

ROSSICLEI DE SOUZA PINHEIRO¹
LUIZ CARLOS DE LIMA FERREIRA²
IONE RODRIGUES BRUM³
JEFFERSON PEREIRA GUILHERME⁴
ROSSICLÉA LINS MONTE⁵

Estudo dos fatores de risco maternos associados à sepse neonatal precoce em hospital terciário da Amazônia brasileira

Study of maternal risk factors associated with early-onset neonatal sepsis in a tertiary hospital of the Brazilian Amazonia

Artigos originais

Palavras-chaves

Sepse/complicações
Prematuro
Complicações na gravidez
Bacteriúria
Vaginose bacteriana
Fatores de risco

Keywords

Sepsis/complications
Infant premature
Pregnancy complications
Bacteriuria
Vaginosis, bacterial
Risk factors

Resumo

OBJETIVO: identificar os fatores de risco maternos envolvidos na sepse neonatal precoce, pesquisando vaginose bacteriana, microorganismos isolados em cultura de urina materna e na hemocultura do recém-nascido na sala de parto. **MÉTODOS:** estudo de coorte longitudinal prospectivo, envolvendo, aleatoriamente, 302 mães e seus recém-nascidos, que foram acompanhados até sete dias de vida, a fim de diagnosticar sepse. **RESULTADOS:** diagnosticados 16 casos (5,3%) de sepse neonatal precoce. O número médio de consultas no pré-natal foi 5,2 (DP=1,8). Das 269 (89,1%) grávidas que fizeram acompanhamento pré-natal, porém, 117 (43,4%) fizeram mais de seis consultas; 90 (29,8%) tiveram bolsa rota antes do parto, somente 22 (7,3%) tinham mais de 18 horas. Cento e vinte e três grávidas (40,7%) queixavam-se de corrimento vaginal, entretanto 47 (15,6%) tinham vaginose bacteriana. Em 23 (7,6%), foi identificada bacteriúria; duas (0,7%) apresentavam febre no domicílio e 122 (40,4%) fizeram antibioticoprofilaxia intraparto. Quarenta recém-nascidos (13,2%) foram prematuros, 37 (12,3%) com baixo peso. A avaliação do risco relativo mostrou significância para prematuridade (RR=92,9; IC95%=12,6-684,7), número de consultas no pré-natal inferior a seis (RR=10,8; IC95%=1,4-80,8), febre no domicílio (RR=10,0; IC95%=2,3-43,5), baixo peso ao nascer (RR=21,5; IC95%=7,3-63,2) e Apgar inferior a sete no quinto minuto (RR=19,5; IC95%=9,0-41,9). Foram encontradas diferenças significantes no nível de 5% na comparação das médias para o baixo número de consultas no pré-natal, prematuridade e baixo peso ao nascer. **CONCLUSÕES:** o principal microorganismo isolado na hemocultura dos recém-nascidos foi o *Streptococcus agalactiae*. Prematuridade, ausência de seguimento pré-natal e baixo peso ao nascer foram os fatores de risco mais associados com sepse neonatal precoce.

Abstract

PURPOSE: to identify the main maternal risk factors involved in early-onset neonatal sepsis, evaluating the risk associations between bacterial vaginosis and isolated microorganisms found in the maternal urine culture and in the newborn blood culture in the delivery room. **METHODS:** randomized longitudinal cohort study involving 302 mothers and their newborns. All neonates were followed up for seven days in order to diagnose sepsis. **RESULTS:** the outcomes were the following: 16 (5.3%) early-onset neonatal sepsis cases (incidence of 53 cases per 1,000 live births). The average number of prenatal appointments with a doctor was 5.2 (SD=1.8). The number of women with prenatal follow-up was 269 (89.1%), but only 117 (43.4%) of them went to six or more medical appointments, 90 (29.8%) had premature rupture of membranes before delivery, but only 22 (7.3%) had it for more than 18 hours. A total of 123 women (40.7%) complained of vaginal discharge, but only 47 (15.6%) of them had bacterial vaginosis, 92 (30.4%) complained of urinary infection, but only 23 (7.6%) of them had bacteriuria, two (0.7%) had fever at home, 122 (40.4%) received intra-partum antibiotic prophylaxis, 40 (13.2%) had premature delivery and 37 (12.3%) had low-birth-weight babies. Gestational age was a significant risk factor (RR=92.9; IC_{95%}:12.6-684.7), as well as the number of prenatal appointments (RR=10.8; IC_{95%}:1.4-80.8), fever (RR=10.0; IC_{95%}:2.3-43.5), low-birth-weight (RR=21.5; IC_{95%}:7.3-63.2) and early neonatal death (RR=89.4; IC_{95%}:11.1-6720.6). A significant difference of 5% was found in the comparison of the averages of lower number of prenatal appointments, prematurity and lower birth weight. **CONCLUSIONS:** the major microorganism isolated in the newborns' blood culture was the *Streptococcus agalactiae*. Prematurity, lack of prenatal follow up and low birth weight were the risk factors more associated with early neonatal sepsis.

Correspondência:

Rossiclei de Souza Pinheiro
Alameda Alaska, 4, apto. 401 – Ponta Negra
CEP 69037-057 – Manaus/AM
E-mail: rossiclei@uol.com.br ou rossiclei@ufam.edu.br

Recebido

23/08/2006

Aceito com modificações

03/07/2007

Trabalho desenvolvido na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas – FMTAM –, com recursos parcialmente providos pela Superintendência da Zona Franca de Manaus, por meio do Convênio n. 035/2002.

Fundação de Medicina Tropical do Amazonas – FMTAM – Universidade do Estado do Amazonas – UEA – Manaus (AM), Brasil. Este trabalho faz parte da dissertação de mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas apresentada à Universidade do Estado do Amazonas – UEA – Manaus (AM), Brasil, em 2004.

¹ Professora Assistente de Pediatria da Universidade Federal do Amazonas – UFAM – Manaus (AM), Brasil.

² Professor Titular de Patologia da Universidade Federal do Amazonas – UFAM – Manaus (AM), Brasil.

³ Professora Adjunta de Obstetrícia da Universidade Federal do Amazonas – UFAM – Manaus (AM), Brasil.

⁴ Pediatra da Cooperativa de Neonatologia do Amazonas – Manaus (AM), Brasil.

⁵ Bioquímica da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas – FMTAM – Manaus (AM), Brasil.

Introdução

A infecção bacteriana é responsável por 40% de, aproximadamente, 5 milhões de óbitos de recém-nascidos por ano nos países desenvolvidos. Isso significa que 2 milhões de crianças poderiam ser salvas se houvesse mais investimento na identificação e no tratamento adequado da sepse no período neonatal. Os recém-nascidos que desenvolvem as infecções de início precoce freqüentemente demonstram história de um ou mais fatores de risco significativos para infecção, associados com o período intraparto. As principais fontes de infecção do recém-nascido são a mãe e o ambiente do berçário. As infecções que se manifestam na primeira semana de vida são usualmente o resultado da exposição a microorganismos de origem materna, porém as que se apresentam de forma tardia podem ter origem tanto materna como ambiental¹⁻³.

A infecção intra-uterina do feto resulta da disseminação ascendente de bactérias a partir da vagina colonizada; nessa condição, pode haver aspiração fetal do fluido amniótico, o que pode causar pneumonia e sepse. A incidência de sepse neonatal na população em geral é de um a dez casos em cada 1.000 nascidos vivos; porém, alguns autores relatam incidência de até 21 casos por 1.000 nascidos vivos, dependendo da idade gestacional e do peso ao nascer. Entre 5-50% dos recém-nascidos que apresentam sepse precoce podem ir a óbito, em contraste com 10-20% dos que apresentam sepse tardia, demonstrando a importância do diagnóstico e tratamento adequados³⁻⁵.

As bactérias mais associadas à sepse neonatal de início precoce são o *Streptococcus* do grupo B (GBS) e a *Escherichia coli* (*E. coli*), embora a *Listeria monocytogenes* ainda seja um dos principais patógenos, embora pouco identificado. Os três microorganismos correspondem a, aproximadamente, 65 a 70% de todas as doenças bacterianas neonatais sistêmicas. Estas bactérias usualmente são adquiridas da mãe no período intraparto³⁻⁶.

Nas três últimas décadas, nos países desenvolvidos, o GBS tem sido o agente etiológico mais encontrado, sendo responsável pelos altos índices de morbidade e mortalidade no período neonatal. O GBS também é agente importante de infecção materna, como corioamnionite, endometrite e infecção urinária, e, portanto, está diretamente relacionado à infecção neonatal por via ascendente⁵⁻⁸.

As principais condições perinatais que podem estar associadas com o risco de sepse de início precoce são a colonização materna por GBS no momento do parto, o parto prematuro, a ruptura amniótica antes do início do trabalho de parto, ruptura amniótica ≥ 18 horas antes do

parto, sinais clínicos de corioamnionite (febre materna e hipertonía uterina inexplicada), bacteriúria por GBS durante a gestação, história anterior de recém-nascido com doença pelo GBS, baixas concentrações maternas de anticorpos específicos contra o GBS, perdas fetais ou aborto anterior e duração prolongada de monitoramento intraparto²⁻⁵.

O GBS permanece como o patógeno mais importante na etiologia da infecção neonatal invasiva em países industrializados e em países em desenvolvimento, exigindo que os profissionais de saúde estejam vigilantes para o reconhecimento dos fatores de risco maternos que possam estar envolvidos nos casos de sepse. A incidência de sepse neonatal causada por GBS é estimada em 5-20%⁴⁻⁷.

Na grávida, a taxa de colonização varia de 10-30% e o GBS pode causar infecção do trato urinário, amnionite e endometrite. As taxas de colonização podem variar de acordo com o grupo racial, os hábitos culturais e a idade materna. Recente estudo de prevalência no Brasil demonstrou taxa de colonização vaginal e anorretal pelo estreptococo do grupo B em gestantes no terceiro trimestre de 14,9%; não houve associação entre fatores de risco (primigestação, idade materna inferior a 20 anos e nível socioeconômico baixo) e a prevalência da infecção⁶⁻⁸.

O GBS pode causar doença primariamente invasiva em recém-nascidos, sendo o principal agente etiológico associado à sepse neonatal de início precoce e de todos os recém-nascidos de parturientes colonizadas pelo GBS; aproximadamente, 1-2% desenvolverão doença invasiva de início precoce; entretanto, o risco de infecção aumenta para 15,2% nos neonatos prematuros, 10,7% com corioamnionite e ruptura prematura de membranas por mais de 24 horas e 9,7% se a mãe apresentar bacteremia pós-parto⁵⁻⁹.

As principais orientações para a profilaxia da doença invasiva pelo GBS no período neonatal incluem pacientes com cultura positiva para GBS na gestação atual e que evoluírem para trabalho de parto ou tiverem ruptura de membranas amnióticas, pacientes com bacteriúria por GBS na gestação atual, pacientes com antecedentes de filho acometido por infecção neonatal pelo GBS e pacientes com situação indefinida (cultura não-realizada, em andamento ou resultado desconhecido), mas que apresentem fatores de risco: parto prematuro (idade gestacional < 37 semanas), ruptura de membranas há mais de 18 horas e febre antes do parto (temperatura axilar $> 38^{\circ}\text{C}$)²⁻⁴.

E. coli é o segundo agente mais associado à doença neonatal bacteriana e é a bactéria gram-negativa mais comumente relacionada com sepse no período neonatal,

porém os relatos são associados a recém-nascidos de baixo peso e prematuros. É comum o parto prematuro em mães com infecção por *L. monocytogenes*, sendo que os sintomas maternos podem ser inespecíficos, mas estima-se ocorrer aproximadamente 70% de parto antes de 35 semanas de gestação. Em tais casos, a hemocultura materna é positiva em 35%. Há relato de corioamnionite por *L. monocytogenes* diagnosticada por amniocentese transabdominal em grávidas com bolsa íntegra. A listeriose durante o início da gestação está associada com aborto ou natimorto³⁻¹⁰.

A vaginose bacteriana tem sido um dos fatores mais associados à incidência de partos prematuros e recém-nascidos de baixo peso. Anteriormente designada de vaginite inespecífica, caracteriza-se por infecção polimicrobiana associada ao decréscimo de *Lactobacillus* sp. O diagnóstico baseia-se na presença de alguns critérios, como corrimento vaginal, pH vaginal maior que 4,5 e teste das aminas positivo¹¹.

A bacteriúria assintomática representa fator de risco na gravidez, pois pode causar a ruptura prematura de membranas e, conseqüentemente, aumentar os riscos de infecção neonatal. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da bacteriúria assintomática durante a gravidez são idade, paridade, idade gestacional e nível socioeconômico. Bacteriúria assintomática é definida como a colonização persistente do trato urinário, sem sintomatologia, e pode ocorrer em 5-10% das gestantes¹⁻¹³.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o parto prematuro ocorre com menos de 37 semanas completas de idade gestacional e um dos grandes problemas não-solucionados é sua incidência, que se tem mantido estável ao longo dos anos, apesar dos esforços desenvolvidos para sua prevenção. Os prematuros apresentam deficiências imunológicas próprias, pois a passagem de anticorpos maternos geralmente ocorre após 32 semanas de idade gestacional e a capacidade de opsonização e fagocitose são muito baixas no período neonatal. Apesar de existirem muitas causas não-infecciosas de parto prematuro, sempre deve ser considerada a etiologia bacteriana¹⁻⁵⁻¹⁴.

A rotura das membranas, geralmente, é responsável pelo parto prematuro e aumenta os riscos de complicações bacterianas. A associação de ruptura prematura de membranas e infecção perinatal é evidenciada por vários estudos na literatura^{15,16}.

A prevenção intraparto de infecção fetal e neonatal tem sido preconizada nas mães com suspeita clínica de infecção. Os estudos sobre a prevenção de sepse por GBS em recém-nascidos por meio da antibioticoterapia intraparto e puerperal mostram resultados positivos na

prevenção efetiva da infecção nos casos de bolsa rota por tempo superior a 12 horas e nos casos de trabalho de parto prematuro em mães colonizadas pelo GBS³⁻¹⁶.

O objetivo deste estudo foi evidenciar os fatores de risco maternos envolvidos na incidência da sepse neonatal precoce em nossa região, tendo como objetivos secundários: identificar os microorganismos isolados na hemocultura dos recém-nascidos na sala de parto e correlacionar os fatores de risco e microorganismos isolados com a incidência de sepse neonatal precoce.

Métodos

Estudo tipo coorte prospectiva longitudinal, realizado no período de 1º de janeiro a 28 de fevereiro de 2004, teve como alvo as gestantes atendidas em trabalho de parto e seus respectivos recém-nascidos. Estudo realizado na Maternidade Balbina Mestrinho, localizada na cidade de Manaus, capital do Estado do Amazonas, e pertencente ao Sistema Único de Saúde (SUS)/Secretaria Estadual de Saúde, hospital que realiza cerca de 6.000 partos por ano.

A população de estudo foi composta por gestantes admitidas em trabalho de parto com feto vivo e que evoluíram para o parto vaginal ou tiveram indicação de parto cesariano até 72 horas de internação, incluindo a idade gestacional de 22 semanas em diante. Foram excluídas as gestantes admitidas em período expulsivo e os recém-nascidos que apresentavam má-formação congênita com indicação cirúrgica imediata (hérnia diafragmática, atresia de esôfago, atresia de duodeno, íleo e ânus imperfurado) ou incompatíveis com a vida (anencefalia). O acompanhamento dos recém-nascidos foi feito até o sétimo dia de vida, a fim de avaliar o quadro de infecção neonatal.

As gestantes foram incluídas na pesquisa por ocasião da admissão em trabalho de parto e com dados coletados em formulário próprio, em seguida era aferida a temperatura axilar com termômetro de mercúrio e feita a coleta de secreção vaginal para coloração pelo *gram*, a fim de diagnosticar vaginose bacteriana. As lâminas coletadas eram consideradas negativas para vaginose se houvesse predominância de *Lactobacillus* spp; se houvesse redução acentuada destes, associada com grande quantidade de *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* sp ou a presença de células indicadoras (clue-cells), a paciente era considerada portadora de vaginose bacteriana¹¹.

Após a higiene da região genital com água corrente e sabão, era coletada amostra de urina para cultivo de bactérias *gram* negativas, *gram* positivas e fungos em lâminas (Culturin[®]). O laminocultivo era encaminhado

imediatamente ao laboratório de microbiologia da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas – FMTAM –, onde era mantido em estufa a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, e cujo crescimento era identificado em 24 ou 48 horas, caso positivo. Inicialmente, era avaliada a contagem de colônias, para que os negativos fossem reincubados por mais 24 horas e, se permanecessem negativos, fossem liberados como negativo após 48 horas de incubação. Atenção especial foi dada à superfície dos meios, pois o *Streptococcus* grupo B e a *Candida* sp têm em 24 horas crescimento muito discreto. Quando identificada bactéria gram negativa, como *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp, *Serratia* sp, foi realizado antibiograma, a fim de avaliar o perfil de sensibilidade antimicrobiana. Nessa pesquisa, o diagnóstico de bacteriúria foi considerado resultado positivo quando houve crescimento bacteriano acima de 10^3 UFC/mL¹³.

As gestantes foram acompanhadas durante todo o trabalho de parto e, se apresentassem rotura prematura de membranas por mais de 6 horas antes do parto ou doença febril identificada no momento da admissão, era iniciado ampicilina endovenosa 500 mg de 6/6 horas.

Os recém-nascidos foram incluídos na pesquisa imediatamente após o nascimento, sendo feita identificação em ficha-protocolo própria, na qual eram anotados os dados maternos, a presença de fatores de risco, a característica do líquido amniótico, tipo de parto, gênero (masculino ou feminino), idade gestacional (método de Capurro e Dubowitz ou Ballard modificado) e peso ao nascer. Asfixia era considerada pelo índice de Apgar inferior a 7 no quinto minuto de vida.

Um frasco de cultura do sistema Bact/Alert® era identificado com as informações do recém-nascido, como gênero, nome da mãe, data e hora de nascimento e data e hora da coleta.

Após higiene com álcool a 70% e gaze estéril da prega cubital do recém-nascido (veia basílica ou cefálica), era coletado 1 mL de amostra sanguínea periférica e imediatamente inoculado no frasco. Para esse procedimento, era utilizada luva estéril e scalp BD® 25. O frasco era mantido em temperatura ambiente, para, em seguida, ser encaminhado à FMTAM, ao laboratório de Microbiologia, no máximo após 12 horas da coleta.

Os recém-nascidos saudáveis eram encaminhados ao alojamento conjunto, onde permaneciam por 48 horas e, se fosse identificado algum risco materno ou apresentasse sintomatologia de sepse neonatal, era realizado hemograma e dosagem da proteína C-reativa com seis e 24 horas. Após a alta hospitalar, era acompanhado em domicílio até o sétimo dia de vida.

Os recém-nascidos de risco eram encaminhados ao berçário intermediário ou unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal, eram acompanhados com avaliação clínica periódica e laboratorial inicialmente com seis horas de vida e, após reavaliação, o acompanhamento incluía novos exames laboratoriais com 24 e 48 horas e iniciado antibioticoterapia inespecífica com ampicilina e aminoglicosídeo.

Todos os recém-nascidos foram avaliados para o diagnóstico de sepse neonatal clínica (alterações clínicas/laboratoriais e hemocultura negativa) ou sepse neonatal comprovada (alterações clínicas/laboratoriais e hemocultura positiva). As principais categorias clínicas avaliadas neste trabalho foram: instabilidade térmica – hipotermia (temperatura axilar $< 36,5^{\circ}\text{C}$) e hipertermia (temperatura axilar $> 37,5^{\circ}\text{C}$), apnéia, bradipnéia, gemência, taquipnéia, retrações intercostais e subcostais, batimentos de asa de nariz e cianose, hipotonia ou convulsões, irritabilidade ou letargia, sintomas gastrintestinais, como distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico e dificuldade de aceitação alimentar (inapetência), icterícia de causa desconhecida, palidez cutânea, pele fria, sudorese, hipotensão e má-perfusão, caracterizada por enchimento capilar superior a três segundos, sinais de sangramento, com quadro clínico sugestivo de coagulação intravascular disseminada. Valorizou-se a avaliação subjetiva: recém-nascido que “parece não estar bem”.

Neste estudo, foi considerado diagnóstico clínico de infecção a presença, pelo menos, de dois sinais clínicos associados com alterações laboratoriais ou fatores de risco maternos, ou a presença de três sinais clínicos na ausência de alterações laboratoriais ou fatores de risco maternos^{17,18}.

Para análise descritiva das variáveis quantitativas, calcularam-se a média, mediana e o desvio padrão, e, para as variáveis qualitativas, calcularam-se as frequências absolutas e relativas. No recém-nascido com diagnóstico de sepse neonatal, foi calculado o intervalo de confiança no nível de 95% (IC95%).

A estatística de teste utilizada para os dados quantitativos foi a comparação de médias pelo teste *t* de Student para comparação de apenas duas médias, pois os dados encontravam-se normalmente distribuídos.

Para o estudo dos fatores de risco, aplicou-se o risco relativo com seus respectivos intervalos de confiança. O nível de significância utilizado nos testes estatísticos foi de 5% e o software utilizado para armazenar e analisar os dados foi o programa Epi-Info versão 3.2 para Windows. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMTAM.

Resultados

A incidência de sepse neonatal precoce foi de 53 casos para cada 1.000 recém-nascidos (16/302) com IC95%.

Das 302 mães estudadas, 38% eram adolescentes, 13,2% tiveram parto prematuro, ressaltando que 5% tinham menos de 34 semanas e 8,2% tinham entre 34 e 36 semanas. Na assistência pré-natal, foi observado que 10,9% das mães não compareceram a nenhuma consulta pré-natal e, das 89,1% que estavam realizando o acompanhamento, somente 43,5% foram a mais de seis consultas. A ruptura de membranas antes do parto foi detectada em 29,8%, sendo que 22,5% tinham <18 horas e 7,3% tinham ≥18 horas. Os questionamentos maternos revelaram que 13,9% faziam uso de antimicrobiano em domicílio; 30,5% relatavam infecção urinária em atividade; 40,7% corrimento vaginal; 0,7% febre no domicílio e 39,4% sangramento vaginal na admissão. Durante o trabalho de parto, 40,4% fizeram antibioticoprofilaxia, não sendo determinado o número de doses (Tabela 1).

Dos 302 recém-nascidos estudados, 40,4% nasceram de parto cesariano, 7% apresentaram líquido amniótico meconial, 12,3% foram baixo peso, 49,7% foram do gênero feminino e 2% foram a óbito com menos de sete dias.

A incidência de vaginose bacteriana foi de 15,6% e bacteriúria de 7,6%, com predomínio dos estafilococos coagulase negativa em 47,8%, seguido por *Enterobacter* spp com 17,5%, *E.coli* com 13%, *Streptococcus agalactiae* com 8,7%, *Klebsiella* spp com 8,7% e *Candida* spp em 4,3%.

Dos microorganismos isolados na hemocultura dos recém-nascidos, a principal bactéria isolada foi o *Streptococcus agalactiae* em 48,5%. A incidência de bacteremia foi de 10,9% dos recém-nascidos. Dois pacientes com hemocultura positiva evoluíram com quadro de sepse neonatal e os demais permaneceram assintomáticos e não receberam antibióticos.

No diagnóstico de sepse neonatal, 75% dos neonatos apresentaram desconforto respiratório, 37,5%, hipotermia e 12,5%, hipertermia. A síndrome de má-perfusão foi observada em 37,5%, a icterícia inexplicada em 12,5%, a distensão abdominal em 31,2% e a avaliação subjetiva de “recém-nascido parece não estar bem” foi observada em 12,5%. Outras alterações clínicas significativas foram relatadas em 6,2%.

Os achados laboratoriais mostram que a contagem de leucócitos totais esteve alterada em 87,5%, alterações em neutrófilos em 75%, o índice neutrofílico foi significativo em 37,5% e a relação neutrófilos imaturos sobre totais em 18,7%. A plaquetopenia foi observada

em 50%, as granulações tóxicas em 12,5% e a proteína C-reativa foi >10 mg/L em 62,5%.

Os prematuros tiveram quase 93 vezes mais chance para sepse. Consultas no pré-natal inferior a seis apresentaram um risco maior de dez vezes em evoluir com sepse neonatal, assim como febre materna no domicílio (Tabela 2).

O risco de sepse quando os recém-nascidos apresentavam baixo peso ao nascimento foi 21 vezes maior e, se o neonato teve asfixia, o risco foi quase 20 vezes maior (Tabela 3).

O risco relativo para o óbito neonatal precoce, segundo o diagnóstico da sepse, foi quase 90 vezes maior do que para aqueles que não apresentaram sepse risco relativo=89,38; (IC95%=11,1-720,6).

A avaliação da associação de risco para sepse neonatal com vaginose bacteriana, bacteriúria materna e hemocultura positiva no recém-nascido não apresentou significância estatística (Tabela 4).

Foram encontradas diferenças significantes no nível de 5% na comparação das médias para números de consultas no pré-natal, idade gestacional e peso ao nascer (Tabela 5).

Tabela 1 - Distribuição dos 302 recém-nascidos, segundo os dados das mães.

Dados maternos	n	%
Faixa etária (anos)		
14-16	17	5,6
16-18	36	11,9
18-21	62	20,5
21-24	60	19,9
24-27	55	18,2
27-30	29	9,6
30-33	26	8,6
33-42	17	5,6
Idade gestacional (semanas)		
23-30	2	0,7
30-34	13	4,3
34-37	27	8,9
37-42	260	86,1
Acompanhamento pré-natal	269	89,1
Número de consultas pré-natal		
1-6	152	56,5
6-15	117	43,5
Bolsa rota antes do parto	90	29,8
Tempo de bolsa rota		
<18 horas	68	22,5
≥18 horas	22	7,3
Temperatura axilar na admissão maior de 38°C	1	0,3
Antibioticoprofilaxia intraparto	122	40,4

Tabela 2 - Distribuição dos 302 recém-nascidos, segundo os dados das mães em relação à sepse neonatal.

Perfil das mães	Sepse neonatal				RR	IC95%
	Presente		Ausente			
	n	%	n	%		
Faixa etária (anos)						
<21 anos	6	37,5	109	38,1	0,98	0,4-2,6
≥21 anos	10	62,5	177	61,9		
Idade gestacional (semanas)						
<37 semanas	15	93,7	27	9,4	92,86	12,6-684,7
≥37 semanas	1	6,3	259	90,6		
Assistência pré-natal						
Sim	15	93,7	254	88,8	1,84	0,3-13,5
Não	1	6,3	32	11,2		
Número de consultas pré-natal						
<6	14	93,3	138	54,3	10,77	1,4-80,8
≥6	1	6,7	116	45,7		
Número de gestações						
Primigesta	7	43,8	104	36,4	1,33	0,5-3,5
Multigesta	9	56,3	182	63,6		
Bolsa rota antes do parto						
Sim	6	37,5	84	29,3	1,41	0,5-3,8
Não	10	62,5	202	94,7		
Febre no domicílio						
Sim	1	6,2	1	0,3	10,00	2,3-43,5
Não	15	93,8	285	99,7		
Antibióticoprofilaxia intraparto						
Sim	10	62,5	112	39,2	2,46	0,9-6,6
Não	6	37,5	174	60,8		

Tabela 3 - Distribuição dos dados relativos aos 302 recém-nascidos em relação ao diagnóstico de sepse neonatal.

Perfil dos recém-nascidos	Sepse				RR	IC95%
	Presente		Ausente			
	n	%	n	%		
Tipo de parto						
Cesário	8	50,0	114	39,9	1,48	0,6-3,8
Vaginal	8	50,0	172	60,1		
Meconial						
Sim	2	9,5	19	6,6	1,91	0,5-7,9
Não	14	87,5	267	93,4		
Peso						
<2.500 g	12	75,0	25	8,7	21,47	7,3-63,2
≥2.500 g	4	25,0	261	91,3		
Gênero						
Feminino	7	43,8	143	50,0	0,79	0,3-2,1
Masculino	9	56,3	143	50,0		
Apgar <7 no 5º minuto	9	37,5	293	62,5	19,5	9,0-41,9

Tabela 4 - Distribuição das 302 mães/RN(s), segundo os resultados laboratoriais em relação ao diagnóstico de sepse.

Variáveis	Sepse neonatal				RR	IC95%
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Vaginose bacteriana						
Positiva	2	12,5	45	15,7	0,78	0,2-3,3
Negativa	14	87,5	241	84,3		
Urocultura materna						
Positiva	1	6,3	22	7,7	0,81	0,1-5,9
Negativa	15	93,7	264	92,3		
Hemocultura						
Positiva	2	12,5	31	10,8	1,16	0,3-4,9
Negativa	14	87,5	255	89,2		

Discussão

Por parecer tão evidente a relação entre a presença de fatores de risco maternos e a possibilidade de infecção do recém-nascido, torna-se necessário demonstrar a real associação entre elas, objetivo deste estudo. Analisando-se as 302 mães que participaram da pesquisa, somente 90% estavam com acompanhamento pré-natal; além disso, menos da metade tinha seis ou mais consultas, o que é considerado adequado¹⁹.

A prematuridade foi o maior fator de risco, concordando com vários trabalhos randomizados e controlados na literatura atual. A redução da prematuridade é, atualmente, uma das principais metas a ser alcançada na assistência pré-natal. Entretanto, a dificuldade na prevenção do parto prematuro ocorre devido à multiplicidade de causas e fatores desencadeantes e da complexa fisiopatologia. Existem evidências de que o parto prematuro é mais freqüente entre gestantes com alteração da microbiota vaginal, embora ainda existam muitas controvérsias. Dos neonatos com sepse, 15 foram prematuros, ressaltando-se que a vulnerabilidade se explica devido ao fato de que o mecanismo pelo qual uma bactéria pode causar dano a um hospedeiro vai depender da virulência do microorganismo e das defesas do indivíduo¹⁻⁵.

Os resultados deste estudo revelam uma incidência de parto prematuro em 13,2%. Há mais de dez anos, estudos transversais americanos apresentam variedade de 6 a 10%⁵; no entanto, no Brasil, há relatos de 22% de partos prematuros em serviços de referência para gravidez de alto risco¹⁴, demonstrando que esses dados dependem da população estudada. O fato de o recém-nascido apresentar baixo peso ao nascer (12,3%) esteve associado mais de 20 vezes com o quadro de sepse, independente da prematuridade.

Tabela 5 - Comparação das médias das variáveis quantitativas dos recém-nascidos em relação ao diagnóstico de sepse neonatal.

Variáveis	Sepse neonatal				p-valor
	Presente		Ausente		
	Média	DP	Média	DP	
Idade da mãe (anos)	22,2	5,4	23,0	5,6	0,5774
Número de gestações	1,9	1,2	2,6	1,8	0,1565
Número de consultas	3,7	1,7	5,3	1,8	= 0,0006
Idade gestacional (semanas)	32,6	3,8	38,7	1,9	< 0,0001
Peso ao nascer (g)	1890,9	844,4	3166,0	562,6	< 0,0001

Dentre as variáveis de mortalidade, observou-se que cinco recém-nascidos (31,2%) com sepse neonatal foram a óbito em menos de sete dias, valor que se encontra dentro dos relatos da literatura que estimam a mortalidade neonatal por sepse precoce entre 15-50%. Entretanto, existe evidência crescente da sobrevivência dos recém-nascidos prematuros, com conseqüente aumento da morbidade neonatal, o que pode estar associado a corioamnionite histologicamente comprovada^{2,3,20}.

A incidência de vaginose bacteriana no período intraparto foi de 15,6%, concordando com estudo de levantamento epidemiológico durante o período pré-natal, que demonstrou taxa de 16% em 10.397 grávidas recrutadas a partir de sete centros médicos nos EUA¹. Não existem estudos demonstrando real associação entre a vaginose bacteriana e a sepse neonatal precoce, apesar de os recém-nascidos prematuros apresentarem risco de infecção neonatal precoce acima de 50% sobre os de termo^{10,11}.

Estudos longitudinais têm demonstrado a associação da vaginose bacteriana com aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro, amniorrexe prematura, endometrite, corioamnionite e baixo peso ao nascer. Em estudo controlado, foram acompanhadas 1.260 gestantes, entre as quais foram diagnosticados 32,5% de vaginose bacteriana. As pacientes que receberam tratamento adequado tiveram 50% de redução no risco de parto prematuro, mostrando a associação forte com ruptura prematura de membranas e parto prematuro¹⁴⁻¹⁶.

Apesar de a literatura valorizar a associação de vaginose bacteriana com parto prematuro e ruptura prematura de membranas, nesta casuística não houve significância; no entanto, a seqüência temporal dos eventos dessa associação não pôde ser devidamente elucidada neste estudo.

Para valorizar os resultados encontrados neste estudo, é importante destacar que houve preocupação com o diagnóstico de bolsa rota antes do parto, visto a dificuldade no diagnóstico. Sendo assim, no momento do parto, 29,8% dos pacientes apresentavam bolsa rota, dados superiores aos pesquisados na literatura, quando a incidência de bolsa rota variava de 3-18% nas grávidas

no momento do parto. O diagnóstico de bolsa rota é extremamente importante, porém, a avaliação pode ser baseada em dados obstétricos, relatos maternos e análise por ultra-sonografia¹⁴⁻¹⁶.

Para o diagnóstico de sepse, foram feitas abordagens clínicas e laboratoriais, baseadas em trabalhos com evidência científica. Observou-se que a maioria dos neonatos apresentou quadro de desconforto respiratório precoce, mas sempre associado com outras manifestações clínicas e laboratoriais, como demonstrado nos trabalhos norte-americanos. Neste estudo, os níveis de proteína C-reativa foram positivos na maioria dos prematuros infectados, dados concordantes com trabalhos realizados em grandes centros. Estudos originais têm demonstrado disparates no diagnóstico de sepse neonatal, porém, nesta casuística, utilizamos vários critérios atualmente descritos no último consenso de sepse neonatal²¹⁻²³.

A significância estatística nos índices de Apgar desta pesquisa está concordante com vários trabalhos, considerando-se que a asfixia neonatal pode ser responsável pela neutropenia e redução das reservas medulares de neutrófilos, predispondo à infecção¹.

A incidência de bacteriúria no presente estudo foi de 7,6% das grávidas, dados semelhantes a trabalhos longitudinais realizados durante o pré-natal e que relatam bacteriúria assintomática em 5-10% das grávidas¹². Neste estudo, a bacteriúria não esteve associada à infecção neonatal, entretanto ficou bem demonstrada a importância da história de febre no domicílio em uma paciente que apresentou risco dez vezes maior para a evolução da sepse neonatal. Destaque-se que o uso de antibiótico intraparto não esteve associado ao risco de evolução para infecção no recém-nascido; contudo, estudos randomizados controlados descrevem as repercussões da antibioticoterapia materna intraparto, antes do clampeamento do cordão, na diminuição de casos de endometrite e infecção neonatal^{4,24}.

No presente estudo, foi observado que 59,4% nasceram de parto vaginal, via que poderia estar mais associada ao risco da infecção pelo *Streptococcus* do grupo B, entretanto, nessa casuística, não houve diferença estatística com relação à via do parto.

A bacteremia foi positiva em 33 pacientes, considerando-se que, em 16 recém-nascidos, o microorganismo cultivado foi o *Streptococcus agalactiae* (GBS). Ressaltamos que, desses recém-nascidos colonizados, 6% evoluíram

para sepse. A literatura mostra que o risco de evolução para sepse neonatal em mães colonizadas pelo GBS aumenta para 15,2% quando o parto é prematuro². No Brasil, existem dois estudos consistentes, porém baseados em levantamento epidemiológico retrospectivo de sepse neonatal por GBS, confirmado por cultivos microbiológicos e acometendo recém-nascidos em unidade de terapia intensiva, demonstrando prevalência de até 1 em cada 1.000 nascidos vivos^{8,25}.

É importante ressaltar que, em três pacientes, foi identificado o crescimento de *Listeria monocytogenes*, agente etiológico que deve ser valorizado na sepse neonatal de início precoce. A evolução para sepse não esteve associada com os resultados da hemocultura, mas a identificação de dois neonatos com hemocultura positiva na hora do parto e evolução para sepse demonstram a importância do diagnóstico precoce.

Concluimos que é importante identificar os fatores de riscos maternos associados com o diagnóstico de sepse neonatal, a fim de garantir a realização de intervenções eficazes, com o intuito de colaborarmos na diminuição da mortalidade neonatal gerada a partir desses riscos. O estudo possibilitou evidenciar um problema de saúde pública, o acompanhamento pré-natal inadequado, pois, apesar de as instituições investirem em qualificação profissional e equipamentos, a mortalidade neonatal tem se mantido elevada.

De acordo com esta pesquisa, a principal bactéria isolada na hemocultura dos recém-nascidos foi o *Streptococcus agalactiae*, microorganismo que tem sido amplamente estudado e para os quais têm sido realizados protocolos de prevenção durante o pré-natal e o trabalho de parto. Os fatores de risco mais associados foram frequência no pré-natal inferior a seis consultas, história de febre no domicílio, prematuridade, baixo peso ao nascer e asfixia perinatal. Devemos incentivar um protocolo de prevenção específico para sepse neonatal, com investimentos e monitorização da produtividade e assistência do pré-natal. É importante priorizar o atendimento da mãe e do recém-nascido, a fim de diminuir a mortalidade neonatal por infecção.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Professora Rita Haikal, pelo auxílio, na revisão da língua portuguesa.

Referências

1. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clin Perinatol*. 1997;24(1):1-21.
2. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-11):1-22.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diminishing racial disparities in early-onset neonatal group B streptococcal disease—United States, 2000-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(23):502-5.
4. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*. 2000;342(1):15-20.
5. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group*. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;77(4):604-10.
6. Beraldo C, Brito ASJ, Saridakis HO, Matsuo T. Prevalência da colonização vaginal e anorretal por estreptococo do grupo B em gestantes do terceiro trimestre. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26(7):543-9.
7. Lopez Sastre JB, Fernandez Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A; Grupo de Hospitales Castrillo. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr*. 2005;94(4):451-7.
8. Benchetrit LC, Francalanza SE, Peregrino H, Camelo AA, Sanches LA. Carriage of streptococcus agalactiae in women and neonates and distribution of serological types: a study in Brazil. *J Clin Microbiol*. 1982;15(5):787-90.
9. Gotoff SP. Group B streptococcal infections. *Pediatr Rev*. 2002;23(11):381-6.
10. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;347(4):240-7.
11. Leitch H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):752-8.
12. Ginestre M, Martinez A, Fernandez M, Alaña F, Castellano M, Romero S, et al. Bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas: frecuencia y factores de riesgo. *Kasmera*. 2001;29(2):171-83.
13. Nicolle L. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. In: *Canadian guide to clinical preventive health care*. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 1994. p. 100-6.
14. Perroni AG, Bittar RE, Fonseca ESB, Messina ML, Marra KC, Zugaib M. Prematuridade eletiva: aspectos obstétricos e perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1999;10(2):67-71.
15. Rocha JES, Tomaz ACP, Rocha DB, Bezerra AF, Lopes ALC, Breda AMO, et al. Morbidade materna e morbimortalidade perinatal associada à infecção ascendente na rotura prematura das membranas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002;24(1):15-20.
16. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, Miodovnik M, Goldenberg RL, Das AF, et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):438-45.
17. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*. 1988;112(5):761-7.
18. Woodrum D, Hodson WA, Mayock D, Murphy J, Strandjord T, Tarczy-Hornoch, et al. Rule out guidelines for possible neonatal sepsis [text on the Internet]. Washington (DC): NICU-Web; 1998 [cited 2006 Jun 27]. Available from: <http://depts.washington.edu/nicuweb/NICU-WEB/ruleout.stm>
19. Coimbra LC, Silva AAM, Mochel EG, Alves MTSSB, Ribeiro VS, Aragão VMF, et al. Fatores associados à inadequação do uso da assistência pré-natal. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(4):456-62.
20. Rocha G, Proença E, Quintas C, Rodrigues T, Guimarães H. Corioamnionite e morbidade neonatal. *Acta Med Port*. 2006;19(3):207-12.
21. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
22. Brilli JR, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 Suppl):S6-8.
23. Reyna-Figueroa J, Yuri-Toala E, Ortiz-Ibarra FJ, Rodriguez-Ramírez E, Limon-Rojas EA. Disparidad en los criterios para incluir pacientes con sepsis neonatal en estudios médicos científicos. ¿Nadamos en un mar sin límites? *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(6):536-40.
24. Sullivan SA, Smith T, Chang E, Hulsey T, Vandorsten P, Soper D. Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(5):455.e1-5.
25. Miura E, Martin MC. Group B streptococcal neonatal infections in Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2001;43(5):243-6.