pediatrics**, [*S. l.*], v. 171, n. 4, p. 365–371, 2017. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.4678.

LI, Zhiling; XIAO, Zhijun; LI, Zhiping; ZHONG, Qiao; ZHANG, Ye; XU, Feng. 116 cases of neonatal early-onset or late-onset sepsis: A single center retrospective analysis on pathogenic bacteria species distribution and antimicrobial susceptibility. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, [*S. l.*], v. 6, n. 8, p. 693–699, 2013.

MADRID, Lola et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. **Clinical Infectious Diseases**, [*S. l.*], v. 65, n. Suppl 2, p. S160–S172, 2017. DOI: 10.1093/cid/cix656.

PHARES, Christina R. et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [*S. l.*], v. 299, n. 17, p. 2056–2065, 2008. DOI: 10.1001/jama.299.17.2056.

PINHEIRO, Rossiclei De Souza; FERREIRA, Luiz Carlos De Lima; BRUM, Ione Rodrigues; GUILHERME, Jefferson Pereira; MONTE, Rossicléa Lins. Estudo dos fatores de risco maternos associados à sepse neonatal precoce em hospital terciário da Amazônia brasileira. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [*S. l.*], v. 29, n. 8, p. 387–395, 2007. DOI: 10.1590/S0100-72032007000800002.

POGERE, Adriane. Prevalência da colonização pelo estreptococo do grupo B em gestantes atendidas no ambulatório de pré-natal do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [*S. l.*], v. 27, n. 4, p. 229–

229, 2005. DOI: 10.1590/s0100-72032005000400013.

PUOPOLO, K. M.; DRAPER, D.; WI, S.; NEWMAN, T. B.; ZUPANCIC, J.; LIEBERMAN, E.; SMITH, M.; ESCOBAR, G. J. Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factors. **Pediatrics**, [S. l.], v. 128, n. 5, p. e1155–e1163, 2011. DOI: 10.1542/peds.2010-3464.

PUOPOLO, Karen M.; BENITZ, William E.; ZAOUTIS, Theoklis E. Management of Neonates Born at $\geq 35\frac{0}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Guidance for the Clinician in Rendering . **PEDIATRICS**, [S. l.], v. 142, n. 6, p. 20182894, 2018. a.

PUOPOLO, Karen M.; BENITZ, William E.; ZAOUTIS, Theoklis E. Management of neonates born at $\leq 34\frac{6}{7}$ weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. **Pediatrics**, [S. l.], v. 142, n. 6, 2018. b. DOI: 10.1542/peds.2018-2896.

PUOPOLO, Karen M.; LYNFIELD, Ruth; CUMMINGS, James J. Management of infants at risk for group B streptococcal disease. **Pediatrics**, [S. l.], v. 144, n. 2, 2019. DOI: 10.1542/PEDS.2019-1881.

SCHEEL, Monica; PERKINS, Shannon. Hit or Miss? A Review of Early-Onset Sepsis in the Neonate. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, [S. l.], v. 30, n. 3, p. 353–362, 2018. DOI: 10.1016/j.cnc.2018.05.003.

SCHRAG, Stephanie; GORWITZ, Rachel; FULTZ-BUTTS, Kristi; SCHUCHAT, Anne. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. **MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports**, [S. l.], v. 51, n. RR-11, p. 1–22, 2002.

SCHRAG, Stephanie J.; FARLEY, Monica M.; PETIT, Susan; REINGOLD, Arthur; WESTON, Emily J.; PONDO, Tracy; JAIN, Jennifer Hudson; LYNFIELD, Ruth. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. **Pediatrics**, [S. l.], v. 138, n. 6, 2016. DOI: 10.1542/peds.2016-2013.

SEAD. **MAIOR POPULAÇÃO NEGRA DO PAÍS A**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://produtos.seade.gov.br/produtos/idr/download/populacao.pdf>. Acesso em: 6 set. 2021.

SHANE, Andi L.; SÁNCHEZ, Pablo J.; STOLL, Barbara J. Neonatal sepsis. **The Lancet**, [S. l.], v. 390, n. 10104, p. 1770–1780, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.

SINHA, Anushua; RUSSELL, Louise B.; TOMCZYK, Sara; VERANI, Jennifer R.; SCHRAG, Stephanie J.; BERKLEY, James A.; MOHAMMED, Musa; SIGAUQUE, Betuel; KIM, Sun Young. **Disease burden of Group B streptococcus among infants in Sub-Saharan Africa**. [s.l: s.n.]. v. 35 DOI: 10.1097/INF.0000000000001233.

SRIDHAR, Santhanam; GRACE, Rebekah; NITHYA, Ponmudi J.; BALAJI, Veeraraghavan; NIRANJAN, Thomas; MANISH, Kumar; ANIL, Kuruvilla Kurien; ATANU, Jana Kumar. Group B streptococcal infection in a tertiary hospital in India-1998-2010. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [S. l.], v. 33, n. 10, p. 1091–1092, 2014. DOI: 10.1097/INF.0000000000000377.

STOLL, Barbara J. et al. Early onset neonatal sepsis: The burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. **Pediatrics**, [S. l.], v. 127, n. 5, p. 817–826, 2011. DOI: 10.1542/peds.2010-2217.

STOLL, Barbara J. et al. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of Escherichia coli, and the Need for Novel Prevention Strategies. **JAMA Pediatrics**, [S. l.], v. 174, n. 7, p. 1–12, 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0593.

STRUNK, Tobias; BUCHIBOYINA, Ashok; SHARP, Mary; NATHAN, Elizabeth; DOHERTY, Dorota; PATOLE, Sanjay. Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in an Australian Tertiary Perinatal Centre. **Neonatology**, [S. l.], v. 113, n. 4, p. 379–382, 2018. DOI: 10.1159/000487298.

TRIJBELS-SMEULDERS, M.; DE JONGE, G. A.; PASKER-DE JONG, P. C. M.; GERARDS, L. J.; ADRIAANSE, A. H.; VAN LINGEN, R. A.; KOLLÉE, L. A. A. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, [S. l.], v. 92, n. 4, p. 271–276, 2007. DOI: 10.1136/adc.2005.088799.

UNITED NATIONS. **World Population Prospects**. 2019. Disponível em: <https://population.un.org/wpp/>. Acesso em: 6 set. 2021.

VACIOTO, Edinéia; RICHTMANN, Rosana; COSTA, Helenilce de Paula Fiod; KUSANO,

Elisa Junko Ura; ALMEIDA, Maria Fernanda Branco De; AMARO, Eduardo Rahme. A survey of the incidence of neonatal sepsis by group B Streptococcus during a decade in a Brazilian maternity hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 55–62, 2002. DOI: 10.1590/S1413-86702002000200001.

WYNN, James L.; WONG, Hector R.; SHANLEY, Thomas P.; BIZZARRO, Matthew J.; SAIMAN, Lisa; POLIN, Richard A. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 523–528, 2014. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000157.

ANEXOS

ANEXO 1 – PROTOCOLO “RISCO DE INFECÇÃO BACTERIANA/SEPSE NEONATAL PRECOCE” EM VIGOR NO HC-FMRP E MATER

RISCO DE INFECÇÃO BACTERIANA / SEPSE NEONATAL PRECOCE:

Daniela Anderson

Maria Graziela de Simone Brito

Revisado por Marisa Mussi-Pinhata em abril de 2013

O recém-nascido (RN) apresenta características peculiares, tornando desafiador o diagnóstico da Sepse Neonatal Precoce. Apesar disto, a abordagem deve ser rápida em virtude de sua gravidade.

Esta recomendação propõe critérios diagnósticos e esquemas antimicrobianos de terapia pré-emptiva, visando conduta diagnóstica e terapêutica uniforme em nosso serviço.

A- INDICAÇÕES DE ANTIBIOTICOPROFILAXIA MATERNA:

O serviço de Obstetrícia atualmente pratica abordagem visando à profilaxia da Sepse Neonatal Precoce causada por *Streptococcus* do grupo B (ou *Streptococcus agalactiae* ou SGB) nas seguintes situações:

- 1- Ruptura de Membranas (“Bolsa Rota”) $\geq$ que 18h;
- 2- Colonização materna por *Streptococcus* do grupo B;
- 3- Filho anterior com doença por *Streptococcus* do Grupo B;
- 4- ITU ou bacteriúria assintomática por SGB nesta gestação;
- 5- Febre materna de origem desconhecida;
- 6- Trabalho de Parto Prematuro (IG < 37 semanas).

B - OUTRAS SITUAÇÕES DE ALERTA PARA SEPSE NEONATAL PRECOCE:

7- Corioamnionite Materna:

A presença de pelo menos três dos critérios apresentados a seguir sugere fortemente a existência de Corioamnionite Materna, fator mais frequentemente associado à Sepse Neonatal Precoce.

O risco de infecção e desfechos adversos neonatais na presença de corioamnionite varia em RNs a termo de 2 a 35% e em RNs pré-termo de 20 a 65%.

Critérios Clínicos:

- Temperatura Oral $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (aferida 2/2h no pré-parto);
- Taquicardia Materna > 100 bpm (desde que não esteja presente anteriormente);
- Taquicardia Fetal > 160 bpm (na ausência de movimentação fetal intensa);
- Sensibilidade dolorosa no fundo uterino, mesmo fora das contrações;
- Líquido amniótico subjetivamente fétido, turvou ou quente.

Critérios laboratoriais:

- Leucocitose materna (GB $> 12-15.000/\text{mm}^3$ ou elevação de 100% do nível basal) ou desvio à esquerda ($>9\%$), sem outro foco infeccioso identificável que o justifique.

Conforme determinado nas recomendações da Obstetrícia neste manual de condutas, a presença concomitante de três destes critérios indica a instituição imediata de antibioticoterapia materna e deve ser informada à equipe da Pediatria.

8- Infecção urinária (ITU) materna ou bacteriúria assintomática por outro germe que não o SGB, não tratada, com tratamento iniciado a menos de 72 horas ou sem resposta ao tratamento.

A bacteriúria e a infecção urinária são frequentes na gestante, sendo motivo para rastreamento durante a gestação. Sua ocorrência modifica a microbiota genital materna, prevalecendo a bactéria patogênica causadora da infecção.

A bactéria mais comumente encontrada é a *Escherichia coli* (*E. coli*). Aproximadamente 25% das mães de RNs com sepse por *E. coli* apresentam infecção urinária por este agente.

No contexto do uso de penicilina para prevenção de infecção por SGB, existe maior preocupação sobre a ocorrência de Sepse Neonatal Precoce por este agente.

***** OBSERVAÇÃO:**

Todas as situações acima devem ser conhecidas pelos Pediatras e o manejo do RN deverá seguir o ALGORITMO PARA PREVENÇÃO DE SEPSE PRECOCE apresentado a seguir.

C. SINAIS SUGESTIVOS DE SEPSE NEONATAL PRECOCE

Apesar do quadro clínico inespecífico, a presença de dois ou mais achados caracterizam a Sepsé Clínica:

- Taquipnéia (OBS: quando taquipnéia sem dispnéia e não persistente, manter RN em observação clínica, uma vez que quadro pode ser apenas adaptativo);
- Dispnéia (Gemência / Batimento de Asa Nasal / Tiragem Subcostal, Intercostal ou de Fúrcula);
- Cianose Central;
- Apnéia;
- Instabilidade térmica (hipo ou hipertermia);
- Alterações hemodinâmicas (taqui ou bradicardia; perfusão lentificada, hipotensão arterial);
- Distúrbios digestivos (vômitos, distensão abdominal, má aceitação da dieta);
- Distúrbios Endocrinológicos (hiper ou hipoglicemia);
- Distúrbios Neurológicos (letargia, convulsão, irritabilidade).

OBS: a letargia ou apatia devem ser identificadas em diferentes momentos; diferenciar de sonolência após as mamadas, por exemplo.

AValiação de RNs sob risco de infecção bacteriana:

Na presença de pelo menos um dos indicadores anteriores (1 a 8) o RN será classificado de risco, e a partir daí deverá ser seguido o fluxograma para direcionar a necessidade de realização de exames complementares e decisão quanto à conduta.

EXAMES LABORATORIAIS:

1. Hemograma completo (HMG), proteína C reativa (PCR) e hemocultura (HMC) com **6 horas de vida**;
2. HMG e PCR com **24 horas de vida**;
3. Líquido cefalorraquidiano (LCR) nos RNs com sintomas neurológicos (letargia, convulsão clínica ou irritabilidade), que deve ser colhido antes do início da antibioticoterapia;
4. RX de tórax nos RNs com sinais respiratórios.

EScore de GERDES & POLIN

Características	Pontuação
Número absoluto de neutrófilos < 1750/mm ³	1
Total de glóbulos brancos (GB) < 7500/mm ³ ou > 40.000/mm ³	1
Índice neutrofilico aumentado (neutrófilos imaturos/ totais) ≥ 0,20	1
Índice neutrofilico aumentado (neutrófilos imaturos/ totais) ≥ 0,40	2
PCR alterado (OBS: ver referencia do laboratorio)	1

Jeffrey S. Gerdes and Richard Polin. *Indian JPediatr* 65:63-78, 1998.

EScore de GERDES & POLIN ≥ 2 -----> INICIAR ANTIBIÓTICO (ampicilina + gentamicina).

OBS: HMG E PCR NORMAIS COM 6H E 24H DE VIDA TEM VALOR PREDITIVO NEGATIVO PRÓXIMO A 100% ("RN NÃO ESTÁ INFECTADO").

LEMBRAR:

Outras condições clínicas podem levar a aumento de PCR (injúria tecidual ou traumática, hemólise, aspiração de mecônio).

ALGORITMO PARA PREVENÇÃO DE SEPSE NEONATAL PRECOCE

(FONTE: adaptação do CDC DE 2010)

HMG- hemograma; PCR- proteína C reativa; HMC- hemocultura; LCR- líquido cefalorraquidiano.

*se sinais sugestivos de acometimento SNC

** quando indicado

& <72 horas ou sem resposta clínica

FLUXOGRAMA PARA O TRATAMENTO DA SEPSE PRECOCE

ANEXO 2 – ROTINA PARA PROFILAXIA DE INFECÇÃO POR ESTREPTOCOCO DO
GRUPO B – CENTRO DE REFERÊNCIA EM SAÚDE DA MULHER – MATER

180

- ❖ Não é necessário isolar a paciente
- ❖ Toques vaginais:
 - Evitar toques desnecessários, independente do tempo de bolsa rota. O toque deve ser realizado por um profissional com experiência visando manter padrão comparativo da evolução do Índice de Bishop e evitar repetição deste exame
 - Utilizar luvas estéreis, preferencialmente as de procedimento, após adequada higienização das mãos
- ❖ Orientação à paciente e acompanhante:
 - Tempo da indução: salientar que o processo de indução pode ser demorado e explicar o que está sendo feito
 - Tranquilizar quanto à perda líquida, desmistificando as histórias de "parto seco", ou que "se a bolsa rompeu já deveria estar nascendo"
 - Explicar que o líquido continuará saindo, principalmente às movimentações maternas e fetais
- ❖ -Durante a assistência ao parto não há recomendações diferentes das habituais para estes casos.

Complicações da corioamniorrexe prematura:

Maternas: corioamnionite, endometrite e sepse

Fetais/neonatais: na gestação a termo a complicação mais freqüente é a infecção

Profilaxia para Estreptococo do Grupo B ou *Streptococcus agalactiae* (SGB):

trata-se de coco gram positivo cujo principal sítio de colonização é o trato gastrointestinal, mas pode colonizar o trato genitourinário. Aproximadamente 10% a 30% das gestantes são colonizadas por EGB, sendo de forma transitória, crônica ou intermitente. Esta colonização, quando presente no momento do parto, é um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença estreptocócica neonatal. A infecção do recém-nascido ocorre principalmente durante a sua passagem no canal de parto ou por via ascendente, quando há ruptura de membranas. Na década de 70 este microrganismo surgiu como o mais importante agente causal de sepse em recém-nascidos. A sepse de início precoce foi reduzida em 70% após o uso da profilaxia intraparto.

Manifestações clínicas

180

Maternas: a maioria das gestantes é assintomática e em torno de 4% podem apresentar colonização maciça pelo EGB diagnosticado pela infecção do trato urinário causada por este agente.

Recém-nascido: Podem ocorrer dois tipos de manifestações:

- Doença estreptocócica de início precoce (<7 dias após o nascimento)
- Doença estreptocócica tardia (entre 7 e 90 dias).

Estas incluem sepse, pneumonia, meningite, osteomielite, artrite séptica e celulite. Aproximadamente 1 a 2% dos recém-nascidos de mães colonizadas irão desenvolver infecção de início precoce. A mortalidade associada a esta infecção pode atingir 20%. A frequência de seqüelas nos sobreviventes é estimada entre 15 e 30%.

Diagnóstico da colonização materna pelo EGB: o objetivo é identificar as gestantes colonizadas que tem risco de transmissão vertical deste agente levando a doença neonatal pelo EGB. O rastreio pode ser realizado de duas formas:

- Cultura para EGB: Rastreio universal realizado por meio da coleta de material da vagina (1/3 inferior) e endoanal em meio específico em todas as gestantes entre 35 a 37 semanas de gestação. A abordagem deste tipo de rastreio é 50% mais eficaz que a abordagem por identificação de fatores de risco.
- Identificação de fatores de risco para EGB: esta é a forma de rastreio realizada no Centro de Referência da Saúde da Mulher-Mater

Fluxograma 15 - Profilaxia intra-parto para EGB baseada em fatores de risco

A profilaxia intraparto para EGB está indicada nas seguintes situações:

- Colonização diagnosticada nesta gravidez por swab vaginal/endoanal
- ITU ou bacteriúria assintomática por SGB nesta gestação
- História de sepse neonatal precoce em gestação prévia
- Quando o tempo de bolsa rota tiver ultrapassado ou tiver perspectiva de ultrapassar 18 horas até o parto. Recomenda-se não aguardar que as 18 horas