

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JULIANA BARBOSA SCHWAB

FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE SEPSE NEONATAL EM
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAIS DE HOSPITAIS DOS CAMPOS
GERAIS

PONTA GROSSA
2018

JULIANA BARBOSA SCHWAB

FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE SEPSE NEONATAL EM
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAIS DE HOSPITAIS DOS CAMPOS
GERAIS

Dissertação apresentada para
obtenção do título de mestre na
Universidade Estadual de Ponta
Grossa, Área de Atenção
Interdisciplinar em Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Pollyanna
Kassia de Oliveira Borges
Coorientador: Prof. Dr. Erildo Vicente
Muller

PONTA GROSSA

2018

S398

Schwab, Juliana Barbosa

Fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal em unidades de terapia intensiva neonatais de hospitais dos Campos Gerais/ Juliana Barbosa Schwab. Ponta Grossa, 2018. 65f.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde – Área de concentração – Atenção Interdisciplinar em Saúde), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Profa. Dra. Pollyanna Kassia de Oliveira Borges

Coorientador: Prof. Dr. Erildo Vicente Muller

1. Sepse neonatal. 2. Fatores de risco. 3. Pré-natal I. Borges, Pollyanna Kassia de Oliveira. II. Muller, Erildo Vicente. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa – Mestrado em Ciências da Saúde. IV. T.

CDD : 618. 2

JULIANA BARBOSA SCHWAB

FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE SEPSE
NEONATAL EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAIS
DE HOSPITAIS DOS CAMPOS GERAIS

Dissertação apresentada para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde na
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Área de Atenção Interdisciplinar em Saúde.

Ponta Grossa, 12 de março de 2019.



Profa. Dra. Pollyanna Kássia de Oliveira Borges – Orientador
Doutora em Saúde Coletiva
Universidade Estadual de Ponta Grossa



Profa. Dra. Elisa Donalísio Teixeira Mendes
Doutora em Ciências Médicas
Pontifícia Universidade Católica de Campinas



Profa. Dra. Shelon Cristina Souza Pinto
Doutora em Odontologia
Universidade Estadual de Ponta Grossa

À pequena Manuela, que deu um sentido especial à
minha existência e é meu maior estímulo para seguir em
busca de novos aprendizados.

AGRADECIMENTOS

À minha querida orientadora, pela disposição incansável em ensinar, e pela paciência em me guiar durante todo o processo para conclusão desse trabalho.

Aos meus pais e minha irmã Carolina pelo apoio incondicional.

Ao meu marido Maikel por sempre acreditar em mim, mesmo quando eu mesma não acredito.

SCHWAB, J. B. Fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal em unidades de terapia intensiva neonatais de hospitais terciários dos Campos Gerais. Ponta Grossa, 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2018.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A sepse neonatal é uma condição clínica com elevada incidência e morbimortalidade. **OBJETIVO:** Estudar os fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal em UTIs neonatais de Hospitais Terciários da região dos Campos Gerais. **MÉTODOS:** Estudo epidemiológico descritivo e analítico, do tipo coorte retrospectiva, de base hospitalar, realizado em duas UTIs neonatais de hospitais terciários da região dos Campos Gerais. A coleta de dados foi documental utilizando-se do prontuário eletrônico de todos os pacientes admitidos no hospital 1 no período de 01/01/2015 até 31/12/2017 e dos pacientes com diagnóstico de sepse no hospital 2 de 01/01/2013 a 31/12/2017. Verificou-se as condições de saúde do recém-nascido na admissão à UTI e os desfechos após o tempo de internamento (sepse, cura, óbito). Calculou-se as frequências dos motivos de internamentos gerais, bem como a frequência dos desfechos estudados (em especial a sepse neonatal). Avaliou-se a tendência histórica de internamento mensal, com estimativa de equação de regressão linear e índices sazonais mês-a-mês. Em análise de associação, as variáveis de exposição para sepse foram analisadas pelo cálculo do OR e seus intervalos de confiança (95%). **RESULTADOS:** A maioria dos internamentos se deu devido à prematuridade. a frequência de sepse foi de 39%, sendo 45,7% precoce e 54,3% tardia. Os fatores de risco estatisticamente significativos para o desenvolvimento de sepse neonatal foram: parto vaginal, uso de dispositivos invasivos. O uso do surfactante teve impacto como fator protetor do desenvolvimento de infecção. Além disso, o risco de óbito nos bebês que desenvolveram sepse neonatal, foi 2,8 vezes o risco daqueles sem sepse. O único antimicrobiano que teve impacto na redução do risco de óbito foi a gentamicina. **CONCLUSÃO:** Frequência elevada de sepse tardia, associação da sepse com o uso de dispositivos invasivos e maior mortalidade entre os bebês com sepse, sugerem fragilidades no cuidado neonatal, e necessidade de reflexão dos serviços de saúde neonatal sobre a evitabilidade de parte dos casos e mortes por sepse neonatal.

Palavras-chave: sepse neonatal, fatores de risco, pré natal

SCHWAB, J. B. Ponta Grossa, 2018. **Evaluation of risk factors for the development of neonatal sepsis, in two neonatal intensive care units at Ponta Grossa, Paraná.** Dissertation (Master in Health Sciences). State University of Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2018.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Neonatal sepsis is a condition with elevated incidence and implicates in high morbidity and mortality. **OBJECTIVES:** Evaluation of risk factors for neonatal sepsis in two Campos Gerais Tertiary Hospital Neonatal Intensive Care Units. **METHODS:** Epidemiologic, descriptive and analytic study, hospital based retrospective cohort, performed on two Neonatal ICUS at Campos Gerais. Data collect was documentary by checking electronic chart of all patients admitted at Hospital 1 from 01/01/2015 to 31/12/2017 and of the patients with sepsis diagnose from 01/01/2013 a 31/12/2017 at Hospital 2. Health conditions on admission at the ICU and outcomes (sepsis, healing, death) were evaluated. The frequency of the admission reasons were calculated as well as the frequency of the outcomes (specially neonatal sepsis). Historical trend of admission was evaluated with linear regression equation and seasonal month-to-month index. In association analysis, exposition variables for sepsis were calculated with OR and confidence intervals (95%). **RESULTS:** Prematurity was the main cause of admission. Sepsis frequency was 39%, 45,7% early onset sepsis and 54,3% late onset sepsis. Risk factors statistically significant for the development of sepsis were, vaginal delivery and use of invasive devices. Surfactant administration had a protective factor for infection. Death risk of the babies with sepsis was 2,8 times higher. Gentamicin was the only antibiotic related with decrease of death rates. **CONCLUSION:** The elevated incidence of late onset sepsis, its association with the use of invasive devices as well as higher mortality rate on babies with sepsis, suggests a neonatal care fragility. and the search for alternatives at neonatal approach are necessary to avoid new cases of neonatal sepsis and consequent death.

Keywords: neonatal sepsis, risk factors, pre labor assistance

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Desfechos das internações em UTI neonatais, segundo as três causas mais frequentes de admissão nas unidades. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017.....	31
Gráfico 2	Série histórica dos internamentos, por todas as causas, em UTI neonatal. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017.....	32
Gráfico 3	Série histórica internamentos por sepse em UTI neonatal do hospital 2. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017.....	33
Gráfico 4	Série histórica internamentos UTI neonatal do hospital 1. Ponta Grossa, Paraná: 2015-2017.....	33
Gráfico 5	Frequência absoluta de pacientes com sepse neonatal, diagnosticados por dia de vida. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017.....	35
Gráfico 6	Desfecho dos pacientes com sepse neonatal em UTIs neonatais, Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Causas de internação geral em UTIs neonatais. Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017.....	30
Tabela 2	Desfechos das internações, segundo causas de admissões em UTI Neonatal. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017.....	30
Tabela 3	Frequência e distribuição dos mecanismos de partos de neonatos internados em UTI neonatal, segundo o motivo da internação. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017.....	32
Tabela 4	Frequência e distribuição dos casos de sepse, segundo unidade hospitalar de UTI neonatal. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017.....	34
Tabela 5	Frequência e distribuição dos casos de sepse precoce e tardia, segundo unidade hospitalar de UTI neonatal. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017.....	34
Tabela 6	Frequência absoluta, percentual e medidas de associação entre a sepse neonatal e condições de demográficas, e de saúde. de recém-nascidos internados em UTI's neonatais. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017.....	36
Tabela 7	Medidas de tendência central, e intervalares, de condições de saúde de recém-nascidos internados em UTIN, segundo a ocorrência de sepse neonatal. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017.....	39
Tabela 8	Modelo final de fatores de risco para sepse neonatal em UTIs obtido em análise multivariada. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017.....	40
Tabela 9	Tempo em dias do uso de dispositivos invasivos como fatores de risco para sepse neonatal em UTIs neonatais, Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017.....	41
Tabela 10	Associação entre características de saúde e demográficas e o desfecho óbito em neonatos de UTIs neonatais – Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017.....	42
Tabela 11	Modelo final de regressão logística múltipla dos pacientes com sepse que evoluíram para óbito em UTIs neonatais, Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017.....	46
Tabela 12	Tempo em dias do uso de dispositivos invasivos dos pacientes com sepse como fatores de risco para desfecho óbito em UTIs neonatais, Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017..	47
Tabela 13	Uso antimicrobianos x desfecho em sepse neonatal em UTIs neonatais Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017.....	48

Tabela 14	Sepse como fator de risco para evoluir com choque em UTIS neonatais, Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017.....	50
Tabela 15	Fatores de risco para evolução com quadro de choque em UTIS neonatais, Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017.....	51
Tabela 16	Modelo final de regressão logística múltipla dos fatores de risco para desenvolvimento de choque em UTIs neonatais, Ponta Grossa, 2013 – 2017.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS

COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
UTIN	Unidade de terapia intensiva neonatal
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
SUS	Sistema Único de Saúde
PICC	Cateter central de inserção periférica
PCR	Proteína C Reativa
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
BGN	Bacilo Gram Negativo
SGB	Streptococcus do Grupo B
WHO	World Health Organization
IGIV	Imunoglobulina Intravenosa
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
UCI	Unidade de Cuidado Intensivo
SNC	Sistema Nervoso Central
TGI	Trato Gastro Intestinal
TOT	Tubo Orotraqueal
CPAP	Continuous Positive Airway pressure
BIPAP	Bi Level Positive Pressure Airway
NPT	Nutrição Parenteral Total

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 AS UTI'S NEONATAIS, INTERNAMENTOS E DESFECHOS	14
2.2 A SEPSE NEONATAL, DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO	14
2.3 DESAFIOS NAS DEFINIÇÕES DE SEPSE NEONATAL	15
2.4 TIPOS DE SEPSE NEONATAL E SEUS DETERMINANTES	16
2.5 DESFECHOS DA SEPSE NEONATAL E SEUS IMPACTOS INDIVIDUAIS E COLETIVOS	18
2.6 PREVENÇÃO DA SEPSE NEONATAL	19
2.7 TRATAMENTO DA SEPSE NEONATAL	20
2.8 ESTRATÉGIAS INTERNACIONAIS E NACIONAIS PARA REDUÇÃO DE MORTES NEONATAIS	21
2.8.1 Objetivos de desenvolvimento sustentável: relação com os internamentos em utin e com a sepsse neonatal	23
2.8.2 A rede cegonha e a rede mãe paranaense	23
2.9 ATENÇÃO TERCIÁRIA PARA A SAÚDE NEONATAL EM PONTA GROSSA	25
3 OBJETIVO	26
3.1 OBJETIVO GERAL	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4 MATERIAIS E MÉTODOS	27
5 RESULTADOS	31
6 DISCUSSÃO	55
REFERÊNCIAS	62

1 INTRODUÇÃO

A Neonatologia é uma área que se encontra em constante expansão de conhecimento. Na segunda metade do século XIX o obstetra francês Stéphane Etienne Tarnier foi um dos precursores do cuidado neonatal, particularmente de bebês prematuros. Ele percebeu que, além do cuidado com o aquecimento, havia a necessidade de manter os bebês prematuros em um ambiente úmido, isolado, com higiene e alimentação adequados. Tarnier desenvolveu caixas de madeira e vidro, com um compartimento que continham garrafas de água quente, ou seja, um protótipo de incubadora. Com este cuidado, já no final do século XIX, foi reduzida a mortalidade infantil em 28% em um período de 3 anos na Maternidade de Paris (SCHULLER et al., 2018). Desde então, houve uma enorme evolução na assistência neonatal. A partir dos anos 90, puderam ser salvos bebês com 23 semanas e peso inferior a 500g, dando perspectiva de vida aos neonatos de prematuridade extrema.

Atualmente, a principal causa da admissão de um recém nascido em uma UTI neonatal é a prematuridade (WHO, 2016) e, mesmo com técnicas avançadas no cuidado, ainda há ocorrência de alguns desfechos desfavoráveis como o desenvolvimento de infecções, complicações relacionadas a prematuridade extrema (doença da membrana hialina, hemorragia intraparenquimatosa cerebral, retinopatia da prematuridade) e o óbito (SILVEIRA; PROCIANOY, 2012).

Uma das principais preocupações em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) é o desenvolvimento de infecções, das quais destaca-se a sepse neonatal. As infecções em neonatologia são motivo de estudo, prevenção e controle, pois fatores como a imaturidade do sistema imunológico, manipulação constante do recém nascido, dificuldade em iniciar o aleitamento materno e tempo de internamento prolongado fazem com que o neonato esteja altamente suscetível ao desenvolvimento de infecções.

A sepse neonatal é uma síndrome clínica que tem uma elevada incidência e mortalidade, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil (SILVEIRA; PROCIANOY, 2012). A sepse neonatal caracteriza-se por sinais sistêmicos de infecção associados à bacteremia no primeiro mês de vida. A literatura (SILVEIRA; PROCIANOY, 2012) sugere que a principal causa de sepse neonatal é a infecção/colonização materna pelo estreptococo do grupo B. As demais causas são

outras infecções maternas, infecções relacionadas aos dispositivos invasivos (cateter umbilical, cateter PICC, nutrição parenteral, tubo orotraqueal e ventilação mecânica invasiva) e infecções relacionadas a procedimentos cirúrgicos (SILVEIRA; PROCIANOY, 2012).

A redução da mortalidade neonatal, especialmente as causadas por doenças transmissíveis, é um dos objetivos de desenvolvimento sustentável da Organização das Nações Unidas até 2030 (ONU, 2015).

A sepse neonatal tem impacto direto sobre a mortalidade dos recém nascidos, e pode implicar em complicações no desenvolvimento neurológico da criança, principalmente naquelas com extremo baixo peso ao nascer (SHINDLER te al., 2017). A sepse neonatal é classificada em precoce e tardia, de acordo com o período após o nascimento em que o sinais se manifestam. A sepse neonatal precoce é responsável por cerca de 8% dos óbitos neonatais, e o impacto do processo infeccioso nas morte neonatais tardias é 4 vezes maior (WHO, 2017).

Sendo a sepse neonatal um assunto de interesse internacional e nacional de tamanha relevância, este estudo se propôs a investigar em UTIN da região dos Campos Gerais, Paraná, os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de sepse neonatal e os seus desfechos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 AS UTI'S NEONATAIS, INTERNAMENTOS E DESFECHOS

A prematuridade é a principal causa de internamentos em UTIN. O período neonatal se caracteriza por ser um período de vulnerabilidade na saúde, pois o sistema imunológico ainda não está completamente maduro. Além disso, nesta fase, há um grande potencial de exposição a microorganismos, desde a cavidade intra uterina, contato com o sangue materno e canal do parto, contato com outros familiares e visitantes, até situações de exposição mais extremas como, por exemplo, a necessidade de internamento em uma unidade de terapia intensiva e o uso de dispositivos invasivos (SHANE; STOLL, 2014). A frequência de aparecimento da sepse varia conforme a idade gestacional. Quanto menor a idade gestacional, maior o risco, que pode ser de 60% nos mais prematuros (WYNN, 2016).

Dados mundiais apontam que a morte no período neonatal correspondeu a 40% dos 7,6 milhões de óbitos que ocorreram entre menos de 5 anos, no ano de 2010. Este número subiu para 43% em 2013 (WYNN, 2016). Das 4 milhões de morte neonatais estimadas mundialmente a cada ano, cerca de 36% são causadas por infecções (SHANE; STOLL, 2014). Crianças pré-termo têm 1000 vezes mais chance de evoluir com sepse, com elevada morbimortalidade associada (WYNN, 2016).

Nos últimos 30 anos, diversos progressos foram alcançados no cuidado neonatal como, por exemplo, estratégias ventilatórias bem sucedidas para o manuseio de hipertensão pulmonar e doença da membrana hialina, hipotermia terapêutica para encefalopatia hipóxico-isquêmica e métodos alternativos em nutrição parenteral. Todavia, o tratamento da sepse neonatal, bem como os desfechos no neurodesenvolvimento dos sobreviventes seguem inalterados, apesar das múltiplas tentativas implementadas para tentar diminuir o impacto da infecção (WYNN, 2014).

2.2 A SEPSE NEONATAL, DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

A sepse neonatal caracteriza-se por sinais e sintomas inespecíficos de infecção. Os critérios diagnósticos utilizados pelos estudos clínicos são díspares e não há um consenso bem estabelecido (WYNN, 2016). Pode ser causada por diversos microorganismos (bactérias, vírus, fungos). Esta condição afeta mais meninos do que

meninas nascidas a termo, e tem incidência equivalente em recém nascidos prematuros de ambos os sexos (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017).

O padrão ouro para o diagnóstico da sepse é a identificação do agente etiológico em culturas de fluidos estéreis como por exemplo sangue, urina, líquido (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017). Todavia, a identificação do microorganismo nas culturas poder ser resultado de contaminação. Estes exames costumam ter uma sensibilidade baixa, variando de 36-51% (WYNN, 2014).

Desta maneira alterações no quadro clínico do paciente, mesmo que inespecíficas, devem ser apreciadas com prudência, pois podem já ser apresentação de um quadro infeccioso incipiente. Portanto, caso haja desconforto ventilatório, apneia, letargia ou irritabilidade, instabilidade térmica/ distermia, hipotonia, crises convulsivas, sintomas gastrointestinais, palidez cutânea ou sangramentos, deve-se investigar o caso como suspeito de sepse neonatal (SILVEIRA; PROCIANOY, 2012; ANVISA, 2017).

Alterações laboratoriais inespecíficas também podem ser encontradas, como: aumento da proteína C reativa e alteração no hemograma. O escore hematológico proposto por Rodwell, Leslie e Tudehope (1988), segue tendo utilidade na prática clínica até os dias de hoje conferindo 1 ponto para cada uma das seguintes alterações:

- leucocitose ou leucopenia ;
- neutrofilia ou neutropenia;
- elevação dos neutrófilos imaturos;
- índice neutrofílico aumentado;
- razão dos neutrófilos imaturos sobre os segmentados maior ou igual a 0,3;
- alterações degenerativas nos neutrófilos com vacuolização e granulação tóxica;
- plaquetopenia ($<150.000/mm^3$).

Escore maior ou igual a 3 apresenta 78% de especificidade e 96% de sensibilidade para sepse neonatal. Se o escore for 0, 1 ou 2, ele tem valor preditivo negativo de 99% (RODWELL; LESLIE; TUDEHOPE, 1988).

2.3 DESAFIOS NAS DEFINIÇÕES DE SEPSE NEONATAL

Sabe-se da alta frequência de sepse nos recém nascidos internados em UTI, mas, tem havido diminuição dos casos de sepse nos últimos anos, principalmente após implementação da antibioticoterapia para descolonização materna pelo

streptococcus do grupo B. Entretanto, com relação ao diagnóstico, ainda há uma falta de consenso nos critérios para definir este quadro (WYNN, 2016). James L. Wynn, 2016, afirma: “A falta de uma definição precisa da sepse neonatal reduz a probabilidade de alinhar os achados de epidemiologistas, clínicos e pesquisadores, o que dificulta a apresentação de melhores desfechos”.

O Consenso de Pediatria para definição de sepse do ano de 2005 abrange crianças nascidas com Idade Gestacional maior ou igual a 37 semanas até menores de 18 anos. Prematuros foram excluídos do consenso (WYNN, 2014). Para avaliar a aplicabilidade do consenso em recém nascidos, Hofer et al. (2012), fizeram uma avaliação retrospectiva de 476 recém nascidos e verificaram que as definições de sepse preconizadas pelo consenso abrangiam somente 53% dos casos de sepse precoce com cultura positiva. Desta forma, além do Consenso não abranger os recém nascidos pré-termo, ele não é seguro para ser aplicado isoladamente nos recém nascidos a termo (HOFER et al., 2012).

Uma das razões que fortalecem a teoria de que o Consenso não pode ser validado para o período neonatal é que neste a definição de sepse se dá por 2 sinais de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), sendo que 1 deles devem ser obrigatoriamente hipo/hipertermia ou alteração no leucograma. O leucograma dos recém nascidos pode apresentar uma grande variação dentro da normalidade nos primeiros dias de vida. Alguns autores relatam variação leucocitária de 1.500 a 41.000/mcg nas primeiras 72h. Quanto à temperatura, é amplamente reconhecida a labilidade térmica dos recém nascidos, principalmente dos prematuros. A hipotermia pode ser secundária à inadequação no suprimento de calor ao neonato, e não relacionada a sepse (WYNN, 2014). Não bastassem todas estas dificuldades no diagnóstico da sepse no recém nascido, uma cultura positiva de um líquido estéril (geralmente sangue ou líquido), o que costuma ser considerada o padrão ouro para o diagnóstico de infecção, pode ter seu resultado positivo devido à uma contaminação da amostra. Assim como uma cultura negativa não exclui a possibilidade de infecção em atividade (WYNN, 2014). A apresentação de sepse clínica, com sinais e sintomas sugestivos de infecção com culturas negativas costuma ser o cenário mais comum, podendo chegar a quase 60% dos casos em alguns estudos (BROCKLEHURST et al., 2011).

2.4 TIPOS DE SEPSE NEONATAL E SEUS DETERMINANTES

Classicamente, a sepse neonatal se divide em 2 grupos distintos, sepse neonatal precoce e sepse neonatal tardia. As manifestações clínicas da sepse neonatal precoce costumam aparecer nas primeiras 72 horas de vida e estão em sua grande maioria relacionadas a fatores maternos e peri parto (SILVEIRA; PROCIANNOY, 2012). A criança fica exposta a microorganismos potencialmente patogênicos durante sua passagem pelo canal do parto, através da contaminação do líquido amniótico ou pela ascensão dos microorganismos no trato genital materno após a rotura das membranas (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017). Os principais patógenos responsáveis pelas manifestações precoces de infecção são *Streptococcus* do grupo B (SGB) e *Escherichia coli*, pois estes são agentes que comumente colonizam ou infectam o trato genital materno (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017; SILVEIRA; PROCIANNOY, 2012). Outros agentes menos frequentes, mas, epidemiologicamente relevantes são *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* e *Candida* sp (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017). Além da colonização materna pelo SGB, corioamnionite, bolsa rota com mais de 18h de duração, prematuridade e sua consequente imaturidade imunológica são fatores predisponentes (SHANE; STOLL, 2014). Nos anos 70, a colonização pelo SGB era a principal causa de meningite e bacteremia nos recém nascidos nos Estados Unidos e o tratamento das mulheres colonizadas reduziu significativamente as infecções relacionadas à este microorganismo. Apesar disso o SGB ainda segue sendo o principal agente infeccioso isolado nos casos de sepse neonatal precoce na nação, principalmente nos recém nascidos a termo. Já nos recém nascidos pré termo, a *Escherichia coli* tem sido a principal responsável pelos casos de sepse neonatal precoce, e, quanto menor a idade gestacional, maiores as taxas de sepse neonatal precoce e consequente letalidade (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017). Os microorganismos responsáveis pela sepse precoce nos países em desenvolvimento são *E. coli*, *Klebsiella* sp e *S. Aureus* (ZAIDI et al., 2009).

A sepse neonatal tardia surge a partir do quarto dia de vida e também pode estar associada a fatores relacionados ao parto, mas, em geral, se dá devido a fatores pós natais (SILVEIRA; PROCIANNOY, 2012). A contaminação cruzada através das mãos dos profissionais tem um papel importante no aumento do risco de infecção, o que reforça a importância da realização adequada da higiene das mãos (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017). Prematuros apresentam maior risco de desenvolver sepse

tardia tendo em vista sua imaturidade imunológica e os múltiplos procedimentos a que são submetidos durante o internamento na UTIN e ao tempo prolongado de hospitalização (HORNİK et al., 2012). Nutrição parenteral prolongada, cateteres intravasculares, intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva são fatores predisponentes ao aparecimento de infecção (ALCOCK et al., 2017).

Os prematuros com muito baixo peso ao nascer (<1500g), apresentam risco ainda maior de sepse tardia, com morbidade elevada, tempo de internamento prolongado e aumento do número de dias em ventilação mecânica, atraso na possibilidade de início da dieta, além de ser fator de risco para apresentação de complicações neurológicas (MITHA et al., 2013). Alguns estudos sugerem que a nutrição parenteral prolongada é o principal fator de risco para sepse tardia nesta população <1500g (ALCOCK et al., 2017). Dados dos serviços de vigilância epidemiológica do Reino Unido apontam que 70% das infecções tardias são causadas por cocos gram positivos, seguidos dos bacilos gram negativos (25%) e fungos (5%). Dentre os cocos gram positivos, o *Stafilococcus* coagulase negativo representa 42%, e por ser um microorganismo contaminante de pele, pode representar contaminação, e não infecção, portanto os sinais e sintomas clínicos devem ser interpretados em conjunto para definição do quadro. Já o BGN mais identificado é a *E. Coli* (8%) e 100% dos fungos são espécies de *Candida* sp (SHANE; STOLL, 2014).

2.5 DESFECHOS DA SEPSE NEONATAL E SEUS IMPACTOS INDIVIDUAIS E COLETIVOS

A morbimortalidade associada à sepse neonatal é preocupante e varia de acordo com o nível de desenvolvimento do local em que ocorre (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017). A taxa de letalidade tem uma relação inversa com a idade gestacional (SHINDLER et al., 2017). Os recém nascidos prematuros e de muito baixo peso apresentam maior risco de desenvolver a sepse e também maior risco de morrer em decorrência da infecção, além de apresentar frequência aumentada de complicações neurológicas e atraso no desenvolvimento (HORNİK et al., 2012). Shindler et al. (2017) analisaram as causas de óbitos nas UTIs neonatais em hospitais da Austrália por 5 anos e a sepse ocupou a terceira posição como causa de óbito em recém nascidos com idade gestacional entre 22 e 31 semanas completas (SHINDLER et al., 2017).

Segundo Bizarro et al. (2005), avaliaram a sepse neonatal na UTI do hospital New Haven - Yale, de 1928 a 2003, e observaram uma redução substancial da mortalidade associada a sepse nestes 75 anos, sendo 87% em 1928 e reduzida a 3% em 2003. Esta publicação em particular avaliou os últimos 15 anos e atribuiu uma mortalidade de 22% para os recém nascidos com peso <500g e 17% para os <1000g (BIZARRO et al., 2005).

2.6 PREVENÇÃO DA SEPSE NEONATAL

A assistência pré natal adequada tem papel fundamental na redução das infecções neonatais. Uma vez que as principais causas de sepse neonatal têm relação com o período do peri parto e microorganismos que colonizam e/ou infectam a mãe, a realização da profilaxia contra *Streptococcus* do grupo B e tratamento de infecções urinárias e corioamnionites diminuem substancialmente o desenvolvimento de sepse neonatal (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017).

Medidas simples como higiene das mãos, início precoce da oferta de leite humano, cuidados com a pele do recém nascido, além do cuidado na inserção e manipulação dos dispositivos invasivos podem contribuir de forma significativa na redução do risco de desenvolver infecção (SHANE; STOLL, 2014). Também é de extrema importância um espaço físico adequado para alocação da UTI, dispensadores de álcool e pia para higiene das mãos em locais estratégicos e de fácil acesso, bem como uma equipe bem treinada e em número adequado para suprir a demanda do cuidado. Além disso, padronização dos processos relacionados ao cuidado neonatal, implementação e aplicação de bundles para prevenção das infecções relacionadas a assistência à saúde são fundamentais (SHANE; STOLL, 2014; ANVISA, 2017).

Alguns estudos sugerem alternativas para prevenção da sepse, como por exemplo, a utilização de fatores estimuladores de neutrófilos (G-CSF, GM-CSF). Essa hipótese baseia-se no fato de que existe uma forma de imunossupressão inerente à prematuridade, portanto, a estimulação exógena da produção de neutrófilos pode melhorar a resposta imune e conseqüentemente reduzir o risco de aparecimento de infecções (CARR; MODI; DORE, 2003; NAPOLITANO, 2005). Entretanto, as pesquisas realizadas até então, não mostraram interferência na mortalidade com a utilização de G-CSF/ GM-CSF (SCHULLER et al., 2018). Com o objetivo de aprimorar

a função neutrofílica através da resposta imune citotóxica dependente de anticorpo, opsonização e ativação do complemento, pesquisadores analisaram a eficácia da administração de imunoglobulina intravenosa (IGIV) (SCHULLER et al., 2018). Segundo a análise de Broclehurst et al. (2011), em 3493 pacientes com sepse neonatal, de 113 hospitais em 9 países, não houve impacto na morbimortalidade (BROCKLEHURST et al., 2011). Uma revisão da Cochrane de 10 ensaios clínicos, analisando o uso de IGIV no tratamento de recém nascidos com suspeita de infecção, concluiu que ainda não há evidência científica suficiente para corroborar o uso desta (OHLSSON; LACY, 2010). Outras estratégias modernas de prevenção são o uso de lactoferrina e suplementação com probióticos. Dados preliminares de estudos que avaliam o uso da lactoferrina bovina com ou sem associação com probióticos mostram dados promissores de redução da incidência de sepse neonatal tardia em recém nascidos de muito baixo peso (MANZONI et al., 2009).

Existem implicações éticas em se realizar ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia do leite materno na ativação imunológica e na prevenção de infecções, todavia, sabe-se que o leite humano contém peptídeos, anticorpos e moléculas que têm a capacidade de interferir na maturação imune e colonização do trato gastrointestinal, o que resulta em diminuição das taxas de sepse tardia, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade e alterações no neurodesenvolvimento (SCHULLER et al., 2018).

2.7 TRATAMENTO DA SEPSE NEONATAL

Tendo em vista o cenário de dificuldade diagnóstica da sepse neonatal, e a elevada chance de evoluir com desfechos desfavoráveis com o atraso no início da antibioticoterapia, não é incomum que o tratamento seja iniciado na suspeita de sepse, e depois, caso seja descartada essa possibilidade, suspenso o tratamento.

Preferencialmente, deve-se coletar as amostras de culturas antes do início do tratamento antimicrobiano para que haja maior probabilidade de identificar o agente infeccioso. Todavia, o início do tratamento não deve ser postergado, principalmente nos casos mais graves (SHANE; STOLL, 2014). Quando possível, o tratamento deve ser guiado pelos resultados de cultura e antibiograma, mas até que os resultados estejam disponíveis, ou em casos em que as culturas são negativas, o tratamento antimicrobiano é empírico, baseado no perfil microbiológico da instituição e

comunidade (SHANE; STOLL, 2014).

O tratamento inicial da sepse neonatal deve se basear no momento em que a sepse se apresentou (precoce ou tardia), onde o quadro infeccioso se originou (comunidade ou ambiente hospitalar) (SILVEIRA; PROCIANOY, 2012). Tendo em vista estas considerações, para tratamento de sepse neonatal precoce, preconiza-se que o tratamento seja iniciado com ampicilina associado a um aminoglicosídeo (geralmente gentamicina) (SHANE; STOLL, 2014).

Nos quadros de sepse neonatal tardia, não há consenso em relação ao esquema terapêutico preconizado (GORDON; JEFFERY, 2007). Os estudos sugerem que este seja baseado no perfil microbiológico da instituição. Sempre que possível guiar o esquema terapêutico de acordo com resultados de culturas, uma vez que antibioticoterapia empírica pode selecionar flora microbiana (GREENBERG et al., 2012). Em relação aos antifúngicos, o uso de anfotericina B para prematuros com peso de nascimento <1500g e fatores de risco para infecção fúngica é recomendado quando há sinais clínicos de sepse tardia (PROCIANOY; ENÉIAS; SILVEIRA, 2006). Em recém nascidos com peso inferior a 1000g estudos evidenciam redução da mortalidade com o uso de anfotericina B empírica quando é diagnosticada sepse neonatal tardia (GREENBERG et al., 2012).

Quanto ao tempo de tratamento, Rohatgi et al. (2016), analisaram 132 neonatos com quadro clínico de sepse associado a cultura positiva e avaliaram duas estratégias de tratamento: 7 versus 10 dias de antimicrobianos administrados conforme o padrão de sensibilidade encontrado nos antibiogramas, concluindo que os desfechos são os mesmos para ambos os tempos de tratamento (ROHATGI et al., 2016). Gathwala et al. (2010), também constataram resultados semelhantes quando confrontaram 10 versus 14 dias de tratamento para sepse neonatal com cultura positiva (GATHWALA et al., 2010). Importante salientar que ciclos prolongados de antibiótico aumentam consideravelmente o risco de desenvolver enterocolite necrosante (SILVEIRA; PROCIANOY, 2012).

2.8 ESTRATÉGIAS INTERNACIONAIS E NACIONAIS PARA REDUÇÃO DE MORTES NEONATAIS

Trinta milhões de pessoas são afligidas pela sepse anualmente com consequentes 6 milhões de mortes pela doença no mundo, destas, 1,2 milhões são

crianças e 3 milhões são em recém nascidos. Um milhão das mortes em recém nascidos ao ano são relacionadas a infecções maternas (BLACK et al., 2016). A incidência é significativamente maior em países de baixa e média renda (FLEISCHMANN et al., 2016; FLEISCHMANN-STRUZEK et al., 2018). Cerca de 30% dos óbitos por sepse neonatal são causados por infecções de microorganismos multirresistentes (LAXMINARAYAN et al., 2016). A sepse é resultado de uma resposta inflamatória desregulada em consequência de uma infecção em atividade, evoluindo com lesão de órgãos e tecidos e morbimortalidade importante. Sendo assim, um dos objetivos da Organização Mundial de Saúde, conforme disposto no documento “Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis” é melhorar a assistência aos casos de sepse neonatal mesmo quando não é possível encaminhar o paciente ao centro de referência.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde as mortes neonatais representaram cerca de 47% de todas as mortes em crianças menores que 5 anos (2.5 milhões) no ano de 2017. Este desfecho desfavorável aparece com maior frequência no primeiro dia e na primeira semana de vida. Estima-se que haja cerca de 7 mil mortes de neonatos por dia. Na medida que a mortalidade em crianças menores de 5 anos reduziu, a proporção das mortes neonatais neste grupo de crianças com idade inferior a 5 anos aumentou. Se nada mudar, mais de 60 países não cumprirão a meta de reduzir a mortalidade neonatal para 12 a cada 1000 nascidos vivos, e metade destes países não atingirão esta meta nem em 2050 (WHO, 2018a).

Os países de média e baixa renda apresentam maiores taxas de mortalidade neonatal, e medidas como ampla cobertura da assistência pré natal, parto realizado com os recursos necessários, atendimento adequado à mãe e ao recém nascido no período pós natal, podem reduzir a incidência de natimortos e mortes neonatais. O cuidado com uma equipe especializada com enfermeira-obstetra pode reduzir em 24% os partos prematuros. O aumento da assistência adequada ao parto otimizou a assistência neonatal e a identificação precoce de possíveis complicações, todavia, poucas mães permanecem no serviço por 24 horas, sendo este período, o mais crítico, com maior risco de evoluir com complicações (WHO, 2018a).

Portanto, a OMS sugere que medidas sejam tomadas para sofisticar as medidas de prevenção contra o desenvolvimento da sepse além aprimorar diagnóstico e manejo dos casos.

2.8.1 Objetivos de desenvolvimento sustentável: relação com os internamentos em UTI e com a sepse neonatal

Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas são um plano de ação para os cuidados de saúde, atenção com o planeta e a prosperidade. Em 2015 foram lançados 17 objetivos e 169 metas a serem cumpridas até 2030. O Objetivo número 3 (assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas e todos, em todas as idades), propõe algumas metas a serem alcançadas no período neonatal. Além da redução da taxa de mortalidade materna para 70 mortes por 100.000 nascidos vivos, ele preconiza erradicar as mortes evitáveis em recém nascidos, restringindo a mortalidade neonatal para pelo menos 12 por 1000 nascidos vivos (ONUBR, 2018). Sendo a sepse neonatal a principal causa de mortes em recém nascidos, principalmente os prematuros (SILVEIRA; PROCIANNOY, 2012), melhorias na assistência pré natal, parto e período neonatal se fazem necessárias para que tais metas sejam devidamente cumpridas.

Tendo em vista a importância da sepse o CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) lançou o programa “Get ahead of Sepsis”, que lança medidas e treinamentos que realçam a importância do reconhecimento precoce, tratamento imediato, reavaliação do esquema antimicrobiano no decorrer do processo e prevenção de infecções. Esta iniciativa fornece material educativo tanto para os profissionais de saúde quanto à população em geral através de material didático impresso como folhetos e cadernos além de disponibilizar informações em mídias sociais. O Programa “Be Antibiotics Aware”, também lançado pelo CDC, visa aprimorar a prescrição de antimicrobianos, garantindo assim que o tratamento seja efetivo e possibilite a cura.

2.8.2 A rede cegonha e a rede mãe paranaense

A Rede Cegonha é uma iniciativa do Ministério da Saúde que tem o objetivo de garantir o direito ao planejamento reprodutivo e atenção humanizada da gestação, parto e puerpério, e assegurar à criança o direito ao nascimento seguro, com crescimento e desenvolvimento saudáveis. Esse projeto está sendo implementado em todo território brasileiro, desde 2011, visando aprimoramento da assistência através do cuidado à gestante e ao recém nascido nos diversos contatos destes com os

serviços de saúde (BRASIL, 2011).

A primeira interferência acontece já no pré natal, onde busca-se a realização da assistência pré natal adequada desde o momento em que a gestação é diagnosticada, assim como acompanhamento da gestante em todos os trimestres e também em eventuais intercorrências. Preconiza-se avaliação do risco gestacional o mais precocemente possível e encaminhamento para serviço de referência caso haja necessidade, além da vinculação da parturiente ao serviço de saúde em que será realizado o parto. As ações educativas em saúde reprodutiva já devem ser iniciadas nestas oportunidades, e também a detecção e tratamento de infecções sexualmente transmissíveis.

Para assegurar parto e nascimento seguro, o objetivo é que exista número adequado de leitos obstétricos com equipe capacitada para suprir a demanda do local, além do acolhimento da gestante em conjunto com seu acompanhante em processo de trabalho de parto, nascimento e puerpério imediato. No puerpério, realizar acompanhamento do binômio mãe-bebê, estimulando o aleitamento materno e alimentação complementar saudável e fornecer orientações sobre os métodos contraceptivos (BRASIL, 2011).

No Estado do Paraná, a política federal proposta na Rede Cegonha é expressa e adequada à realidade do estado pelo programa Rede Mãe Paranaense, que foi implementado pela Secretaria Estadual da Saúde no ano de 2012. O público alvo são as mulheres em idade fértil e crianças menores de 1 ano. As ações do programa, assim como preconizado pela Rede Cegonha, envolvem captação precoce da gestante e acompanhamento pré natal com no mínimo 7 consultas, 17 exames, estratificação de risco do binômio mãe e filho, garantia de acompanhamento especializado para gestações de alto risco e garantia do parto no hospital vinculado para a gestante - conforme a sua estratificação de risco (NETO, 2018).

Dentre as medidas previstas está a alocação de recursos para ampliação de leitos de UTIN, bancos de leite humano, além do aperfeiçoamento das estruturas das salas de parto dos hospitais participantes. Houve uma estagnação nas taxas de mortalidade infantil e neonatal nos últimos anos, o que evidencia a necessidade de continuidade das ações da Rede Mãe Paranaense, implementação de novas estratégias para causas específicas de mortes neonatais, tais como a sepse, que têm alta letalidade. A ampliação de leitos de UTIN é uma medida válida e necessária, desde que acompanhada pelo processo educativo continuado e permanente da

equipe para segurança do paciente e minimização das infecções entre os RN. Além disso, há que se pensar em intervir nas condições que levam os bebês ao internamento em UTIN, a fim de minimizar (sempre que possível) as internações, bem como o tempo de internamento.

Gradativamente novas medidas são implementadas objetivando a melhoria do cuidado como, por exemplo, a recomendação da portaria do Ministério da Saúde Nº 2.068, que institui alojamento conjunto em várias situações, como recém-nascidos em complementação de antibioticoterapia para tratamento de sífilis ou sepse neonatal após estabilização clínica na UTI ou UCI (Unidade de Cuidado Intensivo) neonatal (BARROS, 2016), assim como a estratégia QualiNEO, cujo objetivo é fornecer apoio técnico às maternidades prioritárias para qualificação das práticas de gestão e atenção neonatal visando a redução do componente neonatal da taxa de mortalidade infantil.

2.9 ATENÇÃO TERCIÁRIA PARA A SAÚDE NEONATAL EM PONTA GROSSA

A Terceira Regional de Saúde do Paraná compreende a cidade de Ponta Grossa e mais 11 municípios, com uma população estimada em 597 mil habitantes segundo dados do IBGE em 2018. Na região existem 2 hospitais terciários com leitos e UTI neonatal situados em Ponta Grossa. A UTI neonatal da Santa Casa (SCMPG) de Misericórdia de Ponta Grossa foi inaugurada em 02/03/2004 e compreende 14 leitos, além de ser o hospital de referência para encaminhamento de gestantes de alto risco. Já a UTIN do Hospital Regional Universitário dos Campos Gerais (HRUCG) foi inaugurada no ano de 2013 e disponibiliza de 6 leitos.

Justificativa:

Na cidade de Ponta Grossa, no ano de 2017, o coeficiente de mortalidade infantil foi de 12,7/ 1000 nascidos vivos, A mortalidade neonatal tem papel fundamental na elevação deste coeficiente, sendo o coeficiente de mortalidade neonatal precoce de 6,82/ 1000 nascidos vivos e neonatal tardia de 2,08/1000 nascidos vivos. Sabendo da importância do processo infeccioso como um dos determinantes da mortalidade, este estudo se propôs a investigar os fatores que podem contribuir para o aumento do risco de infecção e como consequência, aumento de mortalidade na população neonatal.

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo foi desenvolvido para identificar fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal precoce e tardia nas duas UTIs neonatais existentes na região dos Campos Gerais, bem como a taxa de mortalidade associada a este evento.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Conhecer as razões de internamentos em UTIN, seus desfechos, e verificar os fatores associados a estes internamentos;
- b) Descrever os desfechos dos quadros clínicos de sepse neonatal;
- c) Verificar fatores de exposição associados à sepse neonatal, segundo o período de ocorrência deste evento (precoce ou tardia);
- d) Comparar os internamentos por sepse com os demais;
- e) Verificar o perfil microbiológico dos casos de sepse neonatal e os desfechos associados aos diferentes tipos de infecção;
- f) Avaliar a tendência histórica dos internamentos em UTI neonatal;
- g) Analisar os fatores de risco para o desenvolvimento de choque;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento do estudo

Estudo epidemiológico descritivo e analítico, do tipo coorte retrospectiva, de base hospitalar, em duas UTIN (Hospital 1 - Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa e Hospital 2 – Hospital Regional Universitário dos Campos Gerais) na cidade de Ponta Grossa.

Local e período de estudo

A UTI neonatal do Hospital 1 foi inaugurada no ano de 2004 e disponibiliza de 14 leitos, e oferece serviço a pacientes usuários do SUS, de convênios de saúde e particulares. Já a UTI neonatal do Hospital 2 teve sua inauguração em 2013 com 4 leitos de UTI neonatal e 4 de UTI pediátrica na mesma unidade e este serviço presta serviço somente a usuários do SUS.

A coleta de dados foi realizada utilizando-se de dados disponíveis nos prontuários eletrônicos dos dois hospitais estudados. O hospital 1 tem o seu prontuário eletrônico no sistema Philips TasyEMR e o Hospital 2 prontuário eletrônico do sistema GSUS (Sistema de Gestão da Assistência à Saúde do SUS). No total foram analisados 579 prontuários, sendo 489 referente a todos os pacientes internados na UTI neonatal do Hospital 1 no período de 01/01/2015 até 31/12/2017, e 90 de pacientes internados no Hospital 2 que evoluíram com o desfecho sepse no decorrer do internamento no período de 01/01/2013 até 31/12/2017. Na seleção dos pacientes do Hospital 2, o critério de inclusão utilizado foi o diagnóstico de sepse anotado em prontuário, ou seja, o diagnóstico da equipe médica que atendeu o paciente.

Desfechos estudados

Neste estudo foram realizadas duas aferições de desfecho:

- 1) os resultados dos internamentos: sepse vs não sepse
- 2) a evolução dos casos de sepse e não sepse: cura vs óbito.

Classificação da sepse neonatal, prematuridade e peso ao nascer

No presente estudo, o diagnóstico de sepse adotado seguiu os seguintes critérios: alteração laboratorial (hemograma escore hematológico de Rodwell, Leslie e Tudehope (1988), maior ou igual a 3 e/ou aumento de PCR), associado a quaisquer

sinais inespecíficos de infecção (desconforto ventilatório, apneia, letargia ou irritabilidade, instabilidade térmica/ distermia, hipotonia, estase gástrica persistente, hemorragia pulmonar) e que foi submetido a tratamento antimicrobiano pela equipe médica. Desta forma, para o diagnóstico de sepse, foi analisado individualmente o prontuário de todos os pacientes do estudo, os quais foram reclassificados de acordo com esta linha de diagnóstico. Sepse neonatal precoce foi considerada se teve seu início nas primeiras 72 horas e sepse neonatal tardia após 72 horas. A classificação de peso seguiu as recomendações da OMS: baixo peso < 2500g, muito baixo peso < 1500g e extremo baixo peso < 1000g. A prematuridade foi classificada como extremamente prematuro (< 28 semanas), muito prematuro (28 a < 32 semanas), prematuro moderado a tardio (32 a <37 semanas) (WHO, 2012).

As informações referentes a patologias maternas como hipertensão, doença hipertensiva gestacional, diabetes gestacional, infecção do trato urinário e do risco gestacional foram coletadas conforme descrição em prontuário.

Variáveis analisadas

As variáveis de exposição analisadas foram: idade gestacional (com semanas completas na data do nascimento), complicações gestacionais, peso ao nascer, presença ou não de má formação, tempo de internamento até o diagnóstico de infecção, presença de infecção materna (principalmente infecção por *Streptococcus* do grupo B), uso materno prévio de antimicrobianos, uso materno de antimicrobianos intraparto, microrganismos identificados em culturas, presença de dispositivos invasivos, nutrição parenteral, idade materna, realização ou não de pré natal, tipo de parto, sexo da criança, presença ou não de diabetes gestacional, tipo de gestação, presença de doenças placentárias, rotura prematura de membranas, tempo de rotura de membranas, corioamnionite, uso materno de corticosteróides no pré natal, doença hipertensiva gestacional, valor do APGAR no primeiro e quinto minutos de vida da criança, ressuscitação ao nascimento, desfecho do quadro infeccioso, tempo de internamento total. A definição de choque séptico se dá por necessidade de droga vasoativa para manter pressão arterial normal (dopamina em dose >5mcg/kg/min ou dobutamina, ou epinefrina em quaisquer doses).

Análise estatística

Os dados foram organizados numa planilha de Excel® e posteriormente analisados no pacote estatístico SPSS®, versão 20. As informações foram descritas através de número absoluto, frequência percentual, distribuição entre quartis e medidas de tendência central (média, moda, mediana, desvio-padrão e erro padrão). Calculou-se as incidências cumulativas de sepse neonatal precoce e tardia para cada mil internamentos, e as incidências cumulativas das demais causas de internamentos além das densidades de incidência para cada mil crianças-ano.

Ainda, foram obtidas as frequências dos motivos de internamentos gerais e segundo cada hospital, as frequências dos motivos segundo o desfecho e segundo os fatores: bolsa rota (sim/não), primeira gestação (sim/não), parto normal (teve/não teve), cesárea (teve/não teve), aborto (teve/não teve), gestação gemelar (sim/não), pré-natal (sim/não), local do pré-natal (SUS, convênio, privado e não se aplica), se pré-natal SUS (baixo e alto risco) e mecanismo do parto (vaginal ou cesárea). Para a frequência dos motivos dos internamentos e seus desfechos, foi construído um gráfico de barras com tais representações.

Para avaliação da tendência histórica dos internamentos em UTI, calculou-se a tendência mensal do número de internamentos na série histórica avaliada, com estimativa de uma equação de regressão linear e índices sazonais mês-a-mês em cada um dos serviços analisados isoladamente e em conjunto.

Em relação à sepse, foram calculadas as frequências de sepse geral, precoce e tardia entre os internamentos totais e separados por hospital com estimativa de frequência bruta e intervalo de confiança de 95%. Foram calculadas as frequências de sepse e não sepse em cada fator de risco : sexo (masculino/feminino), bolsa rota (sim/não), primeira gestação (sim/não), parto normal (teve/não teve), cesárea (teve/não teve), aborto (teve/não teve), gestação gemelar (sim/não), pré-natal (sim/não), local do pré-natal (SUS, convênio, privado e não se aplica), se pré-natal SUS (baixo e alto risco), mecanismo do parto (vaginal ou cesárea), óbito (sim/não), ressuscitação ao nascimento (sim/não), más formações, doença hipertensiva da mãe (sim/não), UTI mãe (sim/não), doenças placentárias (sim/não), doenças maternas (sim/não), uso materno prévio de antimicrobianos (sim/não) e uso materno de corticóides no pré-natal (sim/não). Também foram calculadas as frequências de sepse precoce e tardia nestes mesmos fatores de risco.

Para todos os fatores de risco, foram verificadas as diferenças nas proporções pelo teste de qui-quadrado e para os fatores com desfecho binário, foram calculadas as respectivas *odds ratios* (razão de chances), com seus intervalos de confiança de 95%. O modelo de regressão logística múltipla foi aplicado em todas as variáveis cujo resultado de p foi menor que 0,20.

Para avaliar as diferenças dos internamentos por sepse/ não sepse e sepse precoce/ tardia nas variáveis: peso ao nascimento, idade gestacional, idade materna, tempo BR, número de gestações, número de partos normais, número de cesáreas, número de abortos e número de consultas ao pré-natal, foram estimados média, mediana, desvio padrão e intervalo interquartil e procedido teste de normalidade de Shapiro-Wilk para escolha dos testes estatísticos paramétricos e não paramétricos. Para o peso ao nascimento (Shapiro-Wilk $p=0,37$) e idade gestacional (Shapiro-Wilk $p=0,08$), foi utilizado o teste T de Student nas variáveis independentes para verificar as diferenças. Para idade materna, tempo BR, número de gestações, partos normais, cesáreas, abortos e consultas ao pré-natal (Shapiro-Wilk $p<0,05$), foi utilizado o teste U de Mann-Witney.

5 RESULTADOS

Foram analisados 520 prontuários de pacientes internados em ambas as instituições. Entre os principais motivos de admissão, a prematuridade e o desconforto ventilatório foram os mais comuns em ambos hospitais (Tabela 1). Os outros motivos envolveram: malformações do sistema nervoso central (SNC), malformações do trato gastro intestinal (TGI), malformações cardíacas e pulmonares, policitemia, enterocolite, meningite, incompatibilidade ABO, taquicardia supraventricular, hematemese, acidose metabólica e sepse. A sepse foi a sexta causa de admissão hospitalar neste estudo, 6 pacientes foram admitidos com sepse.

Tabela 1- Causas de internação geral em UTIs neonatais. Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017

Motivo da internação	HOSPITAIS					
	Hospital 1		Hospital 2		Geral	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Prematuridade	131	26,8	11	12,2%	142	24,5
Desconforto ventilatório	112	22,9	32	35,6%	144	24,9
Prematuridade + desconforto ventilatório	181	37,0	21	23,3%	202	34,9
Anoxia neonatal	21	4,3	4	4,4%	25	4,3
Hipoglicemia	9	1,8	1	1,1%	10	1,7
Outros motivos	35	7,0	21	23,3%	56	9,7

Fonte: O Autor

A maioria dos internamentos realizados por quaisquer motivos evoluíram para cura (n=439), mas, houve 85 óbitos, conforme descrito na tabela 2 e no gráfico 1.

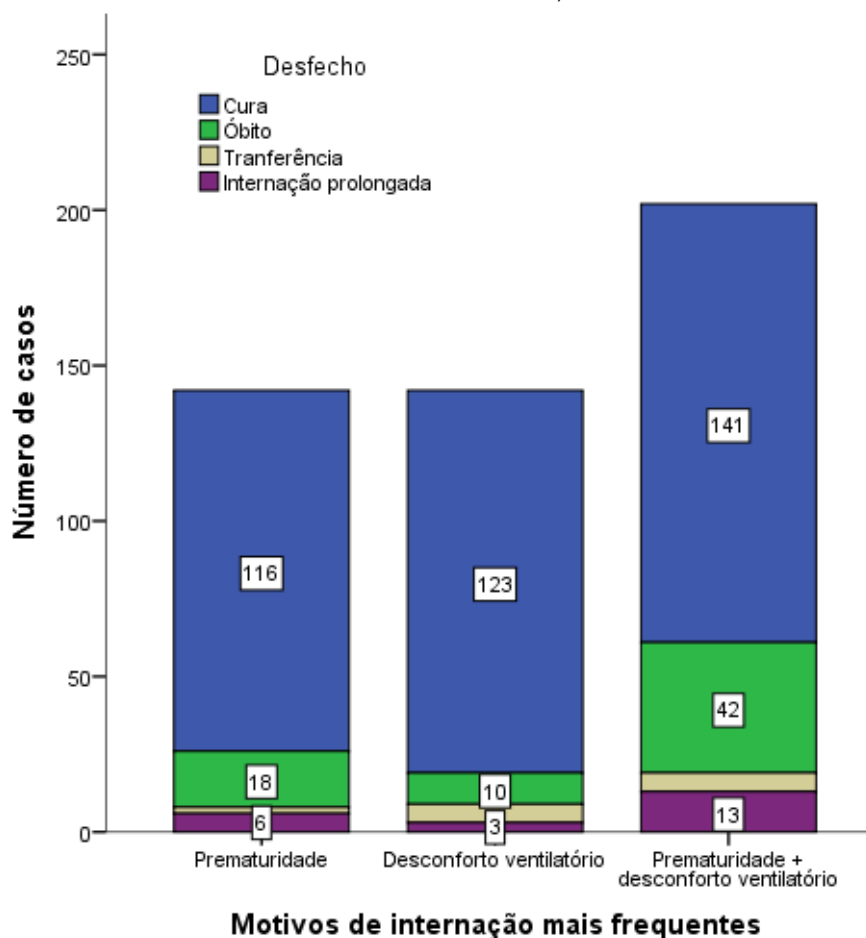
Tabela 2- Desfechos das internações, segundo causas de admissões em UTI Neonatal. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017

Motivo da internação	DESFECHO							
	Cura		Óbito		Transferência		Internação prolongada	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Prematuridade	116	81,7	18	12,7	2	1,4	6	4,2
Desconforto ventilatório	123	86,6	10	7,0	6	4,2	3	2,1
Prematuridade + desconforto ventilatório	141	69,8	42	20,8	6	3,0	13	6,4

Anoxia neonatal	15	60,0	5	20,0	3	12,0	2	8,0
Hipoglicemia	9	90,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
Outros motivos	35	63,6	10	18,2	8	14,5	2	3,6

Fonte: O autor

Gráfico 1 - Desfechos das internações em UTI neonatais, segundo as três causas mais frequentes de admissão nas unidades. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017



Fonte: O Autor

Quanto à assistência pré natal, 492 (84,97%) gestantes realizaram ao menos 1 consulta de pré natal, destas, 292 (50,43%) foram realizadas no SUS.

A cesariana foi realizada na maioria dos partos dos recém nascidos internados por prematuridade, desconforto ventilatório, hipoglicemia, etc. Porém, entre os internados por anoxia neonatal, o mecanismo de parto mais frequente foi o vaginal (Tabela 3).

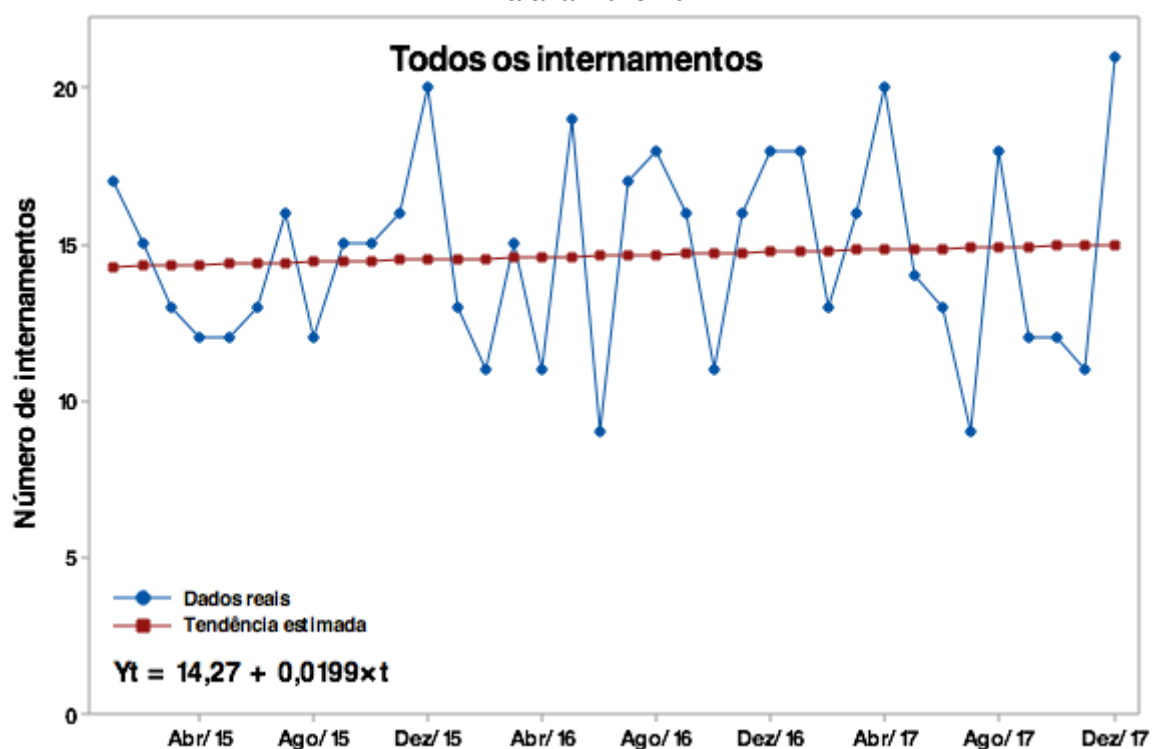
Tabela 3 – Frequência e distribuição dos mecanismos de partos de neonatos internados em UTI neonatal, segundo o motivo da internação. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017

Motivo do Internamento	Mecanismo parto			
	Vaginal		Cesaria	
	Nº	%	Nº	%
Prematuridade	34	24,1	107	75,9
Desconforto ventilatorio	37	26,8	101	73,2
Prematuridade + desconforto ventilatório	51	25,2	151	74,8
Anoxia neonatal	17	70,8	7	29,2
Hipoglicemia	2	20,0	8	80,0
Outros motivos	14	21,5	35	53,8

Fonte: O autor

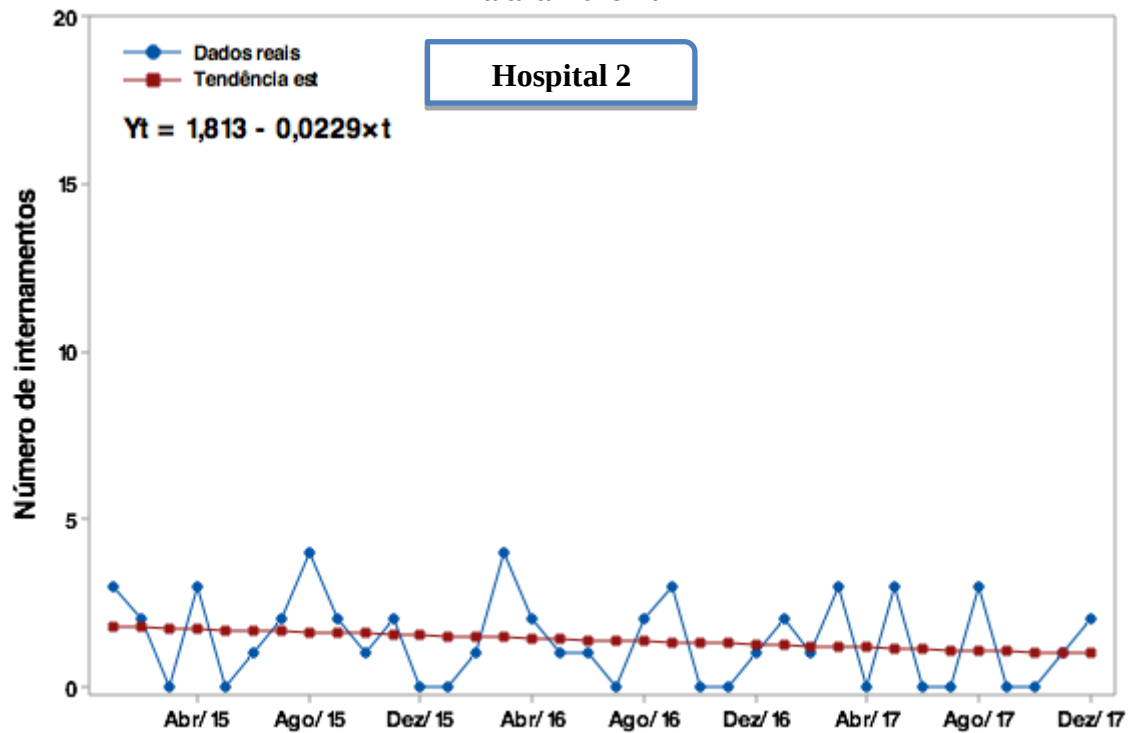
Na avaliação da série histórica dos internamentos, houve discreta tendência de aumento mensal no número de internamentos, sem significância estatística. (Gráficos 2, 3 e 4).

Gráfico 2- Série histórica dos internamentos, por todas as causas, em UTI neonatal. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017



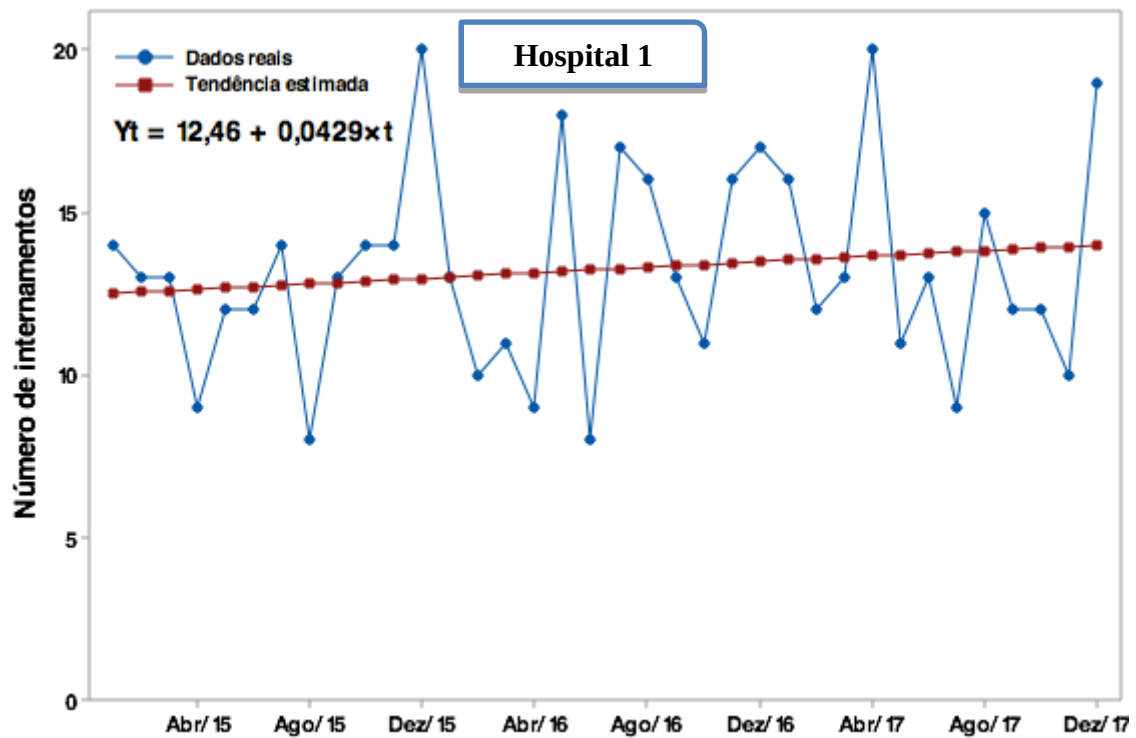
Fonte: O autor

Gráfico 3- Série histórica internamentos por sepse em UTI neonatal do hospital 2. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017



Fonte: O autor

Gráfico 4- Série histórica internamentos UTI neonatal do hospital 1. Ponta Grossa, Paraná: 2015-2017



Fonte: O autor

Dos pacientes avaliados, 226 evoluíram com sepse. Analisando todos os casos de sepse e, também, os casos somente do Hospital 1, notou-se que não houve diferença significativa entre precoce e tardia. Aproximadamente 40% dos sujeitos da pesquisa desenvolveram sepse neonatal em ambos os hospitais. Porém, a maioria se deu no Hospital 1. A maioria estatisticamente significativa dos casos de sepse tardia foram no Hospital 2, (Tabelas 4 e 5) e a maioria dos casos foram de sepse tardia (Gráfico 5).

Tabela 4 – Frequência e distribuição dos casos de sepse, segundo unidade hospitalar de UTI neonatal. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017

Sepse	Nº	%	IC 95% inferior	IC 95% superior
Ambos os hospitais	226	39,0	35,3	43,0
Hospital 1	161	28,8	28,7	37,1
Hospital 2	65	72,2	64,4	82,2

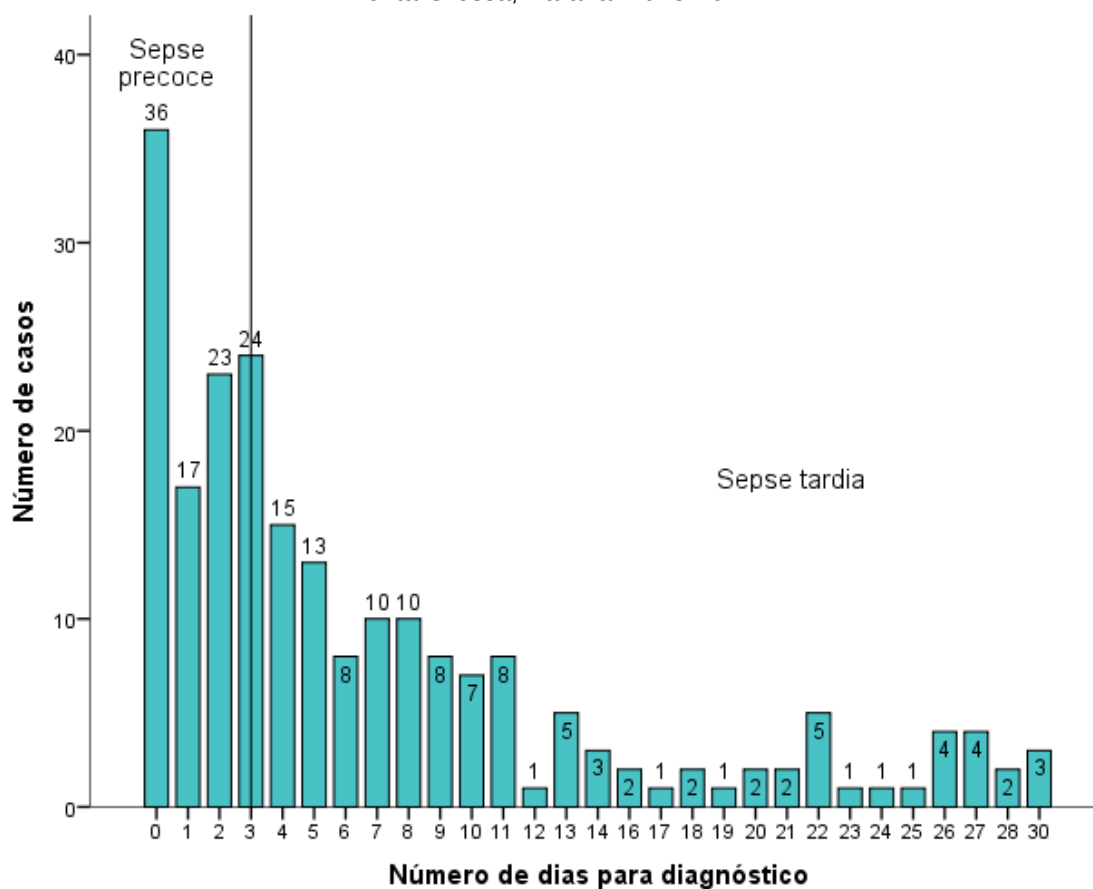
Fonte: O Autor

Tabela 5 – Frequência e distribuição dos casos de sepse precoce e tardia, segundo unidade hospitalar de UTI neonatal. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017

Classificação da sepse	Nº	%	IC 95% inferior	IC 95% superior
Geral				
Precoce	100	45,7	38,8	51,6
Tardia	119	54,3	48,4	61,2
Hospital 1				
Precoce	79	49,1	41,0	56,5
Tardia	82	50,9	43,5	59,0
Hospital 2				
Precoce	21	36,2	23,3	50,0
Tardia	37	63,8	50,0	76,7

Fonte: O Autor

Gráfico 5-Frequência absoluta de pacientes com sepse neonatal, diagnosticados por dia de vida.
Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017



Fonte: O Autor

Neste estudo, os fatores de risco associados estatisticamente com o desenvolvimento de sepse foram: parto vaginal, uso de dispositivos invasivos como tubo orotraqueal (TOT), pressão positiva de via aérea em dois níveis (BIPAP), cateter central com inserção periférica (PICC), flebotomia e Nutrição parenteral total (NPT). O uso do surfactante teve impacto como fator protetor do desenvolvimento de infecção. Além disso, o desfecho óbito teve frequência maior $p < 0,001$ nos pacientes que desenvolveram sepse (Tabela 6).

Tabela 6 – Frequência absoluta, percentual e medidas de associação entre a sepse neonatal e condições de demográficas, e de saúde, de recém-nascidos internados em UTI's neonatais. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017

	Sepse		Não sepse		Total		OR IC 95%	p- valor
	N	%	N	%	N	%		
Sexo								
Masculino	125	40,6	183	59,4	308	100,0	1,14	0,243
Feminino	226	37,4	169	62,6	270	100,0	(0,82 – 1,59)	
Classificação do peso								
Extremo baixo	43	60,6	28	39,4	71	100,0	-	-
Muito baixo	45	42,5	61	57,5	106	100,0	-	-
Baixo Peso	71	28,1	182	71,9	253	100,0	-	-
Acima de 2500g	62	43,7	80	56,3	142	100,0	-	-
Bolsa rota								
Sim	49	32,0	104	68,0	153	100,0	0,82	0,358
Não	122	36,5	212	63,5	334	100,0	(0,54 – 1,23)	
Primeira Gestação								
Sim	84	36,7	145	63,3	229	100,0	0,98	0,912
Não	107	37,2	181	62,8	288	100,0	(0,68 – 1,40)	
Idade Gestacional								
≥ 38 semanas	43	60,6	28	39,4	71	100,0	referência 1	
< 28 semanas	45	42,5	61	57,5	106	100,0	1,45 (0,77 – 2,73)	0,249
28 a 32 semanas	71	28,1	182	71,9	253	100,0	0,77 (0,45 – 1,32)	0,335
32 a 37 semanas	62	43,7	80	56,3	142	100,0	0,41 (0,26 – 0,65)	<0,001
Parto normal*								
Já teve em outras gestações	62	43,1	82	56,9	144	100,0	1,41	0,095
Não teve em outras gestações	114	35,0	212	65,0	326	100,0	(0,94 – 2,10)	
Cesárea								
Já teve em outras gestações	33	34,7	62	65,3	95	100,0	0,870	0,561
Não teve em outras gestações	142	38,0	232	62,0	374	100,0	(0,54 – 1,40)	

Aborto

Já teve	25	35,7	45	64,3	70	100,0	0,930	0,787
Não teve	150	37,4	251	62,6	401	100,0	(0,55 – 1,58)	

Gestão gemelar*

Sim	15	27,3	40	72,7	55	100,0	0,568	0,070
Não	206	38,8	312	60,2	518	100,0	(0,31 – 1,06)	

Pré natal*

Sim	167	33,9	326	66,1	493	100,0	0,448	0,118
Não	8	53,3	7	46,7	15	100,0	(0,16 – 1,26)	

Local do pré natal

SUS	99	33,9	193	66,1	292	100,0	1,11	0,613
Convênio ou particular	56	31,6	121	68,4	177	100,0	(0,74 – 1,65)	

Risco gestacional*

Alto Risto	5	38,5	8	61,5	13	100,0	0,313	0,157
Baixo Risco	8	66,7	4	33,3	12	100,0	(0,06 – 1,61)	

Mecanismo Parto*

Cesárea	141	34,4	269	65,6	410	100,0	0,517	<0,001
Vaginal	78	50,3%	77	49,7%	155	100,0%	(0,36 – 0,75)	

Desfecho*

Óbito	50	58,8%	35	41,2%	85	100,0%	2,819	<0,001
Cura	148	33,6%	292	66,4%	440	100,0%	(1,75 – 4,53)	

Ressuscitação ao nascimento

Sim	74	40,9%	107	59,1%	181	100,0%	1,21	0,311
Não	137	36,4%	239	63,6%	376	100,0%	(0,84 – 1,73)	

Diabetes gestacional

Sim	11	32,4%	23	67,6%	34	100,0%	1,00	0,989
Não	137	32,2%	288	67,8%	425	100,0%	(0,48 – 2,12)	

Doença Hipertensiva

Sim	41	34,7%	77	65,3%	118	100,0%	1,17	0,490
Não	108	31,3%	237	68,7%	345	100,0%	(0,75 – 1,82)	

ITU Mãe*

Sim	23	47,9%	25	52,1%	48	100,0%	2,05	0,018
-----	----	-------	----	-------	----	--------	------	-------

Sim	20	90,9%	2	9,1%	22	100,0%	17,087	<0,001
Não	206	36,9%	352	63,1%	558	100,0%	(3,95 – 73,85)	
NPT*								
Sim	85	63,9%	48	36,1%	133	100,0%	3,84	<0,001
Não	141	31,5%	306	68,5%	447	100,0%	(2,56 – 5,77)	
Surfactante*								
Sim	84	47,75	92	52,3%	176	100,05	1,35	<0,001
Não	117	37,9%	250	68,1%	367	100,0%	(1,35 – 2,82)	

*variáveis selecionadas para os modelos de regressão logística
Fonte: O Autor

Tabela 7 - Medidas de tendência central, e intervalares, de condições de saúde de recém-nascidos internados em UTIN, segundo a ocorrência de sepse neonatal. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017

	Sepse					Não sepse					p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	Percentil 25%	Percentil 75%	Média	Mediana	Desvio padrão	Percentil 25%	Percentil 75%	
Peso ao Nascimento	1960,45	1775,00	984,97	1115,00	2740,00	2030,42	1910,00	826,64	1490,00	2435,00	0,361
Idade Gestacional	32,71	33,00	4,72	28,00	37,00	33,27	33,00	3,68	31,00	35,00	0,115
Idade Materna	26,63	26,00	7,42	21,00	32,00	27,83	28,00	7,69	21,00	34,00	0,100
tempo BR	26,26	18,00	28,42	8,00	36,00	46,42	24,00	78,43	8,00	48,00	0,316
Número de Gestações	2,16	2,00	1,46	1,00	3,00	2,04	2,00	1,31	1,00	3,00	0,538
Número de partos normais	0,66	0,00	1,11	0,00	1,00	0,53	0,00	1,10	0,00	1,00	0,092
Número de Cesáreas	0,22	0,00	0,50	0,00	0,00	0,26	0,00	0,55	0,00	0,00	0,515
Número de Abortos	0,21	0,00	0,66	0,00	0,00	0,20	0,00	0,50	0,00	0,00	0,750

Número de consultas pré natal	6,08	6,00	2,79	4,00	8,00	6,42	7,00	3,11	5,00	8,00	0,308
-------------------------------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	-------

Fonte: O autor

Não houve diferença significativa entre os casos de sepse e não sepse quanto ao peso ao nascimento, idade gestacional, idade materna, número de partos normais, cesáreas ou número de abortos prévios, e número de consultas pré natal (Tabela 7). Porém, observa-se que independente de outros fatores, o uso de quaisquer dispositivos invasivos, a PICC e a flebotomia são fatores que aumentam a probabilidade de a sepse neonatal ocorrer entre 5 e 11 vezes quando comparados aos RN que não fizeram uso destes. Além disso, são fatores causais para sepse neonatal neste estudo, com menor impacto que os supracitados, mas, não menos importante, as condições piores de peso ao nascer (Tabela 8)

Tabela 8 - Modelo final de fatores de risco para sepse neonatal em UTIs obtido em análise multivariada. Ponta Grossa, Paraná: 2013-2017

Modelo final de regressão logística múltipla				
Variável	OR ajustado	IC 95% OR	p-valor	R ²
Dispositivos invasivos	5,84	1,33 – 25,56	0,019	0,386
PICC	8,26	4,96 – 13,75	<0,001	
Flebotomia	11,53	1,35 – 98,28	0,025	
Desfecho óbito	2,87	1,51 – 5,45	0,001	
Muito baixo peso	2,91	1,49 – 5,66	0,002	
Baixo peso	2,48	1,46 – 4,21	<0,001	

Fonte: O Autor

O tempo de uso de dispositivos invasivos como TOT, CPAP e NPT foi significativamente maior nos indivíduos que evoluíram com sepse como demonstra a tabela a seguir.

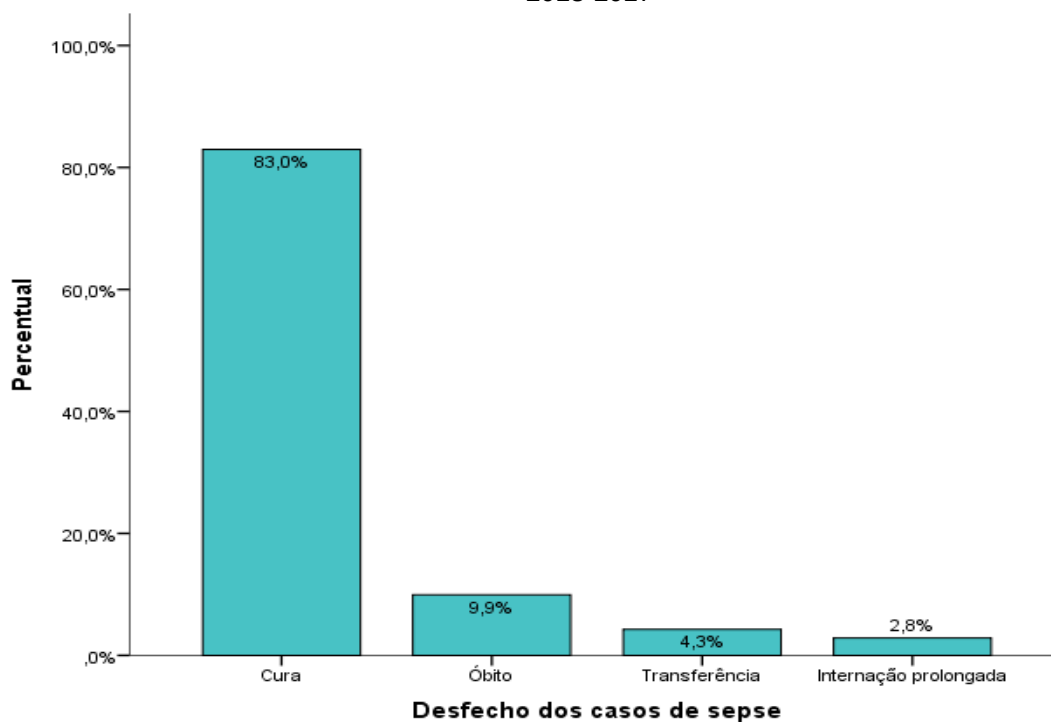
Tabela 9 – Tempo em dias do uso de dispositivos invasivos como fatores de risco para sepse neonatal em UTIs neonatais, Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017

	Sepse			Não sepse			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	Média	Mediana	Desvio padrão	
Tempo TOT	11,51	5,00	14,67	6,25	3,00	10,35	0,001
Tempo CPAP	4,34	2,00	5,84	2,90	2,00	2,83	0,032
Tempo BIPAP	3,68	2,00	4,38	3,17	2,50	2,12	0,611
Tempo cateter umbilical	6,16	6,00	3,40	6,16	6,00	3,05	0,999
Tempo PICC	23,07	15,00	21,17	18,68	12,50	16,65	0,132
Tempo Flebotomia	22,70	20,00	20,09	18,00	18,00	-	0,822
Tempo NPT	12,02	9,00	10,51	10,51	6,34	4,52	<0,001

Fonte: O autor

Dentre todos os pacientes que apresentaram sepse a maioria evoluiu para cura (83%). (Gráfico 6)

Gráfico 6 – Desfecho dos pacientes com sepse neonatal em UTIs neonatais, Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017



Fonte: O Autor

Nas tabelas 10 e 11 são apresentados os fatores associados ao desfecho óbito nos pacientes com sepse: menor peso ao nascer, ter sido submetido a ressucitação ao nascimento, uso de TOT, BIPAP e CPAP e uso de PICC.

Tabela 10 – Associação entre características de saúde e demográficas e o desfecho óbito em neonatos de UTIs neonatais – Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017

Variáveis de exposição para os casos de sepse		Óbito		Cura		Total		OR (IC 95%)	p-valor
		N	%	N	%	N	%		
Classificação sepse									
	Precoce	21	22,3	73	77,7	94	100,0	0,70 (0,36 – 1,36)	0,295
	Tardia	27	29,0	66	71,0	93	100,0		
Sexo									
	Masculino	30	27,3	80	72,7	110	100,0	1,27 (0,66 – 2,45)	0,464
	Feminino	20	22,7	68	77,3	88	100,0		
Classificação do peso									
	Extremo baixo peso (EBP)	* 16	48,5	17	51,5	33	100,0	-	0,001
	Muito baixo peso (MBP)	12	33,3	24	66,7	36	100,0		
	Baixo peso (BP)	10	15,2	56	84,8	66	100,0		
	Acima de 2.500g	11	19,0	47	81,0	58	100,0		
Bolsa rota									
	Sim	14	31,1	31	68,9	45	100,0	1,57 (0,72 – 3,44)	0,256
	Não	23	22,3	80	77,7	103	100,0		
Primeira Gestação									
	Sim	22	28,2	56	71,8	78	100,0	1,43 (0,70 – 2,89)	0,324
	Não	19	21,6	69	78,4	88	100,0		
Idade Gestacional									
	≥ 38 semanas	14	15,7	75	84,3	89	100,0	referência	<0,001
	< 28 semanas	33	68,8	61	31,2	48	100,0	0,08 (0,04 – 0,19)	

28 a 32 semanas	19	17,9	$\frac{18}{2}$	82,1	106	100,0	$\frac{0,85}{(0,40 - 1,82)}$	0,684
32 a 37 semanas	15	5,5	80	94,5	275	100,0	$\frac{3,24}{(1,49 - 7,00)}$	<0,003
Parto normal								
Já teve em outras gestações	$\frac{1}{2}$	$\frac{23,1}{1}$	$\frac{4}{0}$	$\frac{76,9}{9}$	$\frac{5}{2}$	100,0	0,85	$\frac{0,69}{3}$
Não teve em outras gestações	$\frac{2}{6}$	$\frac{26,0\%}{0\%}$	$\frac{7}{4}$	$\frac{74,0\%}{0\%}$	$\frac{1}{0}$	100,0	$(0,39 - 1,87)$	
Cesárea								
Já teve em outras gestações	6	$\frac{24,0\%}{0\%}$	$\frac{1}{9}$	$\frac{76,0\%}{0\%}$	$\frac{2}{5}$	$\frac{100,0}{0}$	0,93	$\frac{0,88}{3}$
Não teve em outras gestações	$\frac{3}{2}$	$\frac{25,4\%}{4\%}$	$\frac{9}{4}$	$\frac{74,6\%}{6\%}$	$\frac{1}{2}$	100,0	$(0,34 - 2,53)$	
Aborto								
Já teve	* 8	$\frac{38,1\%}{1\%}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{61,9\%}{9\%}$	$\frac{2}{1}$	100,0	2,05	$\frac{0,14}{1}$
Não teve	$\frac{3}{0}$	$\frac{23,1\%}{1\%}$	$\frac{1}{0}$	$\frac{76,9\%}{9\%}$	$\frac{1}{3}$	100,0	$(0,78 - 5,41)$	
Gestão gemelar								
Sim	4	$\frac{33,3\%}{3\%}$	8	$\frac{66,7\%}{7\%}$	$\frac{1}{2}$	100,0	1,65	$\frac{0,31}{2}$
Não	$\frac{4}{2}$	$\frac{23,2\%}{2\%}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{76,8\%}{8\%}$	$\frac{1}{8}$	100,0	$(0,47 - 5,77)$	
Pré natal								
Sim	$\frac{3}{6}$	$\frac{25,5\%}{5\%}$	$\frac{1}{0}$	$\frac{74,5\%}{5\%}$	$\frac{1}{4}$	100,0	0,57	$\frac{0,34}{9}$
Não	3	$\frac{37,5\%}{5\%}$	5	$\frac{62,5\%}{5\%}$	8	100,0	$(0,13 - 2,51)$	
Local do pré natal								
SUS	$\frac{2}{0}$	$\frac{26,0\%}{0\%}$	$\frac{5}{7}$	$\frac{74,0\%}{0\%}$	$\frac{7}{7}$	100,0	0,95	$\frac{0,90}{4}$
Convênio ou particular	$\frac{1}{4}$	$\frac{26,9\%}{9\%}$	$\frac{3}{8}$	$\frac{73,1\%}{1\%}$	$\frac{5}{2}$	100,0	$(0,43 - 2,11)$	
Se pre natal SUS								
Alto Risto	0	$\frac{0,0\%}{0\%}$	4	$\frac{10}{0,0\%}$	4	100,0	-	$\frac{0,63}{6}$

Baixo Risco	1	14,3%	6	85,7%	7	100,0		
Mecanismo Parto								
Cesárea	30	24,4%	93	75,6%	123	100,0	0,97	0,925
Vaginal	17	25,0%	51	75,0%	68	100,0	(0,49 – 1,92)	
Identificado microorganismo?								
Sim	* 5	15,2%	28	84,8%	33	100,0	0,47	0,139
Não	45	27,4%	119	72,9%	164	100,0	(0,17 – 1,29)	
Ressuscitação ao nascimento								
Sim	* 25	41,7%	35	58,3%	60	100,0	3,38	<0,001
Não	22	17,2%	104	82,5%	126	100,0	(1,69 – 6,73)	
Diabetes Gestacional								
Sim	3	27,3%	8	72,7%	11	100,0	1,16	0,539
Não	29	24,4%	90	75,6%	119	100,0	(0,29 – 4,68)	
Doença Hipertensiva								
Sim	* 12	33,3%	24	66,7%	36	100,0	1,74	0,197
Não	21	22,3%	73	77,7%	94	100,0	(0,75 – 4,05)	
UTI mãe								
Sim	5	23,8%	16	76,2%	21	100,0	0,90	0,856
Não	28	25,7%	81	74,3%	109	100,0	(0,30 – 2,69)	
Doenças placentárias								
Sim	* 0	0	6	100,0	6	100,0	-	0,136
Não	38	29,0%	93	71,0%	131	100,0		

Doenças maternas

Sim	27	23,3	89	76,7	116	100,0	0,61	0,357
Não	6	33,3	12	66,7	18	100,0	(0,21 – 1,77)	

Uso materno prévio antimicrobianos

Sim	3	37,5	5	62,5	8	100,0	-	0,339
Não	0	0,	3	100,0	3	100,0		

Uso materno prévio de corticóides

Sim	18	27,7	47	72,3	65	100,0	1,31	0,507
Não	14	22,6	48	77,4	62	100,0	(0,59 – 2,94)	

Dispositivos invasivos

Sim	50	25,5	146	74,5	196	100,0	-	0,558
Não	0	0,0	2	100,0	2	100,0		

TOT

Sim	* 47	37,6	78	62,4	125	100,0	14,06	<0,001
Não	3	4,1	70	95,9	73	100,0	(4,19 – 47,19)	

CPAP

Sim	* 9	12,0	66	88,0	75	100,0	0,27	0,001
Não	41	33,3	82	66,7	123	100,0	(0,12 – 0,60)	

BIPAP

Sim	* 1	3,7	26	96,3	27	100,0	0,09	0,002
Não	49	28,7	122	71,3	171	100,0	(0,01 – 0,72)	

Cateter umbilical

Sim	* 41	23,3	135	76,7	176	100,0	0,44	0,073
Não	9	40,9	13	59,1	22	100,0	(0,17 – 1,10)	

PICC

Sim	*	2 2	19, 8	8 9	80, 2	1 1 1	100,0	0,52	0,04 7
Não		2 8	32, 2	5 9	67, 8	8 7	100,0	(0,27 – 1,00)	

Flebotomia

Sim		5	26, 3	1 4	73, 7	1 9	100,0	1,06	0,91 1
Não		4 5	25, 1	1 3 4	74, 9	1 7 9	100,0	(0,36 – 3,12)	

NPT

Sim		1 7	24, 6	5 2	75, 4	6 9	100,0	0,95	0,88 4
Não		3 3	25, 6	9 6	74, 4	1 2 9	100,0	(0,48 – 1,87)	

Surfactante

Sim	*	2 6	37, 7	4 3	62, 3	6 9	100,0	2,28	0,01 6
Não		2 2	21, 0	8 3	79, 0	1 0 5	100,0	(1,16 – 4,49)	

*variáveis selecionadas para entrada nos modelos de regressão logística múltipla.
Fonte: O Autor

Tabela 11 - Modelo final de regressão logística múltipla dos pacientes com sepse que evoluíram para óbito em UTIs neonatais, Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017

Modelo final de regressão logística múltipla				
Variável	OR ajustado	IC 95% OR	p-valor	R²
TOT	37,85	10,95 – 130,79	<0,001	0,595
Ressuscitação ao nascimento	2,24	1,12 – 4,488	0,023	
CPAP	0,15	0,06 – 0,33	<0,001	
BIPAP	0,05	0,01 – 0,39	0,005	
Idade gestacional <28 semanas	0,14	0,005 – 0,48	0,001	

Fonte: O Autor

Na tabela 12 pode-se observar que o tempo de uso de NPT foi significativamente maior nos pacientes com sepse que evoluíram para óbito, enquanto que o tempo de uso de cateter umbilical foi menor nos pacientes com o mesmo

desfecho.

Tabela 12 – Tempo em dias do uso de dispositivos invasivos dos pacientes com sepse como fatores de risco para desfecho óbito em UTIs neonatais, Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017

Somente entre os casos de sepse	Óbito			Cura			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	Média	Mediana	Desvio padrão	
Tempo TOT	6,28	2,00	7,66	10,05	5,00	13,35	0,047
Tempo CPAP	7,60	2,50	10,89	2,87	2,00	2,70	0,204
Tempo BIPAP	2,00	2,00	-	2,79	2,00	3,39	0,821
Tempo cateter umbilical	4,22	3,00	2,66	6,83	7,00	3,45	<0,001
Tempo PICC	17,62	13,00	16,84	19,66	14,00	17,00	0,623
Tempo Flebotomia	14,40	11,00	14,72	24,86	20,00	21,96	0,341
Tempo NPT	7,25	7,50	5,81	12,32	8,00	11,07	0,022

Fonte: O autor

Quanto ao perfil bacteriano identificado nas culturas, somente 9 microorganismos foram identificados nos pacientes com sepse, sendo 4 *Stafilococcus coagulase negativo*, 2 *Stafilococcus aureus*, 2 Bacilos gram negativos e 1 *Enterococcus sp.*

Nos hospitais analisados, o tratamento antimicrobiano preconizado para tratamento de sepse neonatal precoce é ampicilina associada a gentamicina, e o tratamento inicial para sepse tardia geralmente se dá com associação de amicacina e oxacilina. Apesar de não ser objetivo do presente estudo, notou-se ausência de associação positiva entre o uso de antibióticos e o desfecho óbito. O único antimicrobiano cuja utilização teve algum impacto na redução da mortalidade foi a gentamicina com $p=0,03$ (tabela 9).

Tabela 13-Uso antimicrobianos x desfecho em sepse neonatal em UTIs neonatais Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017

Uso dos antibióticos nos casos de sepse	Óbito		Cura		Total		OR	p-valor
	N	%	N	%	N	%	IC 95%	
RN usou antibiótico								
Sim	32	22,2%	112	77,8%	144	100,0%	0,57	0,109
Não	18	33,3%	36	66,7%	54	100,0%	(0,29 – 1,14)	
*Ampicilina								
Sim	32	22,2%	112	77,8%	144	100,0%	0,57	0,109
Não	18	33,3%	36	66,7%	54	100,0%	(0,29 – 1,14)	
*Gentamicina								
Sim	31	21,4%	114	78,6%	145	100,0%	0,49	0,031
Não	19	35,8%	34	64,2%	53	100,0%	(0,24 – 0,97)	
Amicacina								
Sim	27	27,3%	72	72,7%	99	100,0%	1,24	0,513
Não	23	23,0%	76	76,8%	99	100,0%	(0,65 – 2,36)	
Oxacilina								
Sim	29	28,7%	72	71,3%	101	100,0%	1,46	0,253
Não	21	21,6%	76	78,4%	97	100,0%	(0,76 – 2,78)	
Cefalexina								
Sim	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	-	0,747
Não	50	25,4%	147	74,6%	197	100,0%		
Penicilina cristalina								
Sim	0	0,0%	2	100,0%	2	100,0%	-	0,558

Não	50	25,5%	$\frac{1}{46}$	74,5%	196	100,0%		
Metronidazol								
Sim	1	12,5%	7	87,5%	8	100,0%	0,41	0,356
Não	49	25,8%	$\frac{1}{41}$	74,2%	190	100,0%	(0,05 – 3,43)	
Cefepime								
Sim	6	24,0%	$\frac{1}{9}$	76,0%	25	100,0%	0,93	0,877
Não	44	25,4%	$\frac{1}{29}$	74,6%	173	100,0%	(0,35 – 2,47)	
Ceftriaxona								
Sim	2	50,0%	2	50,0%	4	100,0%	3,04	0,265
Não	48	24,7%	$\frac{1}{46}$	75,3%	194	100,0%	(0,42 – 22,18)	
Azitromicina								
Sim	1	16,7%	5	83,3%	6	100,0%	0,58	0,526
Não	49	25,5%	$\frac{1}{43}$	74,5%	192	100,0%	(0,07 – 5,12)	
Benzetacil								
Sim	0	0,0%	0	0,0%	0	100,0%	-	-
Não	50	25,3%	$\frac{1}{48}$	74,7%	198	100,0%		
Tazocin								
Sim	0	0,0%	0	0,0%	0	100,0%	-	-
Não	50	25,3%	$\frac{1}{48}$	74,7%	198	100,0%		
Ampisulbactam								
Sim	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	-	0,747

Não	50	25,4%	147	74,6%		100,0%		
Meropenem								
Sim	4	30,8%	9	69,2%	13	100,0%	1,34	0,424
Não	46	24,9%	139	75,1%	185	100,0%	(0,39 – 4,57)	
Vanco								
Sim	4	26,7%	11	73,3%	15	100,0%	1,08	0,553
Não	46	25,1%	137	74,9%	183	100,0%	(0,33 – 3,57)	
Polimixina								
Sim	0	0,0%	0	0,0%	0	100,0%	-	-
Não	50	25,3%	148	74,7%	198	100,0%		

*variáveis selecionadas para entrada nos modelos de regressão logística múltipla.

Não houve modelo de regressão logística múltipla significativo.

Fonte: O Autor

A sepse foi um dos fatores de risco para que o paciente evoluísse com choque, conforme tabela 14 e os pacientes com choque tiveram 15 vezes mais chance de morrer (Tabela 16).

Tabela 14 – Sepse como fator de risco para evoluir com choque em UTIS neonatais, Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017

		Sepse		Total	OR (IC 95%)	p-valor
		Sim	Não			
Choque	Sim	66 (72,5%)	25 (27,5%)	91 (100%)	5,41	<0,001
	Não	160 (32,8%)	328 (67,2%)	488 (100%)	(3,29 – 8,9)	
Total		226 (39%)	353 (61%)	579 (100%)		

Fonte: O autor

Tabela 15 – Fatores de risco para evolução com quadro de choque em UTIS neonatais, Ponta Grossa, Paraná, 2013-2017

Entre os casos de spese	Choque		Não choque		Total		OR IC 95%	p-valor
	N	%	N	%	N	%		
Sexo								
Masculino	37	29,6%	88	70,4%	125	100,0%	1,04	0,884
Feminino	29	28,7%	72	71,3%	101	100%	(0,59 – 1,86)	
Classificação do peso								
Extremo baixo	19	44,2%	24	55,8%	45	100,0%	0,44 (0,19 – 1,01)	0,052
Muito baixo	13	28,9%	32	71,1%	71	100,0%	0,86 (0,36 – 2,02)	0,723
Baixo Peso	17	23,9%	54	76,1%	62	100,0%	1,10 (0,50 – 2,43)	0,804
Acima de 2500g	16	25,8%	46	74,2%	62	100,0%	referencia	
Bolsa rota								
Sim	17	34,7%	32	65,3%	49	100,0%	1,17	0,654
Não	122	36,5%	212	63,5%	334	100,0%	(0,58 – 2,37)	
Primeira Gestação								
Sim	25	29,8%	59	70,2%	84	100,0%	0,99	0,983
Não	32	29,9%	75	70,1%	107	100,0%	(0,53 – 1,85)	
Idade Gestacional								
≥ 38 semanas	13	25,5%	38	74,5%	37	100%	referência	
< 28 semanas	19	51,4%	18	48,6%	49	100%	0,32 (0,13 – 0,79)	0,014
28 a 32 semanas	15	30,6%	34	69,4%	83	100%	0,77 (0,32 – 1,86)	0,569
32 a 37 semanas	16	19,3%	67	80,7%	51	100%	1,43 (0,62 – 3,29)	0,398
Parto normal*								
Já teve em outras gestações	17	27,4%	45	72,6%	62	100,0%	0,85	0,648
Não teve em outras gestações	35	30,7%	79	69,3%	114	100,0%	(0,43 – 1,69)	
Cesárea								
Já teve em outras gestações	10	30,3%	23	69,7%	33	100,0%	1,03	0,935

Sim	65	29,1%	158	70,9%	223	100,0%	0,82	0,647
Não	1	33,3%	2	66,7%	3	100,0%	(0,07 – 9,23)	
TOT*								
Sim	60	40,5%	88	59,5%	148	100,0%	8,18	<0,001
Não	6	7,7%	72	92,3%	78	100,0%	(3,34 – 20,03)	
CPAP								
Sim	24	26,7%	66	73,3%	90	100,0%	0,81	0,495
Não	42	30,9%	94	69,1%	136	100,0%	(0,45 – 1,47)	
BIPAP*								
Sim	4	12,1%	29	87,9%	33	100,0%	0,29	0,013
Não	62	32,1%	131	67,9%	193	100,0%	(0,09 – 0,86)	
Cateter umbilical								
Sim	57	28,2%	145	71,8%	202	100,0%	0,65	0,344
Não	9	37,5%	15	62,5%	24	100,0%	(0,27 – 1,58)	
PICC								
Sim	39	28,5%	98	71,5%	137	100,0%	0,91	0,763
Não	27	30,3%	62	69,7%	89	100,0%	(0,51 – 1,64)	
Flebotomia								
Sim	6	30,0%	14	70,0%	20	100,0%	1,04	0,935
Não	60	29,1%	146	70,9%	206	100,0%	(0,38 – 2,84)	
NPT								
Sim	26	30,6%	59	69,4%	85	100,0%	1,11	0,722
Não	40	28,4%	101	71,6%	141	100,0%	(0,62 – 2,00)	
Surfactante*								
Sim	31	36,9%	53	63,1%	84	100,0%	1,55	0,150
Não	32	27,4%	85	72,6%	117	100%	(0,85 – 2,83)	

*variáveis selecionadas para entrada no modelo de regressão logística múltipla

Fonte: O autor

Tabela 16 – Modelo final de regressão logística múltipla dos fatores de risco para desenvolvimento de choque em UTIs neonatais, Ponta Grossa, 2013 – 2017

Variável	OR ajustado	IC 95% OR	p-valor	R ²
Desfecho	15,55	6,33 – 38,16	<0,001	0,245
Ressuscitação ao nascimento	2,43	1,01 – 5,84	0,047	
TOT	4,45	1,34 – 14,79	0,015	

Fonte: O autor

6 DISCUSSÃO

A sepse neonatal é responsável por cerca de 3 milhões de mortes anualmente. Um terço destes casos pode ser evitado prevenindo, tratando e detectando precocemente as infecções maternas (BLACK et al., 2016).

Quase metade dos pacientes analisados no presente estudo desenvolveram sepse. A frequência de sepse neonatal tardia foi maior em relação a sepse neonatal precoce em ambos os serviços, correspondendo a praticamente 2/3 dos casos de sepse no Hospital 2. Este valor é semelhante ao encontrado na literatura (GIANNONI, 2018), e coloca em evidência o impacto desta condição potencialmente prevenível, principalmente nos recém nascidos de muito baixo peso e extremo baixo peso.

A sepse neonatal precoce pode ser prevenida através de medidas realizadas durante o pré natal e o período periparto, pois esta condição está relacionada especialmente a colonização e infecção materna (SILVEIRA; PROCIANOY, 2012). Por se tratar de um estudo retrospectivo de análise de prontuários, dados referentes às condições de saúde materna muitas vezes não estavam disponíveis, o que limitou a análise de associação entre a sepse neonatal precoce a fatores maternos como colonização por *Streptococcus* do grupo B, infecção do trato urinário, corioamnionite e etc. Em relação ao mecanismo de parto, os nascidos de parto vaginal apresentaram mais risco de desenvolver sepse na análise univariada. Entretanto, tendo em vista a falta dos dados maternos e a etiologia multifatorial da sepse neonatal, não se pode correlacionar o mecanismo de parto com a sepse de maneira adequada neste estudo.

No Estado do Paraná o programa Mãe Paranaense foi implantado no ano de 2011 e teve impacto significativo na redução da mortalidade materna, entretanto, o impacto não foi tão expressivo na mortalidade neonatal. O programa prevê melhorias na assistência pré natal, mas não preconiza a detecção de colonização do *Streptococcus* do grupo B, um dos principais agentes causadores da sepse neonatal precoce, o que pode impactar no risco de desenvolver sepse e consequente mortalidade. A não detecção de *Streptococcus* do grupo B impede que as mães sejam submetidas a antibioticoterapia adequada para descolonização, podendo consequentemente aumentar o risco de sepse precoce (SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE, 2017).

Em relação a sepse tardia, este trabalho evidencia a fragilidade da assistência neonatal na região, demonstrando que indivíduos que tinham presença de dispositivos

invasivos tiveram risco 6 vezes maior de desenvolvimento de sepse. Bebês que utilizaram PICC tiveram um aumento do risco em 8 vezes e a flebotomia um risco 11 vezes a mais que aqueles que não passaram pelo procedimento.

A influência da presença de dispositivos invasivos no desenvolvimento da sepse é alarmante. Os neonatos que evoluíram com sepse no decorrer do internamento apresentaram 3 vezes mais chance de morrer. Os dispositivos invasivos também tiveram associação com o aumento do risco de óbito.

Sabe-se que a prematuridade, complicações intraparto e a sepse são as principais causas de mortalidade no período neonatal, e este risco chega a ser 30 vezes maior em países de média e baixa renda em relação aos países desenvolvidos (LIANG, 2018). Dentre todos os pacientes admitidos em ambos os serviços as crianças admitidas por prematuridade e desconforto ventilatório evoluíram com uma chance maior de desenvolver desfechos desfavoráveis como óbito. A taxa de mortalidade é mais elevada em prematuros, principalmente nos de muito baixo peso pela coexistência de complicações associadas como displasia broncopulmonar, hemorragia ventricular, alterações no neurodesenvolvimento (KIM et al., 2018). Prematuros não têm produção adequada de surfactante, havendo maior chance de evoluir com insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica invasiva (OLIVIER, 2017), e a presença de dispositivos invasivos agrega riscos para o desenvolvimento de sepse neonatal, aumentando o risco de óbito (KIM et al., 2018).

Na tentativa de minimizar a morbimortalidade no período neonatal, a implementação e aplicação de bundles para prevenção de infecção relacionada a dispositivos invasivos, a avaliação individualizada da real necessidade do dispositivo, além da capacitação da equipe assistencial e abordagem interdisciplinar das diversas interfaces onde se possa interferir no cuidado ao RN é essencial. Gokce et al. (2018), observaram uma redução de 63% na incidência de PAV após a aplicação de bundles para prevenção e PAV em uma UTIN na Turquia. Os bundles incluíam realização adequada da higienização das mãos, desmame ventilatório precoce, avaliação do circuito do ventilador e troca do mesmo em caso de resíduo sólido ou mau funcionamento, avaliação e retirada de condensado do circuito, elevação da cabeceira 10-13 graus e higiene oral. Neste estudo a aplicação destas medidas foi analisada duas vezes ao dia. Apesar da adesão aos bundles ainda ter sido considerada baixa houve uma redução da densidade de incidência de PAV de 7,33/1000 VM/dia para 2,71/1000 VM/dia caracterizando a importância desta prática (GOKCE, et al., 2018).

Resende et al. (2011), avaliaram a eficácia da implementação de bundles para prevenção da infecção de corrente sanguínea associada a cateter central em uma UTIN em Uberlândia. As recomendações do bundle eram higienização das mãos, barreira máxima de proteção na implantação do cateter, limpeza da pele com clorexidina 0,2%, evitar inserção de cateter femoral e retirada precoce do cateter central. O número médio de dias de utilização de cateter foi o mesmo em ambos os grupos e houve significativa redução na densidade de incidência de infecção relacionada a cateter de 24,1/1000 cateter/dia nos pacientes analisados previamente a implementação do bundle para 14,9/1000 cateter dia no grupo pós utilização do bundle (RESENDE, 2011).

O principal motivo de admissão geral em UTIN neste estudo foi a prematuridade, associada ou não a desconforto ventilatório, o que condiz com dados encontrados na literatura (WHO, 2016). O Hospital 1 apresentou uma maior porcentagem de pacientes internados por prematuridade e desconforto ventilatório associados, enquanto que o Hospital 2 apresentou desconforto ventilatório isolado como a principal causa de internamento seguido de prematuridade associado a desconforto ventilatório como segunda causa. Essa diferença entre as razões de internamento entre os dois serviços provavelmente se dá pelo tipo de atendimento prestado às gestantes nos respectivos locais. O Hospital 1 é o hospital de referência para atendimento às gestações de alto risco, o que influencia diretamente no risco de haver parto prematuro.

De todos os pacientes que internaram nas UTIs, 72,6% nasceram de parto cesárea e 27,4% de parto vaginal. A elevada porcentagem de parto cesáreas pode estar relacionada ao fato de que o Hospital 1 presta assistência às gestações de alto risco com maior chance de necessitar de parto cesárea. O Brasil é o país que mais realiza cesarianas no mundo. A pesquisa nascer no Brasil entrevistou 23.894 mulheres de fevereiro de 2011 a outubro de 2012 e revelou uma taxa de realização de cesárea de 52%. Quando analisadas as mães que tiveram o parto em serviço de saúde privado a taxa subiu para 88% (LEAL, 2014). Em comparação aos países desenvolvidos (25% na Europa, 32,8% nos EUA) as taxas de cesariana no Brasil chegam a ser quase 3 vezes maior, e nos serviços privados a proporção de partos do tipo cesárea é aproximadamente 9 vezes superior ao recomendado pela OMS (WHO, 2018b). Esses números elevados de cesariana no Brasil alertam sobre a

qualidade da assistência ao parto no país e levanta questionamentos dos motivos que levam aos números se apresentarem tão discrepantes dos recomendados.

A maioria das mães dos RN avaliados tiveram pelo menos 1 consulta de pré natal durante a gestação e mesmo realizando assistência pré natal, boa parte evoluiu com parto prematuro. Outro achado que chama atenção é que as crianças internadas com anoxia/hipoxia perinatal nasceram de parto vaginal e tiveram cuidado médico durante o parto. Estes dois fatores sugerem inadequações existentes tanto na cobertura e qualidade do pré natal quanto na assistência ao parto, apesar de todas as recomendações e diretrizes preconizadas pelo programa Mãe Paranaense. O mecanismo de parto deve ser avaliado individualmente conforme sua necessidade, e a cesárea, quando realizada de maneira adequada e com indicação precisa (eclâmpsia, placenta prévia, apresentação transversal, herpes genital ativo, prolapso de cordão, descolamento de placenta, ruptura de vasa previa) diminui o risco de complicações intra-parto como por exemplo a hipoxia neonatal (BUCHMANN, 2016). Entretanto a cesariana não deve ser realizada inadvertidamente, pois está associada ao aumento no risco de hemorragias, infecções puerperais, embolia pulmonar, complicações anestésicas e morte materna. A cesárea também pode ter como consequência o desenvolvimento e problemas respiratórios no recém nascido, icterícia fisiológica, prematuridade iatrogênica e mortalidade neonatal (PINTO, 2006). As taxas elevadas de cesariana chegam a se tornar um problema de saúde pública, pois além dos riscos implicados na saúde da mãe e do bebê também resultam em um aumento do número de dias de hospitalização, com maior morbidade associada e aumento do custo da internação (LEAL, 2014).

Em relação a tendência histórica observada, não houve tendência de aumento no número total de internações em ambos os serviços. A manutenção do padrão de ocorrência dos internamentos que poderia ser, em parte, explicado pela ausência de dados completos acerca dos internamentos do hospital 2. Mas também indica que as condições de gestar e nascer têm sido desfavoráveis e os internamentos de neonatos não foram reduzidos. Esperava-se que com as políticas públicas implantadas da Rede Cegonha e Mãe Paranaense, haveria impacto sobre os internamentos em UTIN. Quando analisado o Hospital 1 individualmente, observa-se uma tendência de aumento, mas sem significância estatística pelo período curto em que o estudo foi conduzido neste serviço (3 anos).

A utilização de antimicrobianos em geral não representou alteração no desfecho óbito dos casos de sepse, o único antimicrobiano que teve impacto na diminuição da mortalidade foi a gentamicina. A utilização de antifúngicos não foi analisada neste estudo pela dificuldade de acessar os dados referente a estes medicamentos no prontuário eletrônico. Estudos recentes se comprometem a avaliar a importância da racionalização do uso de antimicrobianos na tentativa de diminuir a pressão de seleção de microorganismos multirresistentes com o seu uso indiscriminado. Um estudo realizado em um hospital infantil na China implementou um programa de stewardship de antimicrobianos na tentativa de reduzir o impacto das infecções e colonizações por microorganismos multirresistentes. Após 1, 5 ano de acompanhamento, observou-se uma diminuição significativa do número de casos de sepse tardia em comparação ao período no qual a vigilância dos antimicrobianos não era realizada (11,4% vs 6,5%; $p=0,01$). Também houve significativa diferença na proporção de pacientes colonizados por microorganismos multirresistentes, principalmente enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (1,4% vs 1,0%; $p=0,02$). Apesar disso, as complicações relacionadas a sepse tardia, casos de enterocolite necrotizante e mortalidade em recém nascidos menores que 32 semanas permaneceram as mesmas (LU, 2018). O uso de antifúngicos não foi avaliado neste estudo pela dificuldade de coleta dos dados referente ao uso destes medicamentos. Por se tratar de prontuário eletrônico, os antifúngicos não estavam cadastrados como antimicrobianos, não sendo possível realizar a contagem de dias e como os dados em evolução médica e de enfermagem muitas vezes são incompletos, o uso de antifúngicos foi desconsiderado. Todavia, a importância do uso de antifúngicos na população neonatal não pode ser desconsiderada, principalmente nos recém nascidos de muito baixo peso e extremo baixo peso. A internação prolongada, o uso de antimicrobianos, a manipulação cirúrgica abdominal, enterocolite necrotizante e o uso de NPT são fatores de risco para fungemia. Portanto, sugere-se o início empírico da terapia antifúngica em todos os pacientes com sepse tardia, peso $<1500g$ e fatores de risco para infecção fúngica, e para todos os pacientes $<1000g$ com sepse tardia, independente dos fatores de risco, o início do antifúngico está associado a redução da mortalidade (GREENBERG, 2012).

Um dado alarmante encontrado é que dos 226 casos de sepse analisados somente 9 tiveram cultura positiva. Até meados de 2016 no Hospital 1 e 2018 no Hospital 2, as culturas eram realizadas com técnica manual em ambos os serviços o

que diminui significativamente a sensibilidade das culturas. A realização de hemocultura manual não é recomendada, uma vez que nesta técnica não há controle de qualidade padronizado. Já a hemocultura automatizada, além de haver controle de qualidade padronizado pelo fabricante, apresenta maior sensibilidade, com disponibilização mais rápida dos resultados e limitação dos erros pela diminuição do trabalho técnico. Outro fator que contribui para menor chance de identificação de microorganismos é que a quantidade de sangue coletada em mL de um recém nascido é muito pequena, cerca de 1 mL, quando o recomendado para que se tenha o resultado mais sensível possível é cerca de 5-10mL (GUAREZE; BORDIGNON, 2016).

As UTIN são um grande avanço para o cuidado do RN e em muito contribuem para a redução de mortes e sequelas nos bebês. No entanto, deveria ser um serviço usado quando necessário em casos inevitáveis. O que se observa são um aumento da prematuridade que demanda o serviço de UTIN. Portanto, há que se fortalecer a atenção primária e secundária no cuidado contínuo de qualidade à gestante, reduzir as cesarianas desnecessárias para que os serviços de UTIN sejam direcionados para casos que não se poderia evitar o internamento do RN.

Limitações

Por se tratar de uma coorte retrospectiva o estudo tem a limitação de ter estudado os prontuários dos sujeitos internados em UTIN. No entanto, esta opção facilitou o tempo de acompanhamento dos sujeitos. A análise em prontuários também foi a opção de escolha dos pesquisadores para minimizar os vieses de não resposta e de perda de seguimento, de forma que todos os sujeitos admitidos na UTIN que desenvolveram sepse neonatal no período estudado foram investigados. Além disso, o viés de informação que costuma ocorrer em estudos de históricos foi reduzido na medida em que a distribuição da ausência de informações se deu tanto em expostos quanto em não expostos a sepse neonatal. De outra forma, a fim de minimizar o viés de análise, os dados foram analisados por um estatístico sem situação de cegamento sobre a condição de risco para a sepse neonatal já descritas pela literatura.

Também, sabe-se que por se tratar de estudo de base hospitalar, os recém nascidos internados foram os casos mais graves de infecção. No entanto, era um dos propósitos iniciais do estudo investigar as causas relacionadas ao processo de trabalho nas UTIN.

Sugere-se que outros estudos desenvolvidos com populações de UTIN possam ser delineados em estudos do tipo ensaio clínico, e que sejam comparadas estratégias de intervenção para redução da exposição aos fatores de risco encontrados na presente pesquisa. Ainda, é possível que os investigadores do tema, em especial de países em desenvolvimento, analisem em estudos futuros o papel das práticas educativas, para profissionais e familiares, sobre a redução dos casos de sepse neonatal.

REFERÊNCIAS

ALCOCK, G. et al. Prevention of neonatal late-onset sepsis: a randomized controlled trial. **BMC Pediatrics**, v. 17, n. 98, p. 1-7, 2017.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Critérios diagnósticos de infecção associado à assistência à saúde: neonatologia**, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+3+-+Crit%C3%A9rios+Diagn%C3%B3sticos+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Associada+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde+Neonatologia/9fa7d9be-6d35-42ea-ab48-bb1e068e5a7d>. Acesso em: 14 de nov. de 2018.

BARROS, R. **O ministro de estado da saúde**. Portaria nº 2.068, de 21 de Outubro de 2016. Disponível em: https://www.poderesaude.com.br/novosite/images/24.10.2016_I.pdf. Acesso em: 14 de nov de 2018.

BIZARRO, M. J. et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale. **Pediatrics**, v. 116, n. 3, p. 595-602, 2005.

BLACK, R. E. et al. **Reproductive, maternal, newborn, and child health: disease control priorities**. 3. ed. Washington: The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2016.

BRASIL. **Sistema único de saúde (SUS): a rede cegonha**. Portaria nº 1.459, de 24 de Junho de 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459_24_06_2011.html. Acesso em: 14 de nov de 2018.

BROCKLEHURST, P. et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 13, p. 1201-1211, 2011.

BUCHMANN, E. J. et al. Preventing deaths from complications of labour and delivery. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 36, p. 103-115, out. 2016

CARR, R.; MODI, N.; DORÉ, C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 3, n. 1, p. CD003066, 2003.

FLEISCHMANN, C. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 193, n. 3, p. 259-272, 2016.

FLEISCHMANN-STRUZEK, C. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 6, n. 3, p. 223-226, 2018.

GATHWALA, G. et al. Ten days vs. 14 days antibiotic therapy in culture-proven neonatal sepsis. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 56, n. 6, p. 433-435, 2010.

GIANNONI, M. D. Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community. **The Journal of Pediatrics**, v. 201, p. 106-114, 2018.

GORDON, A.; JEFFERY, H. E. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 20, n. 3, p. CD00450, 2007.

GOKCE, I. K. et al. Successful implementation of a bundle strategy to prevent ventilator-associated pneumonia in a neonatal intensive care unit. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 64, n. 3, p. 183-188, 2018.

GREENBERG, R.G. et al. Empiric antifungal therapy and outcomes in extremely low birth weight infants with invasive Candidiasis. **The Journal of Pediatrics**, v. 161, n. 2, p. 264-269, 2012.

GUAREZE, G. M.; BORDIGNON, J. C. Estudo comparativo entre hemocultura automatizada e manual em um laboratório do sudoeste do Paraná, Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 3, p. 223-228, set./out. 2016.

HOFER, N. et al. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 40, n. 5, p 587–590, 2012.

HORNIK, C. P. et al. Early and late onset sepsis in very low birth weight infants from a large group of neonatal intensive care units. **Early Human Development**, v. 88, n. (Suppl 2), p. S69-S74, 2012.

KIM, J. K. et al. Trends in the incidence and associated factors of late onset sepsis associated with improved survival in extremely preterm infants born at 23-26 weeks gestation/ a retrospective study. **BMC Pediatrics**, v. 18, n. 1, p. 172, 2018.

LAXMINARAYAN, R. et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. **Lancet**, v. 387, n. 10014, p. 168-75, 2016.

LEAL, M. C. et al. **Nascer no Brasil**: sumário executivo temático da pesquisa. Rio de Janeiro: Nascer no Brasil, 2014. 8 p. Disponível em: <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/informe/site/arquivos/anexos/nascerweb.pdf>. Acesso em: 14 de nov. 2018.

LIANG, L. et al. Predictors of mortality in neonates and infants hospitalized with sepsis or serious infections in developing countries: a systematic review. **Frontiers in Pediatrics**, v.6, n. 277, p1-12, 2018.

MANZONI, P. et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 302, n. 13, p. 1421-1428, 2009.

MITHA, A. et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome in very preterm infants. **Pediatrics**, v. 132, n. 2, p 372–380, 2013.

NAPOLITANO, L. M. Immune stimulation in sepsis: to be or not to be? **Chest**, v. 127, n. 6, p. 1882-1885, 2005.

NETO, M. C. **Secretário de estado da saúde do Paraná: linha guia rede mãe paranaense**, 2018. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/LinhaGuiaMaeParanaense_2018.pdf. Acesso em: 14 de nov. 2018.

OHLSSON, A.; LACY, J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 17, n. 3, p. CD001239, 2010.

OLIVIER, F.; et al. Efficacy of minimally invasive surfactant therapy in moderate and late preterm infants/ a multicentre randomized control trial; pediatrics and child health. **Paediatrics & Child Health**, v. 22, n. 3, 2017.

ONUBR. **Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas e todos, em todas as idades**, 2018. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/pos2015/ods3/>. Acesso em: 15 de nov. 2018.

PINTO, A. C. M. et al. **Parto cesáreo eletivo no Brasil uma análise dos fatores associados com base na pesquisa nacional de demografia e saúde (PNDS)**, 2006. Disponível em: http://www.alapop.org/2009/Docs/Pinto_ST2.pdf. Acesso em: 16 de fev. 2012.

PROCIANOY, R. S.; ENÉAS, M. V.; SILVEIRA, R. C. Empiric guidelines for treatment of Candida infection in high-risk neonates. **European Journal of Pediatrics**, v. 165, n. 6, p. 422-423, 2006.

RESENDE, D. S. et al. Reduction of catheter-associated bloodstream infections through procedures in newborn babies admitted in a university hospital intensive care unit in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 6, p. 731-734, 2011.

RODWELL, R. L.; LESLIE, A. L.; TUDEHOPE, D. I. Early diagnosis of neonatal sepsis using a haematologic scoring system. **The Journal of Pediatrics**, v. 1120, n. 5, p. 761-767, 1988.

ROHATGI, S. et al. Seven versus 10 days antibiotic therapy for culture proven neonatal sepsis: a randomized controlled trial. **Journal of Pediatrics and Child Health**, v. 53, n. 6, p. 556-562, 2016.

SCHULLER, S. S. et al. Immunomodulation to prevent or treat neonatal sepsis: past present and future. **Frontiers in Pediatrics**, v. 6, p. 199, 2018.

SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE. **Mãe Paranaense, protocolo de atenção ao pré natal: risco habitual**, 2017. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/pp_cadernoriscohabitualfinal2017.pdf

SHANE, A. L.; STOLL, B. J. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. **Journal of Infection**, v. 68, n. (Suppl 1), p. S24–32, 2014.

SHANE, A. L.; SÁNCHEZ, P. J.; STOLL, B. J. Neonatal sepsis. **The Lancet**, v. 390, n. 10104, p. 1770-1780, 2017.

SHINDLER, T. et al. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population -base retrospective cohort study. **BMC pediatrics**, v. 17, n. 1, p. 59, 2017.

SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. Uma revisão atual sobre sepse neonatal. **Boletim Científico de Pediatria**, v. 1, n. 1, p. 29-35, 2012.

WHO. **Born too soon**: the global action report on preterm birth, 2012. Disponível em: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf. Acesso em: 27 de fev. 2019.

WHO. La Revue de Santé de la Méditerranéeorientale. **Eastern Mediterranean Health Journal**, v. 22, n. 3, 2016.

WHO. The Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative: a call for collaboration and action by 2030. **The Lancet Global Health**, v. 5, n. 4, p. 390-391, 2017.

WHO. **Global health observatory (GHO) data**: neonatal mortality, 2016. Disponível em: http://www.who.int/gho/child_health/mortality/neonatal_text/en/. Acesso em: 14 de nov. 2018a.

WHO. **Recommendations**: intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva: World Health Organization, 2018b.

WYNN, J. L. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 15, n. 6, p. 523-528, 2014.

WYNN, J. L. Defining neonatal sepsis. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 28, n. 2, p. 135-140, 2016.

ZAIDI, A. K. M. et al. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 28, n. (1 Suppl), p. S10-S18, 2009.